

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ ÇOCUKLARDA EGZERSİZ İLE  
TETİKLENEN NAZAL OBSTRÜKSİYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Barış URHAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ ÇOCUKLARDA EGZERSİZ İLE  
TETİKLENEN NAZAL OBSTRÜKSİYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Barış URHAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.A.Kadir KOÇAK

ESKİŞEHİR  
2012

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Barış URHAN'a ait "Mevsimsel allerjik rinitli çocuklarda egzersiz ile tetiklenen nazal obstrüksiyonun değerlendirilmesi" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30 Ocak 2012

Jüri Başkanı            Prof. Dr. A.Kadir KOÇAK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye                        Doç. Dr. Bilal YILDIZ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye                        Doç. Dr. Koray HARMANCI  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. A.Kadir KOÇAK'a, tez çalışmam esnasında emeği ve desteği için Sayın Doç. Dr. Koray HARMANCI'ya ve yardımlarından dolayı Biyoistatistik A.D.'dan Sayın Arş. Gör. Ahmet MUSMUL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Urhan, B. Mevsimsel allerjik rinitli çocuklarda egzersiz ile tetiklenen nazal obstrüksiyonun değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Allerjik rinit burun kaşıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ile karakterize bir tablodur. Bu çalışmada mevsimsel allerjik rinit (MAR)'lı çocuklarda polen mevsimi dışında gelişen rinit semptomlarına egzersizin etkisinin araştırılması planlanmıştır. Çocuk Alerji BD polikliniğine Kasım 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran 10-18 yaş arasında MAR'lı 20 hasta ile aynı sayı ve cinsiyette sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Olguların tümüne modifiye Bruce protokolüne göre koşu bandında egzersiz testi yaptırıldı. Test öncesinde ve sonrasında rinomanometre ile nazal akım ve direnç 0-5-10-15- 30 ve 60.dakikada 150 Pa basınçta ölçüldü. Çalışma ve kontrol grubu burun tıkanıklığı, hapşırık, burun akıntısı/post nazal akıntı ve burun kaşıntısı semptomları açısından işlem öncesi ve ölçümler sırasında sorgulandı. Görsel analog skalası ile test öncesi ve ölçümler sırasında 0-10 arası bir puan vererek burun açıklıklarını değerlendirmeleri istendi. Egzersiz sırasında ve/veya sonrasında burun tıkanıklığı ile birlikte, total nazal akımda %40 düşme ve/veya total nazal dirençte %100 artış olan olgularda test pozitif olarak değerlendirildi. MAR'lı hastalarda % 40 oranında egzersiz sonrası nazal obstrüksiyon saptandı. Kontrol grubunda bu oran % 5 olarak bulundu ( $P < 0.05$ ). Anterior rinomanometri ile görsel analog skala skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı. MAR'lı hastaların nazal pasajlarında allerjen temasının olmadığı dönemlerde de saptanan inflamatuvar hücreler ve mediatörler minimal persistan inflamasyona yol açmakta, bu inflamasyon allerjenlere ve non-spesifik iritanlara karşı duyarlılıkta artışa neden olmaktadır. Bu durum çalışmamızda da olduğu gibi egzersiz gibi uyaranlara karşı artmış cevaptan sorumlu olabilir. Egzersize bağlı nazal obstrüksiyonun tanısında anterior rinomanometrinin etkin ve objektif bir test yöntemi olarak kullanılabilceği, rinomanometri ölçümü yapılamayan durumlarda görsel analog skala skorunda güvenilir olduğunu ortaya konuldu. Egzersizin; MAR'lı çocuklarda allerjen temasının olmadığı dönemde burun tıkanıklığı ve rinit yakınmalarına neden olabileceği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** egzersiz, nazal obstrüksiyon, rinomanometri, görsel analog skoru

## ABSTRACT

**Urhan, B. Evaluation of exercise induced nasal obstruction in children with seasonal allergic rhinitis. Eskişehir Osmangazi University, Medical School, Department of Pediatrics. Thesis of Specialization in Medicine, Eskişehir, 2012.**

Allergic rhinitis is a common clinical condition characterized by itching, sneezing, nasal obstruction or watery rhinorrhea. The aim of this study was to evaluate the exercise induced rhinitis symptoms in children during non-pollen exposure. In this study, 20 children with seasonal allergic rhinitis which have been admitted to Pediatric Allergy Unit and age-and sex matched 20 controls enrolled between November 2010 and February 2011. A modified Bruce protocol has been used for all patients and controls. Measurement of nasal airflow and resistance to airflow have been evaluated with nasal rhinomanometry before challenge and after at 0, 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> minutes of exercise test (150 pa). Nasal obstruction, sneezing, rhinorrhea and postnasal discharge has been assessed by the physicians before, during and after test. Visual analog scale which was anchored from 0 to 10 for nasal obstruction, have been performed before and after the test. With rhinomanometry, the results are accepted as positive when nasal obstruction with a 40% decrease in total nasal airflow and/or when airflow resistance increases by 100% during or after exercise test. 40% out of children with seasonal allergic rhinitis have nasal obstruction after exercise test, comparing 5% in controls ( $p < 0.05$ ). Results of anterior rhinomanometry have been positively correlated with visual analog scale scores. In subjects with seasonal allergic rhinitis, have been found inflammatory cell infiltration and adhesion molecules in the nasal mucosa, called minimal persistent inflammation, even without threshold doses of allergen, may contribute to hyperreactivity and increased susceptibility to allergens and non-specific irritants. This condition might be associated with increased susceptibility to exercise which shown in our study. Anterior rhinomanometry could be used an effective and objective test for the definition of exercise induced nasal obstruction. Visual analog scale scoring could be use for the diagnosis when rhinomanometry is not available. I our study we showed that exercise might be associated with nasal obstruction and other complaints of rhinitis in children with seasonal allergic rhinitis without allergen exposure.

**Key Words:** Exercise, Nasal Obstruction, Rhinomanometry, Visual Analog Scale

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Allerjik Rinit	3
2. 1. 1. Tanım ve Sınıflama	3
2. 1. 2. Epidemiyoloj	4
2. 1. 3. Risk Faktörleri	5
2. 1. 4. Allerjik Rinitin Patofizyolojisi	8
2. 1. 5. Klinik Bulgular ve Tanı	14
2. 1. 6. Rinomanometre	21
2. 1. 7. Allerjik Rinite Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar	24
2. 1. 8. Ayırıcı Tanı	29
3. 1. 9. Tedavi	33
2. 2. Egzersiz ve Allerjik Hastalıklar	42
2. 2. .1. Egzersize Bağlı Astım/ Bronkokonstrüksiyon	42
2. 2. 2. Egzersize Bağlı Ürtiker ve Anafilaksi	46
2. 2. 3. Egzersize Bağlı Nazal Obstrüksiyon/Rinit	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3. 1. Semptom Skoru	52
3. 2. Görsel Analog Skoru(GAS)	53
3. 3. Periferik Kan Eozinofil Sayısı ve Total Serum IgE Düzeyi	53
3. 4. Phadiatop	53
3. 5. Deri Testi	54



	Sayfa
3. 6. Solunum Fonksiyon Testi	54
3. 7. Rinomanometri	54
3. 8. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR	88

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AR	Allerjik Rinit
ARIA	Allerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma)
BİEBA	Besin ilişkili egzersize bağlı astım
CD	Clusters of Differentiation
CGRP	Kalsitonin geni ilişkili peptid
CysLT	Sisteinil Lökotrien
EBA/B	Egzersize Bağlı Astım/Bronkokonstrüksiyon
EBNO/R	Egzersize Bağlı Nazal Obstrüksiyon/Rinit
EBÜ/A	Egzersize Bağlı Ürtiker ve Anafilaksi
ECP	Eozinofilik Katyonik Protein
EDN	Eozinofil Kaynaklı Nörotoksin
EPO	Eozinofil peroksidaz
FcεR1β	IgE için yüksek afiniteli reseptör beta subünit
GAS	Görsel Analog Skoru
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
GÖRH	Gastroözefagial Reflü Hastalığı
GRP	Gastrin salıcı peptid
ICAM -1	İntersellüler Adezyon Molekülü
IFN	İnterferon
IgE	İmmünglobülin E
IL	İnterlökin
ISAAC	Çocuklarda Uluslararası Astım ve Alerji Çalışması (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)
İT	İmmünoterapi
LFA	Lenfosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen
LRA	Lökotrien reseptör antagonistleri
MAR	Mevsimsel Allerjik Rinit
MBP	Majör Bazik Protein
MHC	Major Histokompatibilite Kompleks

NARES	Nonallerjik Rinit Eozinofili Sendrom
NF-ATc	Aktive T hücrelerinin Nükleer Faktörü
NSAİİ	Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç
OM	Otitis media
Pa	Pascal
PAR	Perennial Allerjik Rinit
RANTES	Normal T Hücre Ekspresyon ve Sekresyon Aktivasyon Regülasyonu
RAST	Radioallergosorbent Test
STAT	Transkripsiyon Proteinin Sinyal Transdüseri ve Aktivatörü
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TNR	Total Nazal Direnç
TSPL	Timik Stromal Lenfopoetin
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ( Vascular Endothelial Growth Factor)
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Atopik yürüyüş. Atopik hastalıkların yaşla birlikte değişimi	6
2.2. Hijyen hipotezi	8
2.3. Allerjik rinit patofizyolojisi	12
2.4. Minimal persistan inflamasyon	13
2.5. Anterior rinomanometri	23
2.6. Rinomanogram	24
2.7. Allerjik rinite eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar	25
2.8. Allerjik rinitte tedavi	37
2.9. EBA/B patofizyolojisi	43
3.1. Görsel analog skala	53
4.1. Allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubunda egzersiz testi sonrası total nazal direnç değişimi	61
4.2. Allerjik rinitli hastalarda egzersiz sonrası total nazal direnç değişimi	61
4.3. Sağlıklı kontrol grubunda egzersiz sonrası total nazal direnç değişimi	62
4.4. Egzersiz testi sonrası hasta ve kontrol grubunda EBNO varlığı.	62
4.5. EBNO gelişen hastalarda semptomların dağılımı	64
4.6. EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total nazal direnç değişimi	65
4.7. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda egzersiz sonrası 30. dakikada total nazal direnç ve görsel analog skala skoru arasındaki korelasyon	66
4.8. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda egzersiz sonrası 30. dakikada total hava akımı ve görsel analog skala skoru arasındaki korelasyon	67

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Allerjik rinitin sınıflandırılması	4
2.2. Rinit nedenleri	30
2.3. Rinitleri taklit eden durumlar	32
2.4. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yakınmalara etkisi	38
4.1. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri	56
4.2. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun total serum IgE ve periferik kan eozinofil sayısı değerleri	57
4.3. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun deri prick testi ile Phadiatop sonuçlarının karşılaştırılması	57
4.4. Allerjik rinitli hastalarda ve kontrol grubunda pasif sigara içiciliğinin solunum fonksiyonlarına etkisi	58
4.5. Allerjik rinitli hastalarda ve kontrol grubunda pasif sigara içicisi olan ve olmayan çocukların bazal total nazal direnç ve hava akımı değerlerinin karşılaştırılması	58
4.6. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun egzersiz testi öncesi bazal rinomanometri, SFT ve GAS değerleri	59
4.7. Çalışma grubunda EBNO gelişen ve gelişmeyen hastalarda EBA/B dağılımı	59
4.8. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun egzersiz testi sonrası TNR değerlerinin karşılaştırılması	60
4.9. EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları	63
4.10. EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total nazal direnç değişimi	64
4.11. Total nazal direnç ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi	65
4.12. Total hava akımı ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi	67

## Sayfa

4.13.EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total nazal direnç ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi	68
4.14.EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total hava akımının ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi	69

## 1. GİRİŞ

Egzersiz; astım, rinit, anafilaksi ve ürtiker gibi bir çok aşırı duyarlılık reaksiyonunun önemli bir tetikleyicidir (1). Egzersizin solunum yollarında daralma ile ilişkisi ilk kez MS 1. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından bildirilmiştir. Sir John Floyer 1698 yılında aşırı egzersizin astımlılarda nefes darlığına yol açtığını gözlemlemiştir, Henry Hyde Slater ise 1864 yılında çok soğuk ve rüzgarlı kış günlerinde, hızlı yürüme veya koşmanın astımı tetiklediğini bildirmiş ve soğuk havanın lokal bir irritan olduğu görüşünü ileri sürmüştür. Egzersize bağlı astım bilimsel yöntemler ile ilk defa 1946 yılında Herxheimer tarafından gösterilmiştir(2). Günümüzde egzersize bağlı astım/bronkokonstrüksiyon (EBA/B) spor yapan kişilerin sağlığını ve fiziksel performansını etkileyen önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir. Egzersizin ürtiker ve anafilaksi ile ilişkisi ilk kez 1979 yılında ortaya konmuştur (3). Günümüze kadar binden fazla olgu bildirilmiştir ve bildirilen olgu sayısı her geçen gün artmaktadır.

Egzersizin burun fizyolojisi üzerine olan etkileri ise tartışmalıdır. 1800'lerin sonunda Blackley açık havada yapılan egzersizin, mevsimsel allerjik rinitli hastalarda yakınmaları kötüleştirdiğini gözlemiş ve hastalara açık havada egzersiz yapmamalarını tavsiye etmiştir. 1968'de Richerson ve Seebom egzersizin mevsimsel allerjik rinitli hastalarda nazal hava yolu direncini azalttığını gösteren ilk bilimsel çalışmayı yayınlamışlardır (1, 4). Daha sonraki yıllarda nazal direnç ve hava akımını ölçmek amacıyla rinomanometrinin kullanıma girmesiyle yapılan çalışmalarda bir çok araştırmacı tarafından, egzersiz sırasında sempatik sistem aktivasyonuna bağlı gelişen vazokonstrüksiyonun total nazal direnci azaltarak burun açıklığında artışa yol açtığı bildirilmiştir. Karşıt olarak egzersizin özellikle allerjik rinitli hastalarda rinit semptomlarını tetiklediğini ve nazal obstrüksiyon gelişimine neden olduğunu savunan çalışmalarda bulunmaktadır (5). Allerjik rinit (AR) spesifik allerjenlere karşı oluşan IgE aracılı nazal mukozanın eozinofilik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. AR, semptomların ortaya çıkış ve allerjene temas edilen zaman dilimine göre mevsimsel allerjik rinit (MAR) ve perennial allerjik rinit (PAR) olmak üzere ikiye ayrılır (6, 7, 8). Mevsimsel allerjik rinit mevsimsel burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde ve burunda kaşıntı ve hapşırıkla karakterizedir.

Bu semptomlar periyodiktir ve duyarlı hastalarda bitkilerin tozlaşma zamanında ortaya çıkar (8). AR'nin en sık birlikte görüldüğü hastalık astımdır. Her iki hastalık arasındaki yakın ilişkiyi gösteren epidemiyolojik veriler ile birlikte, alt ve üst solunum yolları arasındaki immünolojik ve anatomik benzerliklerin ortaya konması AR ve astımın tek hava yolu tek hastalık olarak kabul edilmesine neden olmuştur (6).

Bu çalışmada MAR'lı hastalarda allerjen temasının olmadığı sezon dışı dönemde, objektif yöntem olarak anterior rinomanometri kullanılarak fiziksel egzersizin nazal obstrüksiyon ve rinit semptomları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmakta, egzersiz sonrası nazal obstrüksiyon ve rinit gelişen hastalarda anterior rinomanometri ile ölçülen total hava akımı ve total nazal direnç değişiklikleri ile görsel analog skala skoru arasındaki ilişkisinin belirlenmesi planlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Allerjik Rinit

#### 2. 1. 1. Tanım ve Sınıflama

AR bir veya birkaç allerjen duyarlılığının neden olduğu, burun mukozasının IgE aracılıklı enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (6). Duyarlı olunan antijen ile karşılaşma; burun kaşınması, hapşırık, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi sık görülen yakınmalar yanında, kulakta ve boğazda kaşıntı, başağrısı, halsizlik, koku alma duyusunda azalma ve kulaklarda tıkanıklık hissi gibi daha nadir görülen yakınmalara da neden olmaktadır (7).

Allerjik rinit yaklaşık %80 oranında mevsimsel özelliktedir ve bu şekli mevsimsel allerjik rinit olarak tanımlanır. Hastaların %20'sinde ise allerjik rinit yıl boyu görülür ve perennial allerjik rinit olarak adlandırılır. Mevsimsel allerjik rinitte karşılaşılan en sık etkenler ot ve ağaç polenleridir. Polenler nisan-eylül ayları arasında etkendirler (8). Perennial allerjik rinit ise ev tozu akarları, hayvan kaynaklı proteinler, hamamböceği, ev içi mantar sporları ve evcil hayvanlara bağlı olarak gelişmektedir (9).

Duyarlı olunan allerjene göre yapılan bu sınıflama her zaman klinik görünümü yansıtmamaktadır. Pek çok hasta hem mevsimsel hem de perennial olmak üzere birden fazla allerjene karşı duyarlıdır ve yılın çeşitli dönemlerinde veya yıl boyunca semptom gösterirler veya inflamasyonun hafif olduğu olgularda polen döneminde mevsimsel özellik oluşturacak kadar belirgin yakınmalar olmayabilir. Belirli coğrafi bölgelerde polenler ve küfler atmosferde yıl boyu kalabildiğinden perennial alerjenlerdir. Bu nedenle hastalarda yıl boyu süren yakınmalara yol açmaktadırlar. Mevsimsel allerjik rinit semptomları burun mukozasındaki “priming etki” ve “minimal persistan inflamasyon” fenomenine göre her zaman sadece tanımlanan allerjen mevsiminde ortaya çıkmaz. İnfeksiyonlar, egzersiz, sigara ve keskin kokular gibi nonspesifik uyaranlar, allerjenle karşılaşma olmasa dahi yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilmektedirler (6).

Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (WHO) ile işbirliği içinde yürütülen “allerjik rinit ve astım üzerine etkisi (ARIA)” başlıklı çalışmada tüm bu öne sürülen gerekçelerle allerjik rinite yeni bir sınıflama

getirilmiştir. Yeni önerilen bu allerjik rinit sınıflaması, yakınmaların sürekliliği ve şiddetini esas almaktadır. Yakınmaların sürekliliğine göre intermittan ve persistan; şiddete göre hafif ve orta-ağır olarak gruplandırılması üzerinde durulmaktadır. Bu sınıflamada intermittan hastalarda yakınmaların haftada 4 günden az veya yılda 4 haftadan kısa sürdüğü; persistan hastalarda ise yakınmaların hem haftada 4 günden daha fazla hem de yılda 4 haftadan uzun sürdüğü kabul edilmektedir. Ayrıca hastalık şiddetinin de hafif veya orta-ağır olmak üzere iki alt başlık altında incelenmesi önerilmektedir (6).(Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Allerjik rinitin sınıflandırılması (6).

İntermittan	Persistan
Semptomların süresi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haftada 4 günden az ya da</li> <li>• 4 haftadan kısa</li> </ul>	Semptomların süresi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haftada 4 günden fazla ya da</li> <li>• 4 haftadan uzun</li> </ul>
Hafif	Orta-Ağır
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal uyku</li> <li>• Normal günlük aktivite/spor</li> <li>• Normal iş ve okul hayatı</li> <li>• Ağır semptom yok</li> </ul>	Bir yada daha fazlası <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uyku bozukluğu</li> <li>• Günlük iş, spor ve eğlence aktivitelerinin kısıtlanması</li> <li>• İş ve okul hayatında sorunlar</li> <li>• Ağır semptomlar</li> </ul>

### 2. 1. 2. Epidemiyoloji

Allerjik rinit global bir sağlık problemi olup, gelişmiş ülkelerde toplam nüfusun % 10-20'sini etkilemektedir. Anket, objektif test veya fiziksel incelemeye dayalı çeşitli çalışmalar Avrupa ülkelerinde prevalansının son on yılda giderek arttığını göstermektedir (9). Çocukluk yaş grubunda da prevalansı sürekli artış gösteren allerjik rinit, günümüzde çocukluk yaş grubunun en sık görülen kronik allerjik hastalığıdır (10). Anket yöntemiyle AR ve diğer allerjik hastalıkların

sıklığının araştırıldığı ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Faz 1 çalışmasında AR prevalansı, 6-7 yaş arası çocuklarda (38 ülkede 91 merkez) % 0.8-14.9, 13-14 yaş arası çocuklarda ise (56 ülkede 155 merkez) % 1.4-39.7 olmak üzere çok değişken değerlerde bulunmuştur (11).

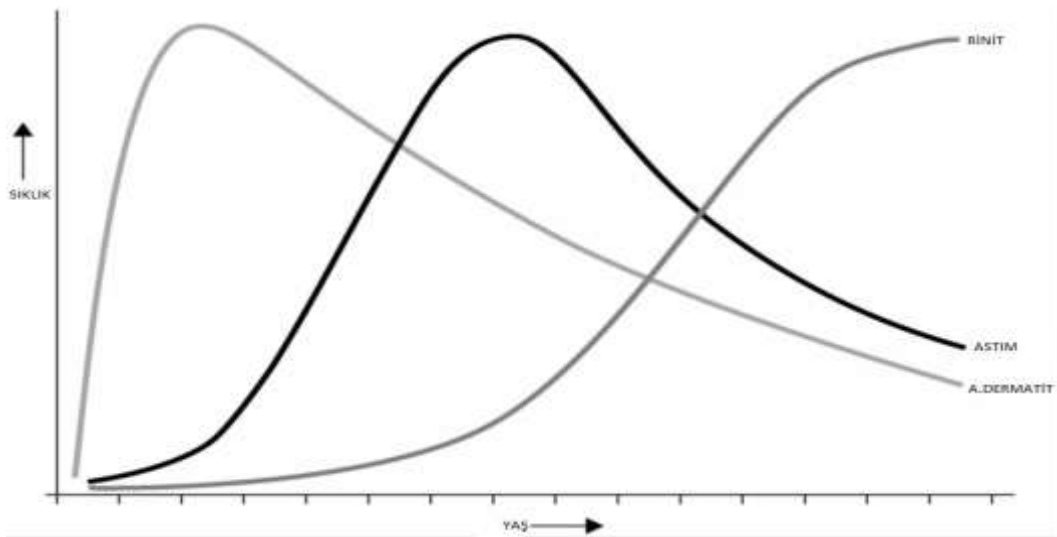
Ülkemizde rinit ile ilgili ilk epidemiyolojik araştırma Ankarada 1966-67 yılları arasında yapılmış ve araştırmaya katılan 6-13 yaş arası ilkokul çağındaki 1163 çocuğun %41.6'sında perennial allerjik rinit saptanmıştır. 2006 yılında ISAAC Faz 2 çalışmaları kapsamında Ankara'da yapılan diğer bir araştırmada ise, 9-11 yaşları arasındaki 2774 okul çağı çocuğunda allerjik rinit prevalansı %30 olarak bildirilmiştir (12). Denizli ilinde 2006 yılında 13-14 yaş grubunda 3004 çocuk ile ISAAC anketi uygulanarak yapılan çalışmada hayat boyu rinit ve doktor tanıli allerjik rinit yaygınlığı sırasıyla % 34.2 ve % 4.3 olarak bulunmuştur (13). Ülkemizde allerjik rinit prevalansına yönelik olarak yapılan diğer çalışmalarda allerjik rinit prevalansı % 2.9 ile % 17.6 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (14, 15).

### 2. 1. 3. Risk Faktörleri

**Genetik faktörler:** Genetiğin rolü atopik eğilimin aktarılması ve genel IgE cevabının kontrolü üzerinedir. Atopi ile ilişkisi ilk olarak saptanan genetik alan kromozom 11q13'tür ve bu alanın IgE cevabının düzenlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (16). Antijen bağımlı mast hücre degranülasyonu, sitokin salınımı ve IgE ile ilişkili FcεR1β ( IgE için yüksek afiniteli reseptör beta subünit) zincir geninin de 11q23 bölgesinde lokalize olduğu ileri sürülmüştür (17). Kromozom 5 üzerinde allerjik rinitle ilişkili olabilecek bir çok gen mevcuttur. IL-3,4,5,9,13,GM-CSF genleri bu kromozom üzerinde yer alır ve total serum IgE düzeyi üzerine etkili oldukları gösterilmiştir (18). İnterferon gama (IFN-γ) T helper 1 (Th 1) lenfositlerden salgılanan ve T helper 2 (Th 2) lenfositleri baskılayan dolayısı ile atopinin ortaya çıkmasını önleyen bir sitokindir. Atopik bebeklerde periferik kan mononükleer hücrelerinin IFN-γ sentez etme yeteneğinin azaldığı ve 12. Kromozomda bulunan ve IFN-γ sentezini kodlayan genlerde bir defekt olabileceği düşünülmektedir (19).

Ailede allerjik hastalık öyküsü, alerji gelişimi için en önemli risk faktörüdür (20). Bir allerjik ebeveyni olan çocuğun alerji geliştirme riski % 30 iken,

ebeveynlerinden her ikisi de allerjikse bu oran % 50'ye yükselmektedir. Eğer her iki ebeveyninde de benzer allerjik yakınması varsa çocukta allerji gelişme riski % 72 olmaktadır (21). Ailede atopik hastalık öyküsünün ve erken atopik dermatitin, ilerleyen yaşlarda astım ve allerjik rinit gibi solunum yolu allerjilerine yatkınlık yaratan başlıca etmenler olduğu ileri sürölmektedir (22). Erken ocukluk döneminde allerjik hastalık belirtilerinin sıralı gelişmesi atopik yürüyüş olarak adlandırılır. Buna göre yaşamın ilk yılında atopik dermatit ve diğer deri allerjileri ortaya çıkmaktadır. Bundan sonra atopik dermatit sıklıkla ilk birkaç yıl içerisinde gerilerken, bronşlar allerjik uyarılara karşı hedef organ olmakta ve astım bronşiyale ortaya çıkmaktadır. Astımın sıklığı da 6-8 yaşlar arasında azalma gösterirken, bu yaşlardan itibaren allerjik rinit prevalansı artmaktadır (23) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Atopik yürüyüş. Atopik hastalıkların yaşla birlikte değişimi (6).

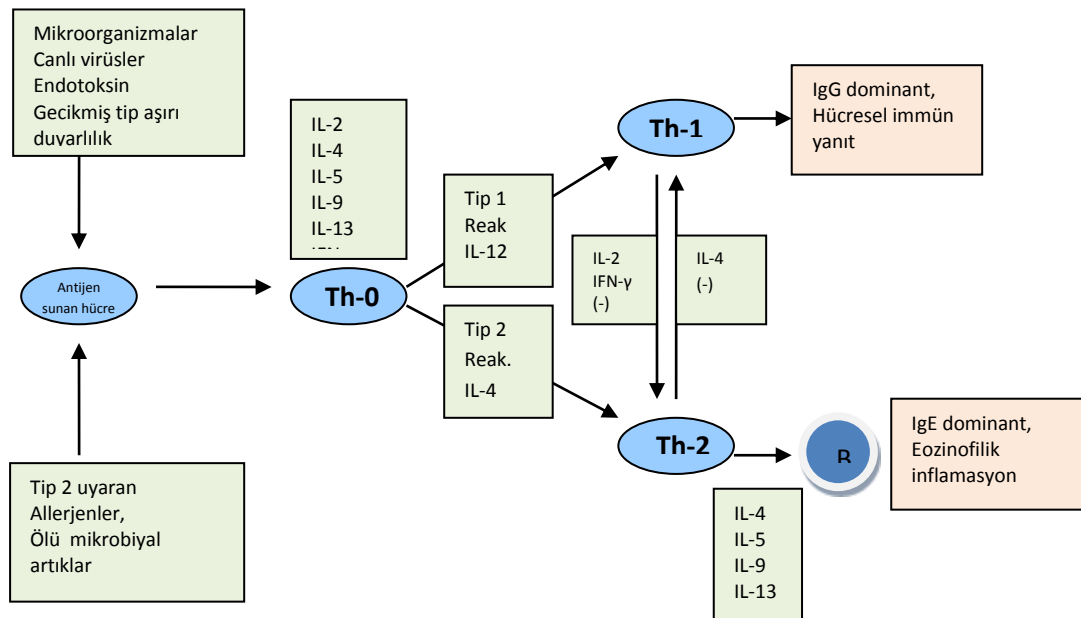
**Çevresel faktörler ve hijyen hipotezi:** Allerji gelişiminde genetik yatkınlığa ek olarak çevresel faktörlerde rol oynamaktadır. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü ortaya koymaktadır. Allerjik duyarlanma için genetik yatkınlıkla birlikte allerjen teması gereklidir. Allerjenler duyarlı kişilerde spesifik IgE yapımını uyarır ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Oral, parenteral veya solunum yolu ile vücuda alınabilirler.

Aeroallerjenler allerjik rinite neden olan en önemli allerjen grubudur. Ev tozu akarları, hayvan allerjenleri, hamamböceği allerjeni ve mantarlar iç ortam allerjeni olarak tanımlanır. Dış ortam allerjenleri ise polenler, mantarlar ve hayvan allerjenleridir.

Annenin hamilelik sırasında düşük antioksidan alımı, antibiyotik kullanımı, yoğun allerjen teması ve buna bağlı artmış maternal IgE düzeyleri, annenin sigara içmesi ve sezaryen doğumun (doğum kanalı florası ile kolonizasyon eksikliği nedeniyle) artmış atopi riski ile birlikte olduğu öne sürülmüştür, Polen mevsiminde doğmak da allerjik rinit riskini artıran faktörlerdendir (24-30). Doğum sonrası özellikle ilk 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenmenin koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (26, 27, 31, 32). Bu durumun anne sütünün immünmodülatör etkilerine ek olarak anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ve diğer besinlerle geç karşılaşmaya da bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yüksek sosyoekonomik düzey, şehir yaşamının özellikleri olan kirli hava, aşırı kalabalık, kötü havalandırma, uygunsuz ısınma, sigara ve ev içi allerjenlerle temas atopik hastalıkların gelişimini veya şiddetini artırmaktadır (33, 34). Aile yapısındaki bozukluklar ve uygunsuz sosyal destek gibi psikososyal faktörler de atopi gelişme riski ile uyumlu bulunmuştur (35). Allerjik rinit ve astım ergenlik öncesi dönemde erkeklerde daha sık görülmekte iken, püberte sonrası ise tam tersine ve çok daha yüksek oranda kadınlarda daha sık görülmektedir (36-38). Bu durum erkek steroid hormonlarının immünsüpresif etkilerine karşın, östrojenlerin proinflamatuvar etkilerinin olması ile açıklanmaktadır (39).

Ailedeki çocuk sayısı ile allerjik rinit gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmış ve büyük kardeşlerle hijyenik olmayan temasın allerjik hastalıkların gelişimini engelleyebileceği ileri sürülerek bu görüş “Hijyen hipotezi” olarak tanımlanmıştır (40, 41). Daha sonraki yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hijyen hipotezinin tek bir etkenle ilişkili olmadığını, kişisel hijyenin artışı, aşılama oranlarında artış, azalmış infeksiyon oranı, antibiyotik kullanımında artış ve beslenmede olan değişikliklerin de rolü olduğunu göstermiştir (41). Hijyen hipotezinin immünolojik temelinde tip 1 (Th-1) ve tip 2 (Th-2) T helper hücrelerin rol oynadığı iki ana immünolojik yoldan söz edilmektedir. Bu iki efektör hücre grubu karşılıklı inhibitör ve regülatör özelliklere sahiptir. Th-1 ve Th-2 hücreler ya

gecikmiş hücresel yanıt ve düşük serum IgG düzeyi (Th-1) ya da yüksek IgE düzeyi, eozinofili, atopi ve hava yolu aşırı duyarlılığı (Th-2) ile sonuçlanan sitokin ve kemokin etkileşim sürecini başlatır (42). Bebekler Th2 baskın yanıt ile doğarlar(43). Enfeksiyon etkenleri özellikle de intrasellüler patojenler makrofajlardan İnterlökin 12 (IL-12) üretimini uyararak IFN- $\gamma$  ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) sekresyonuna yol açmakta, sonuçta Th1 tip immün yanıt oluşarak Th2 immün yanıt baskılanmaktadır. Çocukluk çağının ilk dönemlerinde IL-12 üretimi olmazsa Th-2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir (43, 44) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hijyen hipotezi

#### 2. 1. 4. Allerjik Rinitin Patofizyolojisi

Burun mukozası burunu oluşturan kemik ve kıkırdak yapının üzerini örten, dışarıdan içeriye doğru 3 bölgeye ayrılır. İlk giriş vestibül olup çok katlı stratifiye yassı epitel ile örtülüdür. Biraz arkada istmus vardır. Daha geride ise asıl nazal mukozayı oluşturan psödostratifiye epitle örtülü nazal kavite vardır. Bu kavitede alt, orta ve üst konka ile bunların arasından oluşan meatus vardır. Özellikle konkalar olmak üzere bu yapılar inhale edilen havanın temizlenmesi, nemlenmesi ve ısıtılmasında görev alır. Solunum sistemi direncinin %50'sinden burun sorumludur

(45). Nazal kavitedeki hava akımı nazal kavitenin farklı yerlerinde, inspiryumda, ekspiryumda, istirahat halinde veya egzersiz sırasında farklı özellikler gösterir. İstirahat esnasında inspiryumda laminar bir akım söz konusudur. Ekspiryumda ise akım türbülantır. Egzersizde hava akımının türbülansı artar. Burun boşluklarının solunum havasına karşı gösterdikleri dirence nazal direnç denir. Nazal direnç burun fonksiyonları açısından çok önemlidir. Nazal direnç sayesinde gelişen türbülans, hava ile nazal mukoza arasındaki temas yüzeyini arttırarak havanın nemlenmesini, ısıtılmasını ve temizlenmesini sağlar. Özellikle venöz sinüzoidlerin kanlanma derecesi nazal direnci etkiler. Otonom sinir sisteminin kontrolündeki nazal kavitede sempatik sistem uyarısı vazokonstriksiyona, parasempatik sistemin uyarılması ise glandüler sekresyonların artmasına, vazodilatasyona ve nazal konjesyona neden olur. Nazal direncin değerlendirilmesinde rinomanometri ve nazal peak flow testleri kullanılmaktadır.

Allerjik rinit mukozal inflamasyon ile karakterizedir. Mukozal inflamasyonun oluşması için 4 ana basamak gerekmektedir; 1) Antijen sunumu. 2) T hücre farklılaşması. 3) IgE sentezi. 4) Mast hücre degradasyonu

### **Antijen Sunumu**

Allerjik rinitin gelişmesi için allerjene karşı atopik bir duyarlılık ve duyarlılaşan kişinin allerjenle karşılaşması gereklidir. Burun mukozasına ulaşan allerjenler, antijen sunan hücreler (deride Langerhans hücreleri, mukozada dendritik hücreler) tarafından fagosite edilerek lizozomal enzimlerle 4-7 aminoasit uzunluğundaki peptidlere parçalanır. Antijen sunan hücreler içinde hazırlanmış peptitler, klass II MHC moleküllerine bağlanır ve ilk önce hücre yüzeyine daha sonra tonsil dokusuna ve bölgesel lenf nodlarına taşınırlar. Burada antijen sunan hücreler tarafından farklılaşmamış yardımcı T (Th0) hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir (46).

### **T Hücre Farklılaşması**

Antijenin CD4(+) T hücre yüzeyindeki antijen reseptörüne bağlanması ile proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli olan ilk sinyal başlar. Naive T hücrelerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyal, hem T hem de dendritik hücre

yüzeyinde bulunan ve kostimülatör olarak adlandırılan moleküller (CD28/ CD86, intersellüler adezyon molekülü ICAM-1, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1, CD40L/ CD40) tarafından sağlanır. Doğal T hücrelerinin farklı efektör hücelere dönüşmesinde dentritik hücreler önemli bir etkiye sahiptir. T hücre yanıtını Th1 ve Th2 yönünde farklılaştırma yeteneklerine göre matür dendritik hücreler de dendritik hücre 1 ve 2 olarak iki gruba ayrılır. Matür dendritik hücreler IL-12 varlığında dentritik hücre 1, Timik stromal lenfopoetin (TSPL) ve prostaglandin E2 varlığında ise dentritik hücre 2 yönünde farklılaşırlar (47). TSPL timusta medulla hassal korpüsküllerinde eksprese edilir. Astımlı hastalarda epitel hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir. Dentritik hücelere TSPL reseptörü ile bağlanarak doğal T hücrelerinin Th2 yönünde farklılaşmasına neden olur (48, 49). Dendritik hücre 1'den salgılanan IL-12, Th hücrenin Th1 yönünde farklılaşmasına neden olurken, IL-4 ise dentritik hücre 2 gelişimini uyarır (47). T hücrelerin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşmasında dendritik hücre tipinin yanı sıra antijenin tipi, miktarı ve ortamda bulunan sitokinler ile transkripsiyon faktörleri rol oynar. Antijen sunumunun yapıldığı ortamda IL-12, IL-18 ve IFN- $\gamma$ 'nın miktarı fazla ise Th0 hücreleri Th1 yönünde farklılaşır. Th1 hücreleri IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-3, GM-CSF gibi sitokinler salgılar, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesine neden olur. Th1 farklılaşması ile hücreler IFN- $\gamma$  üretir. IFN- $\gamma$  yardımıyla Th2 farklılaşması ve IgE yapımını inhibe olur. T-bet (Th1 assosiyasyon transkripsiyon faktörü) ise Th1 lenfosit gelişimi, IL-12 ve IFN- $\gamma$  yapımını kontrol eder. Regulator T (Treg) hücreleri de fazla miktarda IL-10 yapımına neden olarak Th2 hücre fonksiyonlarını baskılayabilir. Sonuç olarak eğer karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise ve bu farklılaşma Th1 yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt hücresel immünite ve geç tip hipersensitivite yönünde olur. Antijenin sunulduğu ortamda IL-12 yoksa IL-4 ve IL-13 fazla ise Th0 lenfositler Th2 yönünde farklılaşır. Th2 yönünde farklılaşmaya GATA-3, c-maf, aktive t hücrelerinin nükleer faktörü (NF-ATc) ve STAT-6 gibi transkripsiyon faktörleri aracılık eder GATA3 ve STAT-6 Th2 lenfosit gelişimi ve IL-5 sentezini denetler. Ortamda bulunan IL-4, Th2 tipi T lenfosit farklılaşmasının yanı sıra B lenfositlerden IgE sentezi, Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunun artışı, IgE'nin FC $\epsilon$  reseptör ve çeşitli sitokin, kemokin reseptörlerinin düzeyini de kontrol eder.



### **IgE Sentezi**

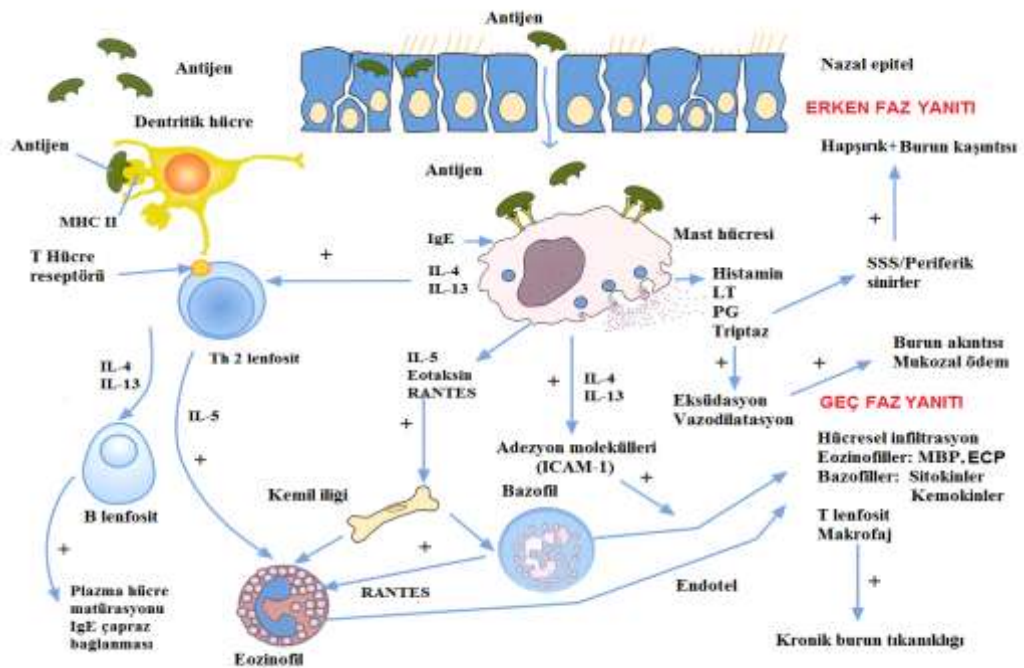
Th2 hücrelerinden sentezlenen IL-4 ve IL-13 dolaşımdaki B lenfositlerinin olgunlaşarak plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar (50). Plazma hücreleri de antijene spesifik IgE salgılar. T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu Ligandın B hücre yüzeyindeki CD 40'a bağlanması da IgE sentezi için ikinci sinyali oluşturur. Böylece allerjik inflamasyonun ilk basamağında spesifik IgE'nin sentezlenmesi ile duyarlanma gerçekleşmiş olur

### **Mast Hücre Aktivasyonu, Erken ve Geç Allerjik Reaksiyon**

Duyarlanma süreci sonunda oluşan spesifik IgE'ler mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE (FcεRI) reseptörlerine bağlanır (51). Spesifik allerjen ile tekrar karşılaşılması ve allerjenin aynı anda iki farklı IgE'ye bağlanması molekülleri arasında çapraz bağların oluşmasına ve çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. Mast hücre aktivasyonu sonucunda hücrede hazır bulunan ve yeni sentezlenen mediatörler degranülasyonla salgılanır (52). Başta histamin olmak üzere sisteinil lökotrienler (LT C4, D4, E4) ve prostaglandinler (PG D2) allerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikasında oluşan ve bir-üç saat sürebilen erken faz yanıtı yol açar (53). Bu reaksiyon deri allerjisi olan kişilerde ödem ve kızarıklık, allerjik rinitli kişilerde burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı, astımda ise hışıltı ve nefes darlığı bulgularına neden olur. Bu fazda histamin en önemli etkiye sahiptir ve antihistaminikler erken faz semptomlarını % 50-60 azaltırlar (54). Erken faz yanıtın ortaya çıkmasından 4-6 saat sonra hedef dokuda eozinofil ve bazofiller başta olmak üzere, nötrofilleri de içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize geç allerjik yanıt ortaya çıkar (46). Geç faz yanıtında IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofillerin endotele bağlanmasını artırırken eotaksin, IL-5 ve RANTES eozinofil kemotaksisini sağlar. Geç dönem semptomları gelişen kişilerden alınan nazal lavaj örneklerinde eozinofil ve nötrofil sayıları oldukça yüksek bulunmuştur (55). Geç faz yanıtın da en önemli hücreler eozinofillerdir. Eozinofillerin dokuda arttığı en önemli göstergesi eozinofilik katyonik proteinin (ECP) dokuda artışıdır (46). Aktive eozinofiller, eozinofil proliferasyonunu, migrasyonu ve adhezyonunu stimüle eden diğer mediatörleri salgırlar(56). Ayrıca aktive eozinofillerden

salgılanan eozinofil katyonik protein, majör bazik protein (MBP), eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN), eozinofilik peroksidaz (EPO), CysLT'ler, sitokinler, matriks metalloproteinazları ve reaktif oksijen metabolitleri hedef dokuda hasara neden olurlar (57). Nazal lavaj örneklerindeki ECP seviyelerinin 24 saat sonraki semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(58). Bu süreç deri allerjisinde ödem ve kabarıklık, allerjik rinitte burun tıkanıklığı, astımda ise hışıltının devam etmesi veya yeniden ortaya çıkışı ile karakterizedir.

Son dönemlerde nöronal inflamasyonun allerjik rinit patofizyolojisinde önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Allerjik inflamasyonda ortaya çıkan histamin duyu sinirleri üzerindeki H1-R reseptörlerine bağlanarak, P maddesi, Nörokinin A (NKA), Nörokinin B (NKB), Gastrin salıcı peptid (GRP), Kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) gibi bazı nöropeptidlerin salınımına yol açmaktadır. Ortaya çıkan taşıkininler sırasıyla NK-1, NK-2, NK-3 özgül reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artma, mukus sekresyonu, seröz hücre ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin sentezi, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu ve lökosit kemotaksisi gibi etkilere neden olmaktadır (59) (Şekil2.3).



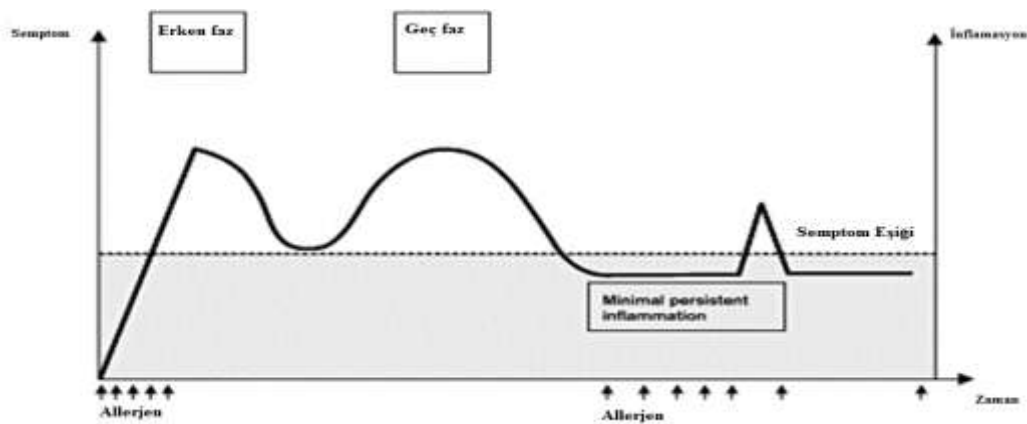
Şekil 2. 3. Allerjik rinit patofizyolojisi

### Priming Etki

Allergen uyarısının sürekli olduğu polen mevsiminde oluşan sürekli allerjen uyarısı ile mast hücrelerinin sayısı, yüzeydeki IgE resptörleri ve IgE düzeyleri, dolayısıyla da histamin üretimi ve salgılamasında artış olur. Oluşan tüm bu değişiklikler “priming” olarak adlandırılır. Priming sonrasında allerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sırasında, mast hücrelerinin degranülasyonu ve sonuçta allerjik rinit semptomlarının ortaya çıkması için gerekli allerjen miktarı da azalır (60, 61). Priming etki lokal bir olgudur. Tek taraflı nazal tetikleme yapılan bireylerin, sadece tetiklenen burun deliklerinde aşırı duyarlılık ortaya çıkmıştır. Aeroallerjen düzeyinin azalmasına karşın hasta semptomlarının devam etmesinin ve polen mevsiminden önce başlanan tedavinin etkin olmasının nedenidir (62).

### Minimal Persistan İnflamasyon

Minimal persistan inflamasyon allerjene maruz kalan mukoza hücrelerinde klinik bulguların yokluğunda bile inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve intersellüler adezyon molekülü ekspresyonunu ifade eden fizyopatolojik bir olgudur (63). Allerjik reaksiyonlarda semptomlar “Buz dağının tepesi” olarak nitelendirilebilir. İnflamasyon ve hiperreaktivite ise buz dağının görünmeyen kısmıdır. Semptomlar allerjik hastalığın tek göstergesi olarak kabul edilemez. Hem inflamasyon hem de hiperreaktivite, allerjen teması öncesi ve sonrası semptomlar olmaksızın devam eder (64) (Şekil 2.4).



Şekil.2.4. Minimal persistan inflamasyon

### 2.1.5. Klinik Bulgular ve Tanı

Allerjik rinitin tipik semptomları berrak burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı ve burun kaşıntısıdır (65). AR çocukluk yaş grubunun en sık görülen kronik hastalığı olmasına karşın, çocukların yakınmalarını sözel olarak yeterince ifade edememeleri ve yakınmalar günlük yaşamı engellemediği için tanı konulmasında sıklıkla güçlük yaşanmaktadır (20). AR tanısı tipik öykü, fizik muayene bulguları ve uygun laboratuvar testlerine dayanmaktadır.

### Öykü

Tüm hastalıklarda olduğu gibi allerjik rinit tanısında öncelikle iyi bir öykü alınması ile başlar. Hastanın yakınmaları değerlendirilir. Rinit yakınmalarından en az ikisinin günde 1 saatten fazla devam etmesi öykü için tipiktir (66). Sklerada batma, yanma ve kaşıntı ve konjonktival kızarıklık gibi göz semptomları hastaların %40-60'ında bulunur (67). Yakınmaların başlama yaşı, sıklığı ve şiddeti önemlidir. Allerjik hastalıklar çoğunlukla çocukluk döneminde başlar. Rinitli olguların % 90'ında semptomlar 10 yaşından önce ortaya çıkar. Allerjik yakınmalar genellikle uzun süreli olsa da allerjen temasına bağlı olarak epizodik özellik gösterebilir. Özellikle mevsimsel nitelikteki semptomlar ağaç ve ot duyarlılığını düşündürür. Ev içerisindeki potansiyel allerjenler (evcil hayvan, rutubet, yatak ve oyun materyalleri) tütün ürünleri ile temas ve egzersiz gibi hastanın yaşadığı çevre ve yakınmaların ortaya çıkmasına yol açan durumlar sorgulanır. Ailede atopi öyküsü değerlendirilir.

### Fizik İnceleme

Fizik muayenede nazal spekulum ve ışık kaynağı ile burnun ön 1/3'ünü değerlendirmek mümkündür. Tipik olarak soluk bazen mavimsi renkte ödemli ve inflame nazal mukoza, konkalarda şiş görünüm ve açık renkli burun akıntısı vardır. Nazofarenkste açık veya krem renginde akıntı ve lenfoid hipertrofi (kaldırım taşı görünümü) görülebilir (68). Allerjik riniti olan çocukta burun kaşıntısı nedeniyle burun ucunun avuç içiyle yukarı doğru itilmesi şeklinde sürekli tekrarlanan hareket (allerjik selam) ve sonucunda burnun 1/3 alt kısmında transvers bir çizginin oluşması görülebilir (69). Bu çizgi iki yıldan daha uzun süren allerjik rinit işaretidir. Kronik burun tıkanıklığında ağızdan solunuma bağlı olarak allerjik yüz görünümü, yüksek

kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma gözlenebilir. Göz altlarındaki hiperpigmente halkalar, kronik burun tıkanması ve venöz staza bağlı olarak göz altında ödem ve deri renginin koyulaşması ile ilişkilidir ve allerji halkaları (allerjik shiners) ismini alır (70). Skleralar kaşıntılı ve nadiren ödemli olabilir, alt göz kapaklarında aralıklı ödemden dolayı ortaya çıkan fazladan deri kıvrımları (Dennie-Morgan çizgileri) görülebilir (71). Allerjik konjonktivit olduğunda palpebral konjonktiva kaldırım taşı seklindedir.

### **Laboratuvar**

Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan temel testler invitro testler ve invivo testler olmak üzere iki grup altında toplanmaktadır:

**İnvitro testler:** Hastanın venöz kan veya serum örneğinin kullanıldığı testlerdir. Bunlar total eozinofil sayımı, total serum IgE, serum spesifik IgE, allerjenle indüklenen mediatör salınım testi, histamin salınım testi, CysLT salınım testi, flow sitometrik bazofil aktivasyon testi ve nazal eozinofil sayımı (nazal smear) dir.

**İnvivo testler:** Deri testi ve provakasyon testleridir.

### **Kanda Total Eozinofil Sayımı**

Eozinofiller doku yerleşimli hücrelerdir. Periferik kana göre kemik iliği ve dokuda 100-300 kat daha fazla bulunurlar (72). Periferik kanda 450 hücre/mm<sup>3</sup>'ün üstündeki değerler patolojik olarak yüksek kabul edilmektedir (73). Periferik kan eozinofil sayısı etkilenen dokulardaki eozinofil tutulumunun genellikle tam bir göstergesi değildir ve bu nedenle allerjik hastalıkların tanısında periferik eozinofil sayısının sınırlı bir anlamı vardır. Eozinofili atopik hastalıklar dışında paraziter enfeksiyonlar, hematopoetik sistem hastalıkları, bazı ilaçlar, neoplastik hastalıklar ve kollagen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta da saptanabilir.

### **Total Serum IgE Düzeyi**

Immüoglobulin E ilk kez 1966 yılında keşfedilmiş ve birkaç yıl içerisinde kanda total ve allerjen spesifik IgE ölçümü pratik olarak uygulanmaya başlanmıştır (74, 75). Serum IgE düzeyinin yükselmesi allerjik hastalıklar için tanısız değer taşımakla birlikte atopi için güvenilir bir belirteç değildir. Serum total IgE düzeyi

allerjik hastalıklar dışında; mantar enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar, paraziter hastalıklar, immün yetmezlik sendromları ve kollajen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta yükselebilir (8). Bu nedenlerle günümüzde serum total IgE düzey ölçümü allerjik rinit tanısında önemini yitirmiştir.

### **Serum Spesifik IgE**

Allergen ile temas öyküsü olan bir bireyde duyarlılık gelişip gelişmediğini göstermekte kullanılan en önemli serolojik test allergen spesifik IgE antikorudur (76). Allergen spesifik IgE ölçümü için kullanılan ilk yöntem Radioallergosorbent testtir (RAST) (74). RAST yönteminin ilk tanımlandığı 1967 yılından günümüze kadar spesifik IgE antikor ölçüm yöntemleri önemli gelişmeler göstermiştir. Kalitatif ölçümler yapan birinci kuşak testler (RAST, MAST, EAST)den sonra, yarı kantitatif ölçüm yapan ikinci kuşak test yöntemleri (AutoCAP, Alastat, HYTech, Matrix, MagicLite), daha sonra da kantitatif ölçüm yapan üçüncü kuşak yöntemler (ImmunoCAP, Immulite 2000) geliştirilerek kullanıma girmiştir (77).

Allerjik hastalıkların tanısında serum spesifik IgE ölçüm endikasyonları; allergen ile önceden anafilaksi gibi hayatı tehdit eden reaksiyon öyküsü, şiddetli dermografizm, aktif dermatit ve ihtiyozis gibi derinin anormal durumlarının varlığı, şiddetli ani tip allerjik reaksiyondan sonraki 2 haftalık dönem (mast hücre mediatör kaybının refrakter dönemi), ilaç kesildikten sonra etkinliğini yitirmesi için gerekli sürenin uzun olduğu (örn. uzun etkili antihistaminler) veya ilaç kesilmesinin hastalığın tedavisini aksatabileceği(örn. trisiklik antidepressanlar) durumlar ve mental veya fiziksel bozukluklara bağlı hasta uyumsuzluğu olarak sayılabilir (78). Sonuç olarak serum spesifik IgE deri testleri kadar duyarlı değildir, çok daha pahalıdır ve sonuç elde etme süresi uzundur. Serum spesifik IgE düzeyleri allerjik yakınması olan bireylerin bir kısmında saptanamazken, hiç yakınması olmayan bazı bireylerde pozitif çıkabilir. Bu nedenle belirtilen endikasyonlar dışında allerjik hastalıkların tanısında tek başına kullanılması önerilmemektedir (76).

### **Multiallerjen IgE Antikor Tarama Testi**

Serum spesifik IgE antikorları her bir allergen için ayrı ayrı bakılabileceği gibi aynı serum örneğinde çoklu allergen taraması da yapılabilir (76). Tek bir RAST testi

ile birden fazla allerjenin taranması söz konusudur (79). Çoklu allerjen tarama testleri başlangıçta yaklaşık 15 ana aeroallerjene karşı IgE antikor varlığını tarama amacıyla geliştirilmiştir (80). Günümüzde, testin içerdiği allerjen sayıları birbirinden küçük farklılıklar gösteren birkaç farklı çoklu allerjen tarama testi kullanılmaktadır. Ayrıca gıda ve aeroallerjenlere karşı oluşan IgE antikorlarını saptayan ve daha küçük çocuklara yönelik geliştirilen çoklu allerjen tarama testleri de bulunmaktadır (81). Çoklu tarama testlerinde sonuçlar rakamsal değil pozitif/negatif olarak verilmektedir. Pahalı olması, spesifik allerjen ve/veya allerjenlerin belirlenememesi, ülkeler ve yaş grupları arasında allerjenlerin ve allerjen duyarlılıklarının farklı olması nedeniyle her yaş grubu ve ülkeye özgü çoklu tarama testi gereksinimi ve allerjen özgülüğünün üretici firmalara göre belirsiz ve farklı olması testlerinin dezavantajıdır (77, 81). Negatif test sonucu atopik hastalık tanısını dışlamakta ve testlerin tarama testi olarak kullanımını değerli kılmaktadır. Ayrıca pozitif test sonrası, yeniden kan alınmasına gerek olmaksızın saklanan serum örneklerinde ayrı ayrı spesifik IgE düzeyleri çalışılabilmektedir (77, 81).

### **Nazal Sitoloji**

Nazal sitolojik inceleme allerjik rinit ayırıcı tanısında kullanılan bir yöntemdir. Allerjik rinit açısından anlamlı öyküsü olan ve deri prick testi duyarlılığı pozitif saptanan bir hastada ek bir tanısal değeri yoktur (82, 83).

### **Diğer İn Vitro Testler.**

Allerjiyle bağlantılı hücrelere ait medyatörlerin ölçümü allerji şiddeti hakkında bilgi amacıyla kullanılabilir. Bazofiller, mast hücreleri ve eozinofil kaynaklı histamin, eozinofil kaynaklı eozinofilik katyonik protein ve mast hücre kaynaklı triptaz buna örnektir. Histaminin kısa yarı ömrü sadece provokasyon sonrası ölçümler de anlamlı olmasına neden olur. Eozinofilik katyonik protein özellikle allerjik ve allerjik olmayan reaksiyonların ayırımında işe yarayabilir. Bazofil mediyatör salgılama testi tam kan veya lökosit preparatlarına allerjen eklenip ardından salgılanan histamin, lökotrien C4 gibi mediyatörlerin ölçümü esasına dayanır. Ancak bu dolaylı allerjik enflamasyon ürünlerinin ölçümü pratik olmamaları ve duyarlılıklarının zayıf olması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir (76, 82).

### **Deri Testleri**

Deri testleri kolay ve çabuk uygulanması, kısa sürede yanıt alınması ve ucuz olması nedeniyle allerjik hastalıkların tanısında en sık kullanılan tanı testidir. Hasta ile doktor arasında direkt iletişim sağlaması diğer bir olumlu yönüdür. Deriye uygulanan provakasyon testleridir. Deriye uygulanan antijenin derideki mast hücre yüzeyindeki IgE molekülüne bağlanarak tip 1 immün reaksiyon oluşturması ve mast hücrelerinden salınan histamine bağlı kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklık gelişimi ile ortaya çıkan reaksiyonlardır.

Çeşitli fizyolojik durumlar ve patolojiler deri testi yanıtını etkilemektedir. Deri testlerinin uygulandığı bölge önemlidir. Çünkü deri duyarlılığı bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. En duyarlı bölge sırttır. Sırtın orta ve üst bölümü diğer kısımlara göre daha duyarlıdır. Daha sonra sırasıyla sırtın alt kısmı, üst kol, dirsek, ön kol ve bilek gelmektedir (84). Deri testlerin bilekten 5 cm, dirsek çukurundan 3 cm uzağa uygulanması önerilir (85). Tüm yaşlarda deri testleri yapılabilir. Ancak cilt duyarlılığı yaşa göre değişiklik gösterir. Özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yetişkinlere göre daha azdır (86). Derinin histamine verdiği yanıt çoğu bireyde yaşamın 3 ayından itibaren başlar, 2. dekata kadar giderek artar ve 60 yaşından sonra yavaş bir düşüş gösterir (87). Bu nedenle 2 yaş altındaki çocuklarda deri testlerinin yorumlanması zordur ve histamin ile pozitif kontrol çapının ölçülmesi gereklidir. Bazı hastalıkların varlığı da deri yanıtını etkilemektedir. Deri testlerinin derinin lezyonsuz bölgelerine yapılması gerekir. Kronik böbrek yetmezliği, kronik hemodiyaliz hastaları, bazı kanser türleri, spinal kord hasarları ve diyabetik nöropati gibi periferik sinir anormallikleri deri yanıtını azaltabilir (88). Polen duyarlılığı, polen mevsimi sonrası en yüksektir ve mevsim başlangıcına doğru giderek azalmaktadır (89, 90). Duyarlı kişilerde dilaltı veya subkutan olarak uygulanan immünoterapi sonrası deri duyarlılığında azalma olmaktadır (91).

Bazı ilaçların alımı deri testi sonuçlarını etkilemektedir. Antihistaminikler alerjene deri duyarlılığını ve histamine verilen yanıtı baskılamaktadırlar. Antihistaminik ilaçların etki süreleri her molekülün kendi farmakokinetiğine bağlı olarak farklıdır. Birinci kuşak H1 reseptör antagonistlerinin deri yanıtını baskılama süreleri ortalama 24 saattir. İkinci kuşak antihistaminikler de ise bu süre 2 (feksofenadin) ile 10 gün (klemastin) arasında değişmektedir (92). Topikal olarak



(intranazal) kullanılan antihistaminik ilaçlarla ilgili sonuçlar çelişkilidir. 48 saat önce kesilmeleri önerilmektedir (93). H2 reseptör antagonisti ilaçlar da yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Deri testinden 24 saat önce alınmaması bu etkiyi ortadan kaldırmak için yeterlidir (94). Terapötik dozlarda ve kısa sürede oral kortikosteroid kullanımı deri testlerini etkilemez (95). Uzun süreli steroid tedavisi histaminle oluşan vasküler reaksiyonları etkilemez ancak deri mast hücresi yanıtını baskılayabileceğinden ve deride yapısal değişikliklere neden olabileceğinden testlerin yorumunu güçleştirebilir. Topikal steroidler endurasyon oluşumunu baskılar, testten 2-3 hafta önce kesilmelidir (96). Beta agonist, teofilin, epinefrin, sistenil lökotrien antagonistleri dekonjestanlar ve kromolin ile inhale ve nazal steroidlerin deri reaksiyonu üzerine etkileri yoktur (79, 88, 97, 98). Trisiklik antidepresanlar ve doksepin de uzun bir süre deri testlerini baskılar, 6 gün önce kesilmelidir (92).

Allerjenlere karşı oluşan kızarıklık ve kabarıklığın doğru yorumlanması için, deri testleri sırasında pozitif ve negatif kontroller mutlaka yapılmalıdır. Negatif kontrol uygulaması spesifik olmayan reaksiyonları ve prick testine bağlı ortaya çıkan dermografizmi değerlendirmek açısından gereklidir (85). Pozitif kontrol deri yanıtının ilaçlara veya hastalıklara bağlı olarak baskılanıp baskılanmadığını, histamine zayıf yanıt veren hastaları ve uygulayıcıdan kaynaklanan değişkenlikleri ortaya koymak bakımından önem taşımaktadır. Negatif kontrol olarak allerjen ekstrelerinin çözücüleri kullanılmakta iken pozitif kontrol olarak prick testlerde 1mg/ml dozda, intradermal testlerde ise bu dozun 100 katı sulandırılmış histamin kullanılır (88).

Deri testleri değerlendirilirken standart bir yöntem kullanılmalıdır. Reaksiyonlar genellikle düzensiz sınırlı olduğu için milimetrik bir cetvelle hem kızarıklığın hem de kabarıklığın uzun ve kısa çapı ölçülür, toplanır ve ikiye bölünerek reaksiyonun ortalama çapı bulunur. Prick testlerde, negatif kontrolde hiç reaksiyon yokken kabarıklık çapı  $>3$  mm ve/veya kızarıklık çapı  $>10$  mm ise test pozitif kabul edilir. Negatif kontrolde reaksiyon oluşmuş ise, allerjen ile oluşan reaksiyonun pozitif kabul edilebilmesi için negatif kontroldeki reaksiyondan 3 mm daha büyük olması gerekir.

Deri testleri epikutan (perkutan) ve intradermal (intrakutanöz) olmak üzere iki farklı şekilde yapılır. Epikutan testler scratch (çizme) testi, patch (yama) testi ve

prick (delme) testidir. Scratch testi travmatik ve ağrılı olması, test sonrası çok sayıda çizgisel izler bırakması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır. Epikutan testler içinde en sık prick testi yöntemi kullanılır. Ön kolun iç kısmı veya sırt bölgesinde test uygulanacak yerler bir kalemle işaretlendikten sonra test edilecek allerjen genellikle küçük bir damla olarak damlatılır. Daha sonra damladan geçecek şekilde epidermis delinir. İğnenin cilde girişi yada çıkışı kanamaya neden olmamalıdır. Her bir allerjen yalancı pozitif reaksiyonları önlemek için en az 2 cm aralıklarla damlatılmalı ve her bir alerjen için yeni bir lanset kullanılmalıdır. Her kolda birbirinden en az 4-5 cm uzakta olacak şekilde iki paralel prick kolonu oluşturulur. Akson refleksi nedeni ile reaksiyonların birbirine karışmaması için mesafe daha az olmamalıdır. Test sırasında bir negatif kontrol yanında 10 mg/ml histamin hidroklorid (%50 griserosalin içinde) pozitif kontrol amacı ile uygulanmalıdır. Reaksiyonlar 15-20 dakika sonra okunur. Multi test yönteminde özel aplikatör cihazı kullanılarak, beş veya sekiz farklı allerjen cilt üzerine aynı anda uygulanır.

Intradermal testler prick testi negatif ise yapılır. Prick testi pozitif ise intradermal test gereksizdir ve hatta anafilaksi riski açısından kaçınılmalıdır.

### **Provokasyon Testleri**

Hedef organa allerjen uygulama sonrası allerjik semptomların görülmesi ve bu yolla tanı konulmasını amaçlayan testlerdir. Provokasyon testleri, hastanın öyküsü ile in vivo ve in vitro testlerinin uyumsuz olduğu durumlarda veya tanıda kullanılan test sonuçları arasında çelişki saptandığında hastanın duyarlılık durumunu göstermek için kullanılmaktadır. Nazal provokasyon testi spesifik allerjenin kontrollü bir şekilde burun mukozasına uygulanması ve ortaya çıkan allerjik yanıtın değerlendirilmesinden oluşur. Allerjik yanıt burun kaşınması, burun akıntısı, hapşırma, burun mukozasında ödeme bağlı burun tıkanıklığı ve burun hava akım direncinde artma ile karakterizedir (99). Gerekli durumlarda solunum fonksiyon testleri, rinoskopi, rinomanometri ve hatta laringoskopi provokasyona yanıt olup olmadığının objektif kanıtlarını gösterebilmek amacıyla kullanılmalıdır.

### 2. 1. 6. Rinomanometri

Rinomanometri solunum sırasında nazal hava yolu direnci ve akım hızını ölçen dinamik bir yöntemdir. Burun fonksiyonları hakkında bilgi verir (100). Rinomanometri klinik uygulamada burun açıklığının objektif değerlendirilmesinde, ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde, ameliyat öncesi ve sonrasında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve nazal provakasyon testleri sırasında kullanılmaktadır(101). Rinomanometri ile yapılan ölçümlerde değerli olan total nazal havayolu direncidir. Direkt ölçülen nazal hava akımı ve trans nazal basınç Ohm kanununa uyarlanarak hesaplanabilmektedir. Nazal rezistans şu şekilde formüle edilir (102).

$$R= P / V$$

$$R= \text{Hava akımına direnç (cm H}_2\text{O/lt/sn veya Pa/cm}^3\text{/sn)}$$

$$P= \text{Transnazal basınç (cm H}_2\text{O veya Pa)}$$

$$V= \text{Nazal hava akımı (lt/sn veya cm}^3\text{/sn)}$$

Değerler arasında dönüştürme yapılırken 1 cm H<sub>2</sub>O/L/sn yaklaşık olarak 0.1 Pa/ cm<sup>3</sup>/sn ile eşdeğer kabul edilmektedir (103). Transnazal basınç, atmosfer basıncı ile nazofarinks hava basıncı arasındaki farkı, nazal hava akımı ise belirli bir sürede burun içinden geçen hava miktarını ifade etmektedir (104). Total nazal direnç (TNR) ise her iki nazal pasajın direnci ayrı ayrı hesaplandıktan sonra elde edilen dirençler, Ohm kanununun paralel bağlı dirençler formülünden uyarlanan aşağıdaki formüle uygulanarak elde edilir (102).

$$\text{Total TNR} = R_{\text{sağ}} \times R_{\text{sol}} / (R_{\text{sağ}} + R_{\text{sol}})$$

TNR'nin yetişkinlerde normal değeri 0.15-0.3 Pa/cm<sup>3</sup>/s arasında değişmektedir (105). Nazal direnç 0.3 Pa/cm<sup>3</sup>/s'nin üstüne çıktığında burun tıkanıklığı semptomları ortaya çıkmaktadır (104, 105). Çocuklarda ise infantlarda en

yüksek düzeyde olup yaklaşık 1,2 Pa/cm<sup>3</sup>/s dir, 5-12 yaş arasında 0,6 Pa/cm<sup>3</sup>/s'ye düşer, 13-19 yaş arasında ise 0,22 Pa/cm<sup>3</sup>/s'ye kadar azalır (106).

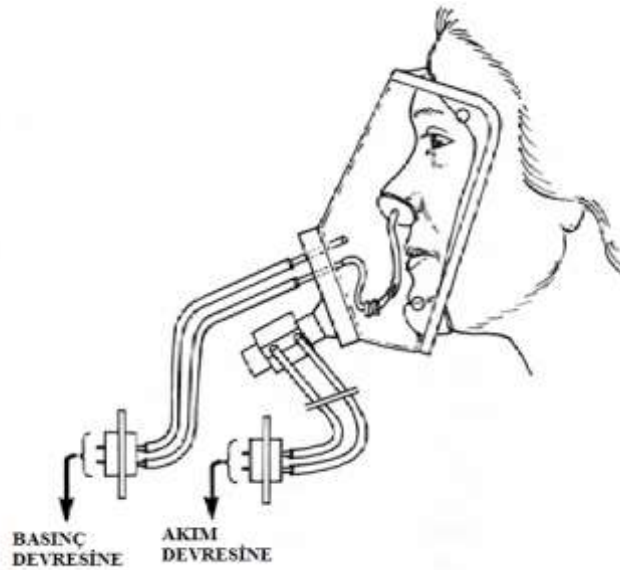
İnspirasyonun başlangıcında hız düşük iken akım laminardır. Transnazal basınç 40–80 Pa'ın üzerine çıktığı zaman akım türbülant akıma döner. Akım oranındaki sürekli değişkenlik basınç ve akım arasındaki ilişkinin sürekli değişmesine neden olur. Hesaplamalarda bu değişkenlik nedeniyle basınç-akım eğrisinde basınç için sabit bir nokta belirlenir ve akımın değişikliği bu noktaya göre hesaplanır. Avrupa Rinomanometri Standardizasyonu Komitesi 1984'den itibaren 150 Pa sabit değerini önermiş ve bu öneri yaygın kabul görmüştür (107)

Rinomanometri'de yöntemler transnazal basınç ve transnazal hava akımını ölçmekte kullanılan tekniklere göre sınıflandırılır. Anterior rinomanometri, Posterior (peroral) rinomanometri ve Postnazal (pernazal) rinomanometri olmak üzere 3 yöntem kullanılır. Bu yöntemler arasındaki temel farklılık basınç dedektörlerinin yerleşim yerleridir. Anterior yöntemde basınç dedektörü nostril açılımına, posterior yöntemde orofarenkse veya yakınına ve postnazal yöntemde ise nazofarenkse yerleştirilir. Rinomanometri aktif veya pasif olarak yapılabilir. Posterior rinomanometri zaten aktif bir yöntemdir. Anterior rinomanometri ise aktif ve pasif yöntemlerden oluşmaktadır (104). Aktif anterior rinomanometri'de basınç ölçümü için nazal kaviteden geçmesi gereken hava akımı hastanın kendi solunum çabasına bağlı iken, pasif rinomanometri'de eksternal pozitif bir basınç kaynağından, hastanın nazal kavitesi boyunca sabit bir hava akımı geçirilerek ölçüm yapılmaktadır. Aktif yöntemde hastanın kendi soluğunun kullanılması normal fizyolojiye daha uygun olduğu için günümüzde seçilen yöntemdir. Standardizasyon komitesi aktif anterior rinomanometri'nin nazal ventilasyonu ölçmede tercih edilmesi gereken yöntem olduğuna karar vermiştir (103).

### **Anterior Rinomanometri**

Bu yöntem bir burun pasajı kapatılıp buradan hiç hava akımı olmadığı durumda, bu nostrildeki basıncın nazofaringeal basınca eşit olduğu varsayımı üzerine geliştirilmiştir. Bu teknikte bir burun pasajı bir basınç probu ile kapatılarak hava kaçağı olmayacak şekilde tespit edilir. Hastanın ağız ve burnunu içine alan bir maske hastanın yüzüne oturtulur. Hasta burundan nefes alıp verir (Şekil 2.5). Bu sırada ölçülen burun içindeki basınç, nazofaringeal basınç olarak kabul edilir. Transnazal

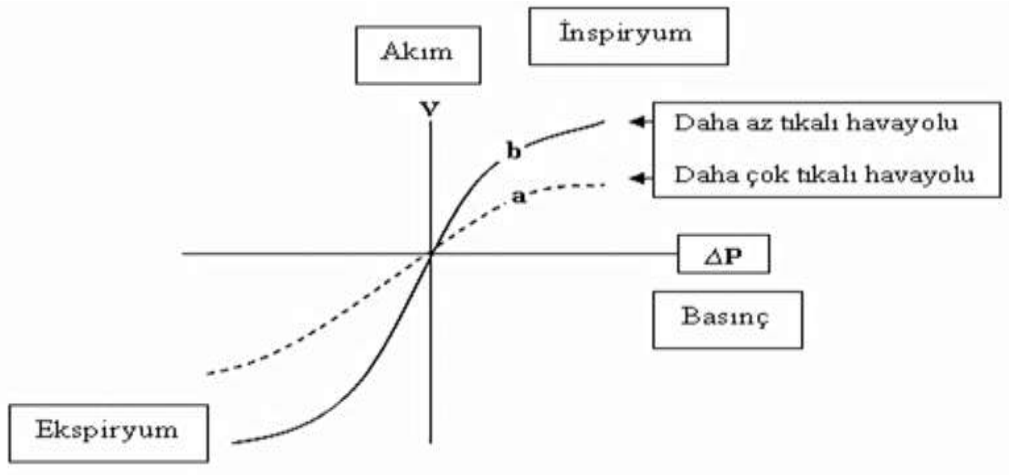
basınç ise atmosfer basıncından bu ölçülen basınç değeri çıkarılarak hesaplanır. Çünkü burunun önündeki basınç atmosfer basıncıdır. Bir basınç transdüktörü basıncı elektriksel sinyale çevirir. Transdüktör uygun bir elektronik devre ile bağlantılıdır. Basıncıdaki değişiklikler uygun voltaj değişikliği şeklinde ortaya çıkar ve bu da kayıt edici bir cihaz tarafından okunur. Diğer açık bırakılan burun pasajından geçen hava akımı ise, yüze yerleştirilen maske yardımı ile bu hava akımının pnömotakografa yönlendirilmesi ile ölçülür. Anterior rinomanometrinin avantajları, zaman alıcı bir yöntem olmaması, hastalar tarafından minimal düzeyde uyum gerektirmesi, basınç probu sadece nostril bölgesine yerleştirildiği için hasta için rahatsız edici bir uygulama yöntemi olmamasıdır. Dezavantajları ise elde edilen total nazal direncin her iki burun deliği için ayrı ayrı değerlendirme yapılmasını engellemesi ve tek taraflı ölçülen nazal direncin nazal siklustan fazlaca etkilenmesi nedeniyle sonuçlarda aşırı sapmalar görülebilmektedir (108).



Şekil 2.5. Anterior rinomanometri

Transnazal basınçla akım arasındaki dinamik ilişki x/y ekseninde incelenebilir. Transnazal basınç arttıkça nazal hava akımı artar. Buradaki görüntü “S” veya sigmoid şeklinde bir eğridir. Basınç x eksenine ve akım y eksenine yerleştirilir. Havayolu ne kadar tıkalı ise belirli bir akımı sağlamak için gereken

basınç o kadar fazladır. Basınç-akım oranı ne kadar yüksek ise eğri basınç eksenine o kadar yakın olur. Dolayısıyla daha fazla tıkalı olan hava yoluna ait olan eğri saat yönüne doğru dönerek basınç eksenine o kadar yaklaşır. İnciriyum grafiğinin sağında, ekspiriyum solunda gösterilir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Rinomanogram

### Posterior Rinomanometri

Posterior rinomanometride nazofarengal basınç burun yerine ağızdan orofarenkse yerleştirilen bir kateter ile ölçülmektedir. Her iki nazal pasajdaki hava akımı ve basınç birlikte kaydedilir. Bu şekilde ölçülen nazal rezistans, her iki nazal kavitenin rezistansıdır. Bu yöntem çocuklar için çok uygun değildir.

### Postnazal Rinomanometri

Nazofarenks basıncı burundan geçirilen kateter yardımı ile ölçülür.

### 2. 1. 7. Allerjik Rinite Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar

Allerjik rinit sadece buruna lokalize bir hastalık değildir. Allerjik yanıt, sistemik bir yanıt ve mevcut kronik inflamatuvar süreç benzer sistem ve organları etkilemektedir. Epidemiyolojik veriler ve prospektif çalışmalar allerjik rinitin; astım, konjonktivit, akut ve kronik sinüzit, akut otitis media, seröz otit, nazal polip gelişimi ve adenoid hipertrofinin şiddetlenmesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Allerjik rinitin mental komplikasyonları ise öğrenme güçlüğü, okul başarısında gerileme, uyku bozuklukları ve hayat kalitesinde azalmadır(10, 109, 110) (Şekil 2.7).



Şekil. 2.7. Allerjik rinite eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar

### **Astım**

Astım, birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Havayolu hiperreaktivitesi ve buna bağlı olarak nöbetler halinde ortaya çıkan öksürük, nefes darlığı, tekrarlayan hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi ile karakterizedir (111). Allerjik astım ve allerjik rinitte görülen IgE aracılı inflamasyon aynı özellikleri taşır ve T hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve bunların salgıladıkları çok sayıda medyatör ve sitokin tarafından oluşturulur (112). Allerjik rinitle birlikte en sık görülen hastalık allerjik astımdır (113). AR hastalarının %38’inde astım, astım hastalarının %78’inde AR görülmektedir (114). Astım ve AR’nin benzer immünopatolojik mekanizmalar ile gelişmesi ve astım ile AR birlikteliğini ortaya koyan çalışmalar sonucu, AR ve astım “Tek hava yolu, tek hastalık” olarak kabul edilmektedir (6, 115).

AR’in astımla ilişkisini açıklamaya yönelik birçok teori geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, AR’de şiddetli burun tıkanıklığı nedeniyle ağız solunumu yapılması ve alınan havanın ısıtılıp nemlendirilmesinin bozulması sonucu alt hava yollarına ulaşan soğuk havanın astımı tetiklemesidir. Bu teori klinik gözlemlerle desteklenmiştir. Nazal farinksten akciğerlere inflamatuvar materyalin drene olması

veya aspirasyonu ve üst hava yolu inflamatuvar medyatörlerinin sistemik dolaşım ile akciğerlere yayılması teorileri ise insanlarda kanıtlanmamıştır (116). Üst hava yollarının allerjenle uyarılması sonucunda alt hava yollarında bronkokonstriksiyon yanıtının oluştuğunu savunan nazobronşiyal refleks teorisi ile ilgili de yeterli klinik kanıt bulunmamıştır. Astım ile allerjik rinit arasındaki birlikteliğin klinik önemi, astımlı olgularda var olan allerjik rinitin tedavisi ile astım bulgularının gerilemesi, ilaç ihtiyacı ve semptom skorlarının azalmasıdır. Bazı yayınlarda da astımın tedavisinin AR bulgularını geriletmediği belirtilmektedir (117).

### **Sinüzit**

Sinüzit paranasal sinüslerden en az birinin inflamasyonu olup, yüksek maliyet ve yaşam kalitesinde ciddi bozulma ile karakterizedir. Doğumdan itibaren sekiz yaşına kadar izlenen çocukların % 13.1'inde sinüzit saptanmış ve bu çocuklarda sinüzit gelişimine yol açan en önemli predispozan faktörün AR olduğu gösterilmiştir (118). Sinüziti olan çocukların % 80'inden fazlasında allerjik rinit için pozitif aile öyküsü vardır ve tersine, astım ve AR'li çocuklar da kronik sinüzitin daha yüksek insidansı olduğu bildirilmiştir (119). PAR'lı çocukların sinüs grafilerininin % 80'inde, MAR'lı çocukların sinüs grafilerininin % 16'sında sinüzit lehine değişiklikler saptanmıştır (120). Akut ve/veya kronik sinüziti olan hastalarda inhaler allerjenlere karşı yüksek duyarlılık mevcuttur (121). Allerjik rinit ile sinüs hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik bir çok mekanizma öne sürülmüştür.

1- Allerjik inflamasyon sonucu burun mukozasında gelişen ödemin, sinüs ostiumlarını kapattığı ve sonuçta bozulan mukus drenajının sinüzit gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (122).

2- AR hastaların yarısında, allerjen provokasyonu sonrasında sinüs boşluğunda opasite gelişmesi ve kronik sinüziti olan allerjik rinitli hastaların antral lavaj sıvıları ile nazal lavaj sıvı içeriklerinin benzer olması, inhale allerjenlerin sinüs mukozasına ulaşarak sinüs içerisinde allerjik reaksiyonu başlattığını düşündürmektedir. Sonuçta sinüs mukozasında ortaya çıkan konjesyon sinüs drenajını bozarak sinüzit gelişmesine neden olmaktadır (123).

3- Duyarlı hastalarda allerjenle karşılaşma, IL-5 'in sistemik salınımının tetiklediği eosinopoezis ve periferik eozinofili yolu ile sinüs hastalığına yol açabilir (123, 124).



### **Konjonktivit**

Allerjik rinitli hastaların büyük bir çoğunluğunda göz ile ilgili yakınmalar mevcuttur. Bu nedenle sık olarak allerjik rinokonjonktivit terimi kullanılmaktadır (125). Göz ile ilgili yakınmalar dış ortam allerjenlerine duyarlı hastalarda, ev içi allerjenlerine duyarlı hastalara göre daha sık görülmektedir (65, 126). Göz semptomları MAR'lı hastaların % 70'inde, PAR'lı hastaların % 50 'sinde saptanır (127). Özellikle çimen polenlerinin diğer aeroallerjenlere göre göz bulguları ile daha yaygın bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (126). Hastalığın şiddeti, hafif formlardan yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan ve görme fonksiyonlarında azalmaya yol açan şiddetli formlara kadar değişkenlik gösterir.

### **Otitis Media**

Otitis media (OM) orta kulak mukozasının inflamasyonudur. Çocukların % 80'i 3 yaşına kadar en az bir kez, %40ı ise 3 veya daha fazla otitis media atağı geçirmektedir (128). Çocuklarda AR ve OM birlikteliği çeşitli çalışmalarda %5 ile % 80 arasında değişmekle birlikte, çoğunlukla % 23 olarak bildirilmiştir (129).

Allerjik rinit daha çok kronik effüzyonlu otitis mediaya sebep olur. Allerjik rinitli hastalarda kronik otitis media gelişimine nazal mukozadaki allerjik inflamasyonun neden olduğu östaki tüp disfonksiyonu ve siliyer aktivitede azalmanın neden olduğu öne sürülmüştür. Efüzyonlu otitis mediası olan atopik hastaların, orta kulaktan alınan efüzyon sıvısında, östaki tüpünün her iki tarafında da allerjik inflamasyonu düşündürecek şekilde allerjik inflamatuvar mediatörlerde (T lenfosit, IL-4 mRNA + hücreler) artış saptanmıştır (130). Bu bulgular orta kulağın tek hava yolu kavramının bir bileşeni olabileceği fikrini desteklemektedir (10).

### **Adenoid Hipertrofi**

Özellikle inhale alerjen duyarlılığının adenoid doku immünolojisinde değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Allerjik çocukların adenoid dokularında non allerjik çocuklara göre daha fazla CD1a + Langerhans hücreleri ve eozinofiller ile IL-4 ve IL-5 mRNA pozitif hücreler bulunmuştur (123, 130, 131).

### **Nazal Polip**

Çocuklarda erişkinlere göre çok az görülmele birlikte allerjik rinitli çocuklarda nazal polip sıklığında anlamlı artış vardır (122). Nazal polipler genelde rinosinüzal mukozadan, sıklıkla da sinüslerden köken alan infiltratif özellikte hücre içeren üzüm tanesi seklindeki mukozal yapılardır (133). Nazal polibi olan allerjik rinitli olgularda dikkat edilmesi gereken bir durum da aspirin intoleransı ve aspirin ile indüklenen astımdır (134).

### **Öğrenme, Okul Performansı ve Sosyal Yaşam Üzerine Etkisi**

AR, hastaların hafıza ve öğrenme gibi entelektüel performanslarını olumsuz etkiler. Semptomları yeteri derecede kontrol altına alınamayan hastalarda gece uyku kalitesinde ve süresinde azalma gün içerisinde yorgunluk ve öğrenme problemlerine yol açmaktadır (135). Allerjik rinitin kendi semptomları da primer olarak kognitif fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili bulunmuştur (135, 136). Allerjik rinit ile depresyon ve anksiyete gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (137). Allerjik rinitli çocukların alerjenden kaçınma çabaları, piknik gibi aile faaliyetlerine katılmalarını, evcil hayvanlarla oynamalarını engelleyerek aile içerisinde bile kendilerini izole hissetmelerine neden olmaktadır. Ayrıca bu çocuklar sürekli burun ve gözlerini kaşımaları, burunlarını çekmeleri ve burun akıntılarının olmasından dolayı yaşlılarının alaycı davranışlarıyla karşılaşmaktadırlar (138).

### **Ekonomik Etkileri**

Allerjik rinit, tüm dünyada en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Çok ağır seyretmemekle birlikte ülke ekonomilerine doğrudan ve dolaylı olarak önemli maliyetler getirmektedir. Doğrudan maliyetler hekim ziyaretlerini, laboratuvar testlerini, ilaçları ve spesifik immünoterapi'yi kapsamakta, iş ya da okulda bulunamamanın ya da fonksiyon bozukluğunun sonucunda ortaya çıkan üretkenlikte azalma sonucu ortaya çıkan maliyetler ise dolaylı maliyet olarak adlandırılmaktadır. Otitis media, rinosinüzit ve astım gibi ilişkili inflamatuvar bozuklukların tedavi edilmesi sonucunda ortaya çıkan maliyet de, allerjik rinitin toplam maliyetini daha da yükseltmektedir (139). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında allerjik rinite bağlı nedenler ile 14 milyon tıbbi başvuru olmuş, muayene, tanı araçları ve ilaçları

kapsayan doğrudan maliyet 4.5 milyar dolar, yaklaşık 4 milyon günlük iş ve okul kaybına denk gelen dolaylı maliyet ise 4 milyar dolar olarak bildirilmiştir (140).

### **2. 1. 8. Ayırıcı Tanı**

Rinit hapşırma, burun kaşıntısı, burun akıntısı, ve/veya burun tıkanıklığı ile karakterize, postnazal akıntı gibi belirtilerinde eşlik ettiği burun mukozasının inflamatuvar bir hastalığıdır (141). Çok sayıda nedeni vardır. Çocukluk çağında ortaya çıkan rinitlerin yaklaşık % 50'si allerjik nedenlidir. Ayırıcı tanı diğer rinit nedenlerini (Tablo 2.2) ve riniti taklit eden durumları kapsayacak şekilde yapılmalıdır (Tablo 2-3).

### **Hormonal Rinitler**

Gebelik, puberte, menstrual siklus gibi fizyolojik durumlar ile hipotroidi ve akromegali gibi spesifik endokrin hastalıkların rinit ile ilişkisi bilinmektedir (142). Hormonal rinitler içerisinde en sık görüleni hamileliğe bağlı rinittir ve hamilelerin üçte birinde görülmektedir (143).

### **İlaçlara Bağlı Rinit**

Rinit yakınmalarına yol açan birçok sistemik ve topikal ilaç bildirilmiştir (58). Rinitle ilişkili sistemik ilaçların başlıcaları aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar,  $\beta$  blokörler, ACE inhibitörleri, rezerpin, metil dopa, guanetidin, hidralazin ile oral kontraseptiflerdir (144).

### **Besinlere Bağlı Rinit**

Allerjik olmayan mekanizmalar aracılığıyla besinlere bağlı izole rinit oldukça nadirdir. Alkolü içeceklerde bulunan etanol burunda vazodilatasyon yaparak nazal konjesyona neden olmaktadır. Kırmızı biber muhtemelen içeriğindeki capsaicin aracılığıyla duyuşal sinir uçlarından taşikininlerin salınımını uyararak rinoreye yol açmaktadır. Ayrıca besinler içindeki boya ve katkı maddeleri de nadiren rinit yakınmaları oluşturabilir (145).

Tablo 2.2. Rinit nedenleri

<b>ENFEKSİYONLAR</b>	Viral
	Bakteriyel
	Diğer ajanlar
<b>ALLERJİK</b>	İntermittan
	Persistan
<b>MESLEKİ (Allerjik ve nonallerjik)</b>	İntermittan
	Persistan
<b>İLAÇLAR</b>	Aspirin
	Diğer ilaçlar
<b>HORMONAL ETMENLER</b>	
<b>DİĞER ETMENLER</b>	Nonallerjik Rinit Eozinofili Sendromu (NARES)
	İrritanlar
	Besinler
	Emosyonel
	Atrofik
<b>İDİYOPATİK(vasomotor)</b>	Gastroözofageal reflü

### **Emosyonel Faktörlerle ilişkili Rinit**

Stres otonom sinir sisteminin stimülasyonu aracılığıyla nazal yakınmalara yol açmaktadır.

### **Mesleksel Rinit**

Mesleksel rinit semptomların iş yerindeki allerjen ve iritanlara bağlı olarak ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Mesleksel rinit etkenleri; laboratuvar hayvanı, un, tahta tozu, lateks, koku, boya, saç spreyi, sigara, soğuk hava ve asit anhidrit gibi kimyasal maddelerdir. Semptomların iş yerinde ortaya çıkması, iş yerinden uzaklaşıldığında yakınmaların azalması tanı açısından çok değerlidir.

### **Gastroözofageal Reflü İle İlişkili Rinit**

Özellikle çocuklarda GÖRH rinit semptomlarına yol açabilmektedir.

### **Nonallerjik Rinit Eozinofili Sendromu (NARES)**

Yıl boyu süren ve tekrarlayıcı alevlenmeler gösteren bir hastalıktır. Genellikle orta yaşlarda ve kadınlar da daha sık görülür. Orta yaşlarda başlaması ile allerjik rinitten ayrılır. Çocukluk yaş grubunda çok ender görülür. Nazal eozinofili görülen çocukların % 2 sinden daha azında bulunmuştur (146). Hastanın özgeçmiş veya soygeçmişinde allerji hikayesi yoktur (142). Nazal polipler görülebilir. Bu sendromun aspirin duyarlılığı ve nazal poliposizin erken bir evresini oluşturduğu öne sürülmektedir (147).

### **Atrofik Rinit**

Primer atrofik rinit nazal mukoza ve kemik yapısında progresif atrofi ile birlikte burunda kötü kokulu kabuklanma, burun tıkanıklığı, burunda kuruluk ve anozmi ile karakterizedir (148). Etyolojisi tam olarak bilinmemesine karşın *Klebsiella ozaenae* sorumlu tutulmaktadır. Allerjik rinit ile ayırıcı tanısı tipik klinik öykü ve burun muayenesinde kabuklanmanın saptanması ile yapılır.

### **Vazomotor Rinit**

Vazomotor rinit allerjik, enfeksiyöz, farmakolojik, hormonal, metabolik, atrofik ve yapısal bütün patolojilerin ekarte edildiği kronik bir rinittir. Bu nedenle sık olarak idiyopatik rinitde denmektedir (144). Genellikle erişkin yaşta ve 30 yaş üzerinde ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür (149). Semptomlar yılın herhangi bir zamanında, allerjik ve/veya enfeksiyöz olmayan bir tetikleyici faktör ile aniden ortaya çıkar. Tetikleyici faktörler soğuk ve kuru hava, yüksek nem, keskin kokular, sigara dumanı, yorgunluk, stres ve bazı gıdalar olabilir (150). Son çalışmalar altta yatan patolojik süreçten sorumlu olabilecek potansiyel mekanizmalar olarak nosiseptif sinir bozukluğu, otonomik disfonksiyon ve hastaların bir grubunda atopi olmaksızın lokal IgE sentezinin yol açmış olduğu lokalize alerjinin bulunduğu düşünülmektedir (151, 152).

### **İnfeksiyöz Rinit**

Akut viral rinosinüzit toplumda sık karşılaşılan bir sağlık problemi olup, Rinovirus, İnfluenza ve Parainfluenza gibi virüsler neden olmaktadır. Ani başlangıca

ek olarak, ateş, kas ve eklem ağrıları gibi sistemik belirtilerde görülebilir. Öksürük tabloya eşlik edebilir. Burun muayenesinde konkolarda aşırı ödem, burunda seröz bir sekresyon görülebilir, orofarinks genellikle hiperemiktir ve hastanın boğaz ağrısı vardır. Bakteriyel enfeksiyöz rinitlerde ise, hastanın genellikle baş ağrısı, yüz ağrısı, ağızda kötü koku gibi yakınmalar vardır ve nazal endoskobide orta meada püy görülür. Bakteriyel rinit etkeni olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve daha nadir olarak *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ile anaerobik bakteriler görülmektedir (152).

Allerjik rinitin ayırıcı tanısında nazal bulgular ile kendini gösteren ve rinit benzeri semptomlara yol açan hastalıklar da yer almalıdır. Ayırıcı tanı, ayrıntılı bir fizik muayene ve endoskopik inceleme yanında gerekirse radyolojik görüntüleme ve biyopsi ile yapılır (152).

Tablo 2.3. Rinitleri taklit eden durumlar

<b>1. Polipler</b>
<b>2. Mekanik Nedenler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Septum deviasyonu</li> <li>■ Burun kanatlarının hipertrofisi</li> <li>■ Adenoid hipertrofisi</li> <li>■ Osteomeatal kompleksin anatomik varyasyonu</li> <li>■ Yabancı cisimler</li> <li>■ Koanal atrezi</li> </ul>
<b>3. Tümörler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Benign</li> <li>■ Malign</li> </ul>
<b>4. Granülomlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wegener granülomatozu</li> <li>■ Sarkoid</li> <li>■ Enfeksiyöz</li> </ul>
<b>5. Silier bozukluklar</b>
<b>6. Serebrospinal rinore (BOS kaçağı)</b>

### 3. 1. 9. Tedavi

Tüm allerjik hastalıklarda olduğu gibi allerjik rinit tedavisi de allerjenden korunma, ilaç tedavisi ve allerjen spesifik immünoterapiyi içerir. Hasta ve ailesinin eğitimi ile birlikte çevrenin uygun şekilde düzenlenmesi tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

#### Allerjenden Korunma

Allerjenden korunma, allerjik rinitte tedavinin en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Allerjiden korunmanın başlıca hedefleri: allerjik hastalıkların insidansını azaltmak, allerjik hastalığı olan kişilerde yeni atopik belirtilerin ortaya çıkma riskini azaltmak, hastalığın şiddetini ve şiddetli hastalığı olan kişi sayısını azaltmak ve iyileşme olasılığını arttırarak hastaların yaşam kalitesini yükseltmektir (153). Çocukluk çağında allerjenden korunmada 3 basamak söz konusudur.

**Primer korunma:** Allerjik duyarlanma için yüksek risk taşıyan grupta, prenatal ve postnatal IgE yapımı ve IgE aracılı duyarlanmayı önlemeye yönelik yöntemleri hedeflemektedir. Atopik aile öyküsü ve yüksek kord kanı IgE düzeyleri allerjik duyarlanma için yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu amaçla ilk 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenme, anne sütü ile beslenme mümkün değilse hidrolize formül mama kullanımı ve tütün ürünleri ile temasının engellenmesi kanıt düzeyi yüksek önlemlerdir (154).

**Sekonder korunma:** Duyarlanmış çocuklarda allerjik hastalık semptomlarının ortaya çıkmasını önlemeye yönelik yöntemleri içerir. Hedef grup kronik hastalık geliştirmeden önceki erken veya hafif atopik semptomları bulunan, özellikle de besin (süt, yumurta) veya inhalan alerjen duyarlılığı olan çocuklardır (149). Bu açıdan en önemli yaklaşım, atopi riski taşıyan bebeklerin ve çocukların rutin muayeneler sırasında gıda veya inhalan duyarlılığının cilt testleri veya serumda spesifik IgE ölçümleri ile ortaya konmasıdır (155).

**Tersiyer korunma:** Duyarlanma sonrası hastalık bulguları gelişmiş bir çocukta, semptomların tekrarlamasını önlemeye yönelik girişimleri içermektedir. Allerjik rinit tedavisinde semptomları önleyici olarak kullanılmakta ve semptomlara yol açan faktörlerin kontrolü amaçlanmaktadır(156). Hedef alevlenmeleri önlemek ve idame tedavisini mümkün olduğunca azaltarak hastalığı kontrol altına almaktır (157).

### **Allerjenden Kaçınma Yöntemleri**

Semptomlara neden olan allerjenin saptanabildiği hallerde söz konusu allerjenden kaçınmak, allerjik hastalıkların tedavisinde temel prensiplerden birisidir. Allerjenden kaçınma yöntemlerinin( özellikle ev tozu akarı ve evcil hayvanlar) hem allerjen düzeylerini azaltmada, hem de hastalığın kontrolünü sağlamada oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (158).

Ev tozu akarlarının çok yaygın olması, etkili olması için çoklu önlemlerin alınmasını gerektirmektedir. Sıcak ve nemli ortamlarda yaşamayı sevdiklerinden ev içi neminin %55'in altında tutulması önerilmektedir. Havalanması az olan ve çift cam gibi önlemlerin alındığı evlerde düzeyi fazladır. Eşyaların mümkün olduğunca azaltılması, halıların kaldırılması, yatak, yastık kılıfları ve nevresimlerin haftada en az bir kez 55 C üzerindeki ısıda yıkanması, evin sık havalandırılması, merkezi ısıtmalara filtre takılması, kumaş kaplı mobilya tercih edilmemesi, tüylü pelüş oyuncakların evden uzaklaştırılması, evde nem ve buhar yapıcı kullanılmaması ve yatak, battaniye ve yastıkların allerjen geçirgen olmayan kılıflar içerisinde kullanılması alınabilecek önlemlerdir.

Polenlerden kaçınmak için, polen mevsiminde ev ve araba kapı ve pencerelerin kapalı tutulması, ev ve araba içerisinde klima kullanılması, polen mevsiminde ev dışı aktivitelerin azaltılması, çamaşır kurutma işleminin iç ortamlarda yapılması, yaşanan ortamdaki bitkilerin kaldırılması, güneş gözlüğü kullanılması, eve girişte kıyafet değiştirilerek duş alınması ve polen filtresi kullanımı yakınmaları ve ilaç gereksinimi bir miktar azaltabilir.

Mantar sporları hem iç hem de dış mekanlarda tüm yıl boyunca mevcuttur. Mantar sporları polen tanelerine göre daha büyük olduğu için filtrasyon ile uzaklaştırılmaları daha zordur. Ev içi mantar sporlarının kontrolünde ilk adım, evdeki mantar üreme alanlarını saptayıp ortadan kaldırmaktır. Bodrum ve banyo gibi evin karanlık ve nemli bölgeleri mantar gelişimi için çok uygundur. Nemin giderilmesi ve bu bölgelerin su-çamaşır suyu (1/10 oranında ) ile temizlenmesi gerekmektedir. Mantar sporlarının üremesine katkıda bulunduğu ev içinde çiçek bulundurulmaması önerilir. Mantar sporları için özellikle pencere pervazları, banyo eşyaları, duş perdeleri, tuvalet ve lavabo arkalarına ve fayanslara özel bir dikkat göstermek gerekir. Ev dışı mantar sporlarının kontrolü için kanal ve su yollarının



kapalı olmaması, yaprak ve biriken döküntülerin düzenli olarak kaldırılması, gübrelerin uzak masafeye konması, çim biçme ve yaprak tırmıklama gibi aktivitelerden kaçınılması, eğer zorunlu ise maske takılması önerilmektedir.

Hayvanları evden uzaklaştırmak, neden oldukları allerjiler ile mücadelenin en etkili yoludur. Hayvan allerjenleri çok yapışkan özellikte olup hayvan evden uzaklaştırıldıktan sonra bile uzun süreler ortamda varlıklarını sürdürürler. Örneğin bir evden kedi uzaklaştırıldığında, allerjen miktarının yakınlara neden olmayacak düzeye inmesi yaklaşık 20 hafta sürmektedir (159). Hayvan mümkün olduğunca ev dışında tutulmalı, yatak odasına girmesine izin verilmemeli, iyi bir havalanma sağlanmalı, ev içerisinde hava temizleyicileri kullanılmalı, halılar şilteler ve koltuklar düzenli olarak elektrik süpürgesi ile temizlenmeli ve hayvanın haftada bir düzenli yıkanması sağlanmalıdır.

Hamam böceği allerjik rinitte önemli bir etkidir. Uygun ve etkin bir ilaçlama ile birlikte ölü böcek ve artıklarının temizlenmesi, evin besin ve su artıklarından arındırılması, mutfakta bütün gıdaların kapağının kapalı tutulması, kirli bulaşık bırakılmaması ve çöplerin ağzının sıkıca kapatılması önerilmektedir. Hamam böceğine yönelik zararlı mücadelesi en az 6 ay sürdürülmelidir (160).

### **İlaç Tedavisi**

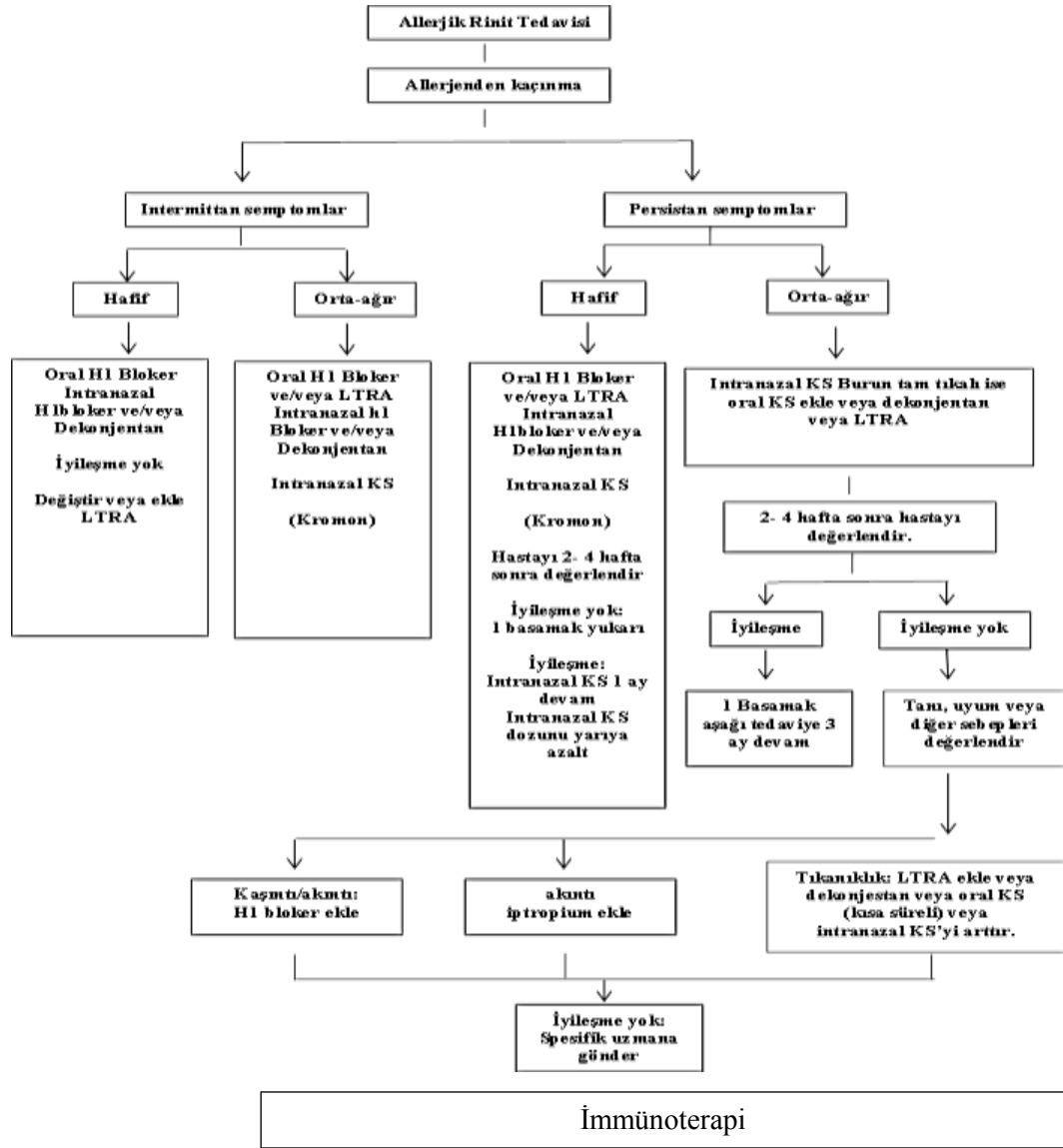
**Hafif intermittan allerjik rinit:** Hafif intermittan allerjik rinitli hastalarda semptomlar kısa süreli olduğu için oral veya intranazal H-1 antihistaminikler ile beraber kısa süreli nazal topikal ya da sistemik dekonjestan yeterlidir. Dekonjestanların kullanımı çocuklarda kısa süreli ve uygun dozda ( 10 günden az olmalı, ayda 2'den fazla tekrarlanmaz) olmalıdır. Sistemik dekonjestanlar çocuklarda önerilmez (6).

**Orta-ağır intermittan allerjik rinit:** Oral veya intranazal H-1 antihistaminikler ile dekonjestanlar kullanılır. İnanazal steroidler ve/veya bazı olgularda kromonlar kullanılabilir. Sistemik steroidler yan etkileri nedeniyle önerilmezler (6).

**Hafif persistan allerjik rinit:** Hafif persistan allerjik rinitli olgularda ise oral ve intranazal H-1 antihistaminikler ile dekonjestanlar semptom giderici olarak

kullanılabilirler. Bu hastalarda düşük doz intranazal steroidler de oldukça etkilidir. Bazı olgularda ise nazal topikal kromolin ve benzeri nonsteroid antiinflamatuvarlar ilaçlar da etkili olabilir. Genel olarak hastanın tedavisinde basamak tedavisi kullanılır. Hasta 2-4 hafta aralıklarla izlenir. Başlangıç semptomları tamamen düzelmiş veya azalmış ise tedaviye devam edilir veya kortikosteroid dozu azaltılır. PAR'da semptomlar tekrarlayabilir, bu nedenle tedavi uzun süre verilir. MAR'da ise tedavi polen sezonu süresince verilir. İyileşme yok ise bir basamak yukarı çıkılır (6).

**Orta-ağır persistan allerjik rinit:** Orta/ağır persistan allerjik rinitte basamak tedavisi uygulanır. İlk ilaç olarak intranazal kortikosteroidlerin kullanılması önerilir. Burun tam tıkalı ise tedavi süresi 10 günden az olarak dekonjestan ajanlar (sistemik veya lokal) tedaviye eklenir. Bu hastalarda semptomları azaltmada ve eşlik eden diğer allerjik hastalıkların tedavisinde Lökotrien reseptör antagonistlerinden (LRA) de faydalanılabilir. Hasta 2-4 hafta sonra tekrar değerlendirilir. Eğer bulgularda iyileşme varsa 1 basamak aşağı inilerek tedaviye 3 ay veya polen mevsimi süresince devam edilir. İyileşme yok ise ilaç yanıtının yetersizliğinin nedenleri araştırılır. Bunlar persistan allerjen teması, şiddetli nazal mukozal ödemin topikal steroidin yeterli dağılımına engel olması, ilacın uygun şekilde veya uygun dozda kullanılmaması, ilave nazal patoloji (nazal polip, sinüzit) veya nazal septal deviasyon ve yanlış tanı olabilir. Ana semptom burun tıkanıklığı ise glukokortikosteroid dozu 2 katına çıkarılmalıdır. Kaşıntı, hapşırma veya akıntı ana semptomlar ise H1 antihistaminik, akıntı ana semptom ise ipratropium bromür tedaviye eklenir (6).



Tablo 2.4. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yakınmalara etkisi

	Oral Antihis.	Nazal Antihis.	Nazal steroid	Nazal Dekonjestan	İpratropium bromür	Nazal kromon
<b>Akıntı</b>	++	++	+++	0	++	+
<b>Hapşırık</b>	++	++	+++	0	0	+
<b>Kaşıntı</b>	++	++	+++	0	0	+
<b>Tıkanıklık</b>	+	+	+++	++++	0	+
<b>Göz</b>	++	0	++	0	0	0
<b>Etkinin başlaması</b>	1 saat	15 dak.	12 saat	5-15 dak.	15-30 dak.	Değişken
<b>Etki Süresi</b>	12-24 saat	6-12 saat	12-48 saat	3-6 saat	4-12 saat	2-6 saat

### Antihistaminikler

Antihistaminikler, hedef organda H1 bağlama noktaları için histamin ile yarışarak etkilerini bloke ederler. Antihistaminikler, H1 reseptörlerinin uyarılması sonucu kan damarlarında ortaya çıkan vazodilatasyonu, müköz glandların hipersekresyonunu ve refleks irritasyonu engelleyerek burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırma gibi histamine bağlı yakınmaların sıklığını azaltırlar. Burun tıkanıklığını önlemede sınırlı bir etkinlikleri vardır (161). Birinci kuşak antihistaminikler yüksek lipofilik özellikleri nedeniyle, kolayca santral sinir sistemine geçerler. Bu durum sedasyon ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde yan etkiler meydana gelebilir. Düşük dozlarda seçici olarak sadece H1 reseptörlerini etkilerken, yüksek dozlarda ise seçicilikleri azalır ve muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerini de bloke ederler. İkinci kuşak antihistaminikler moleküllerindeki değişiklikler nedeniyle lipofobik yapıdaki bu ilaçlar santral sinir sistemine çok az oranlarda geçerler. Sedatif etkileri minimaldir (162). H1 reseptörleri için daha seçicidirler ve antikolinergik etkileri yoktur. 1.kuşak antihistaminiklere göre etki süreleri daha uzundur. İkinci kuşak antihistaminikler güvenli , etkin , iyi tolere edilen ve günde bir kez kullanılan ilaçlardır. Bu nedenle allerjik rinit tedavisinde daha çok tercih edilmektedirler (163).

### **Topikal Antihistaminikler**

Azelastine, antazoline, levocabastine ve olopatadine oftalmik ve intranasal olarak kullanılan H1 reseptör antagonistleridir (164). İntranazal H1-antihistaminikler uygulandıkları tarafta kaşıntıyı, hapşırmayı, burun akıntısını ve tıkanıklığı azaltırlar (165).

### **Topikal Nazal Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle kullanımlarının kısıtlı olması ve nazal mukoza içerisindeki reseptör bölgelerinde yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşarak yüksek düzeyi koruma düşüncesi topikal nazal kortikosteroidlerin geliştirilmesine yol açmıştır (110). Kortikosteroidler günümüzde allerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Orta ve ağır allerjik rinit tedavisinde ilk basamak ilaç olarak önerilmektedirler (9). Bu ajanlar etkilerini reseptörlerine bağlandıktan sonra ulaştıkları nükleusta çeşitli genlerin transkripsiyonunu etkileyerek gösterirler. Etkilerinin belli bir süre kullanıldıktan sonra ortaya çıkmasının sebebi bu transkripsiyon mekanizmasının zaman almasıdır. İntranazal kortikosteroidler nazal inflamasyonu azaltır, nötrofil kemotaksisini engeller, nazal vazodilatasyon ve ödemi azaltırlar. Allerjene mast hücresi kaynaklı geç faz yanıtını baskırlar (8). İntranazal kortikosteroidler allerjik rinitli hastalarda burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma ve postnazal akıntı gibi semptomları gidermede oral ve topikal antihistaminiklerden daha etkilidirler (166, 167). Önerilen dozlarda hipotalamo-hipofizier aksı baskılamadıkları ve büyüme geriliği yapmadıkları düşünülmektedir (168).

### **Lökotrien Reseptör Antagonistleri**

Lökotrien reseptör antagonistleri, mevsimsel ve perennial allerjik rinit tedavisinde etkili yeni bir ilaç grubudur (144). Lökotrienlerin aktivitelerini hem sentezlerini inhibe ederek hem de reseptörlerini bloke ederek yaparlar. Etkinlikleri oral antihistaminiklerle hemen hemen eşit fakat intranasal kortikosteroidlerden daha düşüktür (169). Hapşırma, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve allerjik rinitle ilişkili burun tıkanıklığının kontrolünde etkilidirler (170). Oral lökotrien reseptör antagonistleri, MAR tedavisinde diğer ilaçlara ek olarak veya diğer ilaçları tolere

edemeyen hafif-orta rinitli hastalarda ikinci sıra ilaç olarak kullanılmaktadır (171). Lökotrien reseptör antagonistleriyle oral antihistaminiklerin birlikte kullanılması antihistaminiklerin tek başlarına kullanılmasından çok daha etkili bulunmuştur (169).

### **Kromonlar**

Disodyum kromoglikat ve sodyum nedokromil gibi kromolinler allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kromonlar etkilerini alerjene karşı hassaslaşmış olan mast hücrelerinin aynı allerjen ile karşılaşmasında degranüle olmasını engelleyerek gösterdiklerinden, allerjenle temastan önce erken ve profilaktik kullanımı önerilmektedir (169). Antihistaminikler ve steroidler ile karşılaştırıldıklarında, tedavi edici etkileri daha zayıftır. Bu nedenle allerjik rinit tedavisinde hiçbir zaman majör terapötik seçenek değildirler. Erken-hafif rinitin profilaktik tedavisinde ve allerjik konjonktivit tedavisinde kullanılabilirler (166).

### **Antikolinerjikler**

Parasempatik uyarı, salgı bezlerinde vazodilatasyon ve klasik otonomik transmitter asetilkolin ile sulu sekresyona sebep olur. Seromüsinöz bezlerin muskarinik reseptörleri antikolinerjik ilaç ipratropium bromide ile bloke edilebilir (166). Antikolinerjik ajanlar burun salgılarının üretimini azaltarak etki gösterirler, burun kaşınması, hapşırma ve burun tıkanıklığı üzerine etkileri yoktur. Burun akıntısı ön planda olan ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. Etki başlangıcı hızlıdır ve klinik etkilerine tolerans gelişmez.

### **Dekonjestanlar**

Alfa adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri ile vazokonstriksiyon yaparlar. Nazal mukozaya gelen kan akımını azaltmak yoluyla nazal ödemi ve dekonjesyonu önlerler (110). Pseudoefedrin gibi oral dekonjestanlar, allerjik ve nonallerjik riniti olan hastalarda burun tıkanıklığı üzerine etkilidir (167). Hapşırma, burun kaşınması ve burun akıntısı gibi diğer rinit semptomları üzerine etkileri yoktur. Bu nedenle antihistaminikler ile kombine edilerek allerjik rinitte görülen tüm semptomları, öksürük kaşınma semptomları da dahil olmak üzere tedavi etmek amacıyla kullanılırlar. Topikal dekonjestanların uzun süreli kullanımları ile (10 günden fazla)

rebound konjesyon, kronik rinit, taşifilaksi ve nazal mukoza irritasyonu ile karakterize rinitis medikamentoza gelişebilmekte ve bu durum ilacın kesilmesi ile kaybolmaktadır. Dekonjestanların terapötik ve toksik doz aralığı dar olduğu için 1 yaş altındaki çocuklarda kullanılması sakıncalıdır.

### **İmmünoterapi**

Allergen spesifik immünoterapi (İT) hastanın duyarlı olduğu allerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda verilerek, alerjene karşı tolerans gelişmesini amaçlayan bir tedavi yöntemidir (172). Allerjik hastalıkların tedavisinde öncelikli yaklaşım allerjenden sakınma ve ilaç tedavisidir. İT allerjenden sakınma önlemleri ve ilaçlar ile etkisiz olması nedeniyle yakınmaları kontrol altına alınamayan hastalarda uygulanır. Çoklu ilaç kullanan veya ilaç tedavisini kabul etmeyen hastalarda da tercih edilebilir. İmmünoterapi ile serumda alerjene spesifik IgE üretimi azalırken, allerjen spesifik IgG blokan antikor düzeyinde artış olur. Serumda alerjene özgü IgG blokan antikorların artışı, alerjene özgü IgE üretiminin azalması, mevsimsel yüksek IgE değerlerinde düşme, mast , bazofil ve lenfositlerin antijenlere yanıtında azalma, antijene özgü supressor T hücresi üretimi ve bazı lenfokinlerin yapımında azalmayı içeren immünolojik değişiklikler yapar (173). Alerjen immünoterapinin günümüzdeki başlıca endikasyonları allerjik rinit, allerjik astım ve arı(venom) allerjisidir.AR'lı çocuklarda astım gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca yeni alerjenlere karşı duyarlılık gelişmesini de önlemektedir.Spesifik immünoterapi subkutan, nazal, sublingual veya oral olarak uygulanır. Allerjen İT'yi takiben lokal yada sistemik komplikasyonlar görülebilmektedir. Lokal komplikasyonlar enjeksiyon bölgesinde şişlik, kızarıklık ve kaşıntıdır. Sistemik komplikasyonlar ise anaflaktik şok, astım krizi, larengeal ödem, ürtiker veya serum hastalığıdır.

## 2.2. Egzersiz ve Allerjik Hastalıklar

Egzersize bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonunları spor yapan kişilerin performansını olumsuz etkilemekte, egzersize bağlı astım ve anafilaksi nadir de olsa ölüm riski taşımaktadır. Bu hastalıklar daha sık olarak allerjik duyarlılığı olan kişileri etkilemektedir (174).

### 2.2.1.Egzersize Bağlı Astım/ Bronkokonstrüksiyon

Egzersize bağlı astım (EBA); altta yatan astım hastalığı olan kişilerde öksürük, hışıltı (wheezing) ya da dispne semptomları ve alt solunum yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Astma olmayan kişilerde aynı klinik görünüm egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon (ETB) olarak adlandırılır (174, 175).

### Epidemiyoloji

EBA/B'nin çocukluk yaş grubundaki genel görülme sıklığı % 9 ile % 20.8 arasında değişmektedir (176). EBA astımlı hastalarda % 50-90, allerjik rinitli hastalarda ise % 20-50 oranında görülmektedir (175, 176). EBA/B sporcularda da sık olarak ortaya çıkan bir durumdur. Sporcularda EBA/B sıklığı yapılan spor dalına göre değişiklikler göstermekle birlikte % 10 ile % 55 arasında değişmektedir (177).

### Patofizyoloji

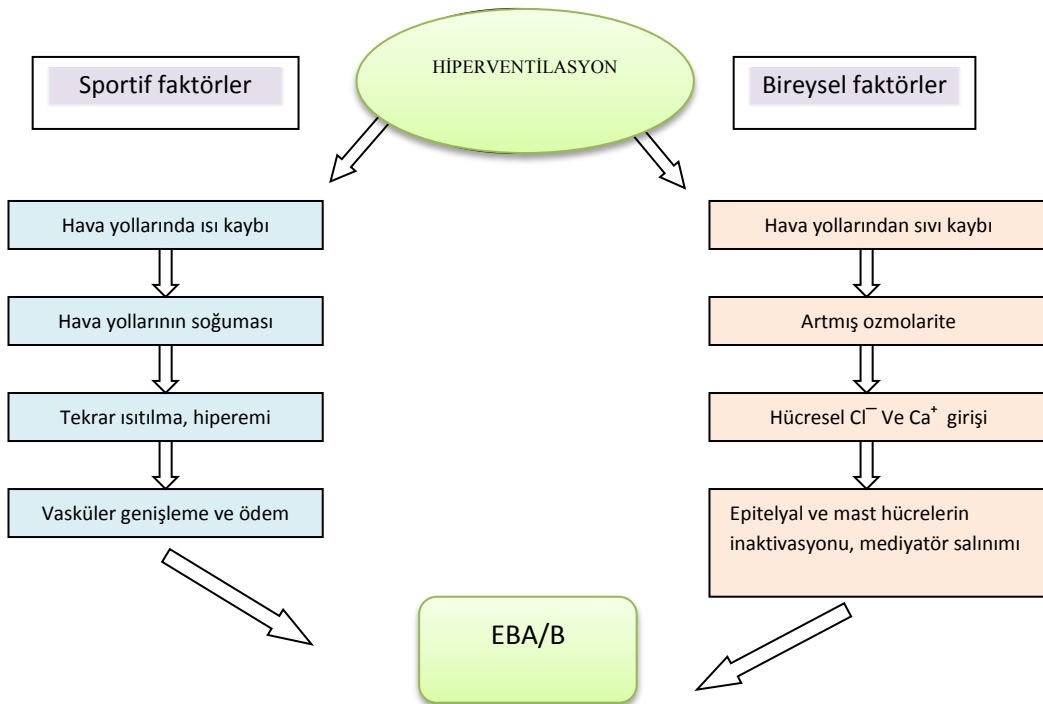
ETA/B'nin patogenezi olasılıkla multifaktöriyeldir ve tamamıyla anlaşılammıştır. Egzersiz sırasında solunum yolu sıvısının buharlaşması ile oluşan hiperozmolar solunum yolu sıvısı, egzersiz ile tetiklenen astım ve bronkokonstrüksiyonun başlıca patofizyolojik tetikleyicisidir. Reaktif hava yolu hiperemisi ile birlikte ısı kaybı ETA/B'nin oluşumunda öne sürülen ikinci bir yoldur(174).

**Sıvı kaybı hipotezi:** Egzersiz sırasında solunan havanın nemlendirilmesine bağlı olarak havayolu yüzey sıvısında azalma olur. Yüzey sıvısındaki azalma havayollarında ozmolarite artışına yol açar. Hiperosmolarite; bronkospazm, vazopermeabilite ve mukus hipersekresyonuna sebep olan mediatörlerin salınımı için epitel ve mast hücrelerini aktive eder. Sonuçta sisteinil lökotrienler, prostaglandin D2, histamin gibi bronkokonstriktör mediyatör salınımı sonucu havayolu düz



kaslarında kasılma ve bazen de ödemin katkısıyla havayollarında daralma ortaya çıkar.

**Isı kaybı hipotezi:** Bu hipoteze göre artan solunum hızı, soğuk hava solunmasının da katkısıyla hava yollarında ısının azalmasına yol açar. Havayolunun soğuması refleks olarak bronşlarda daralmaya neden olur. Ayrıca egzersiz sonrası soğuyan havayollarını tekrar ısıtabilme için bronşial kan dolaşımında artış olur. Oluşan bu reaktif hiperemi ve buna bağlı olarak gelişen ödem havayollarının daralmasına katkıda bulunur (178) (Şekil 2.8).



Şekil 2.9. EBA/B Patofizyolojisi (170)

### Klinik

EBA/B'de klinik belirtiler, performansta hafif azalmadan ciddi bronkospazma ve solunum yetmezliğine kadar varabilen bir spektrumda ortaya çıkmaktadır (179). Belirtiler genellikle egzersiz başladıktan sonra 15. dakikada zirve yapar ve 2 saat içinde kendiliğinden düzelir. En sık görülen belirtiler öksürük(en sık), hışıltı, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığıdır (180). Özellikle sporcularda egzersizden sonra gelişen öksürük soyunma odası öksürüğü olarak tanımlanmaktadır. Daha az sıklıkta da karın ağrısı (küçük çocuklarda), boğaz ağrısı (küçük çocuklarda),

halsizlik, kas krampları, yan ağrısı ve baş ağrısı gibi belirtiler ortaya çıkabilir (175, 179, 181)

### **Tanı**

Egzersize bağlı astım/bronkospazm tanısında öykü ve semptomlar spesifik ve güvenilir değildir. Bu nedenle tanının esasını standart egzersiz testi oluşturmaktadır. Egzersiz testi koşu bandı ve bisiklet gibi araçlar kullanılarak laboratuvarda yapılabileceği gibi, laboratuvar dışında uğraşılan spor dalında egzersiz yaptırılarak da uygulanabilir. FEV1'de %10 ve üzerinde azalma tanısız olarak kabul edilir (175, 179). Laboratuvar koşullarında, bronşial hiperaktivite gelişimini göstermek amacıyla uygulanan metakolin, histamin, soğuk hava, salin, adenozin ve mannitol ile provakasyon testleri hassas fakat özgül değildirler. Buna karşın egzersiz testinin ise özgüllüğü yüksek fakat duyarlılığı düşüktür (175).

### **Ayırıcı Tanı**

Egzersize bağlı bronkospazm ayırıcı tanısında efor sonrası dispne gelişen pulmoner ve kardiyak hastalıklar, egzersize bağlı larinks disfonksiyonu, gastroözofageal reflü hastalığı, egzersize bağlı hiperventilasyon, egzersize bağlı anafilaksi ve nadir olarak da egzersiz sırasında oluşan idiyopatik arteriyel hipoksemi ve mitokondrial miyopatiler düşünülmelidir (175). Egzersize bağlı larinks disfonksiyonu EBA/B ile en sık karıştırılan durumdur. Egzersiz sırasında oluşan paradoksal vokal kord disfonksiyonu, laringeal prolapsus ve laringomalaziden oluşur (182, 183). Çoğunlukla adolesan kızlarda görülür (180). En önemli bulgusu egzersiz sırasında ortaya çıkan inspiratuvar stridor ve boğulma hissidir. Belirtiler egzersizin ardından beş dakika içinde düzelir (175). Gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) olanlarda, egzersiz sırasında intratorasik basınç azalmasına karşın artan intraabominal basınç öksürük ve dispne gibi belirtilere yol açabilir. Ayrıca GÖRH' e % 63 ile % 89 gibi değişen oranlarda vokal kord disfonksiyonu eşlik etmektedir. Egzersize bağlı hiperventilasyon hipokapni, düzensiz solunum, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı nedeniyle EBA/B ile sık karışabilen bir durumdur. Etyolojisinde panik atak ve ilişkili anksiyete bozuklukları yer alır (175, 184).

## **Tedavi**

EBA/B tedavisi ilaç tedavisi ve ilaç dışı tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

### **İlaç Dışı Tedavi**

Sportif faaliyetten önce en yüksek egzersiz yükünün %50-60'ını sağlayacak şekilde 10-15 dakikalık hafif ısınma, 2-3 saatlik refrakter dönem oluşturarak EBA/B gelişimini önleyebilir (185). Egzersiz sırasında salgılanan katekolamin ve prostaglandinlerin refrakter dönem gelişiminde etkisi olduğu öne sürülmektedir (186). Egzersiz sırasında yüz maskesi kullanmak, burun solunumu yapmak, allerjik hastalarda çevresel önlemler almak ve uygun beslenme yaklaşımı (omega 3 yağ asidi ve antioksidan alımı, düşük sodyum alımı) EBA/B belirtilerini önleyebilir veya azaltabilir (175, 187).

### **İlaç Tedavisi**

İlaç tedavisi fiziksel aktivite öncesi semptom gelişmesini önlemeye yönelik premedikasyon ve günlük koruyucu antiinflamatuvar tedaviden oluşmaktadır.

**Egzersiz öncesi kullanılacak ilaçlar.** Günümüzde EBA/B premedikasyonu amacıyla en sık kullanılan ilaçlar inhaler beta-2 agonistlerdir. Bu ilaçların etkileri kısa sürede (15 dakika) başlamakta, 15-60 dakikada pik yapmakta ve 3 saat sonra kaybolmaktadır (188). Sıklıkla kısa etkili beta agonistler kullanılmakla birlikte uzun etkili beta agonistlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle formoterol etkisinin hızlı başlaması nedeniyle tercih edilmektedir (189). Çocuklar günlük fiziksel aktivitelerini önceden planlayamadıkları için uzun etkili inhaler beta-2 agonistlerden daha çok fayda görürler. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum gibi mast hücre stabilizatörleri EBA/B için ikinci en sık kullanılan profilaktik ilaçlardır. Her iki ilacın egzersizden 15-20 dakika önce kullanılmasının EBA/B gelişimini önlediği gösterilmiştir.

**Koruyucu antiinflamatuvar tedavi.** EBA'sı olan çocuklarda, altta yatan astım hastalığının kontrol altına alınması EBA'nın da kontrol altına alınmasını ve çocuğun fiziksel ve sportif aktivitelere katılabilmesini mümkün kılacaktır. Hafif astımlı çocuklarda üç ay süre ile uygulanan düzenli düşük doz inhaler budesonid tedavisi ile ETA'nın da belirgin olarak düzeldiği gösterilmiştir (175). Plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarda montelukast alımı egzersizle indüklenen astıma karşı önemli bir koruma

sağlamaktadır. Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri ve antikolinergik ilaçlar, EBA/B'nin günlük tedavisinde 1. ve 2. seçenek ilaçların ve kombine tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda önerilmektedir (175, 179).

### **2. 2. 2. Egzersize Bağlı Ürtiker ve Anafilaksi**

Egzersize bağlı ürtiker ve anafilaksi (EBÜ/A), fizik aktivite sırasında ve/veya sonrasında gelişen havayolu obstrüksiyonu, ürtiker ve hipotansiyon ile karakterizedir (190). EBÜ/A ürtikeri tetikleyen presipitan faktör, ürtikerin morfolojisi ve vasküler kollapsın eşlik edip etmemesi göz önüne alınarak kolinerjik ürtiker ve egzersize bağlı anafilaksi olmak üzere iki ana grupta incelenir.

#### **Kolinerjik Ürtiker**

Kolinerjik ürtiker eritemli hale ile çevrili, 2-5 mm çaplı kaşıntılı kabarıklıklar ile karakterizedir. Isı artışı, egzersiz ve duyuşsal strese yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Ağır olgularda anjioödem, bronkospazm ve hipotansiyon gözlenebilmesine karşın klasik egzersize bağlı kolinerjik ürtikere genellikle vasküler kollaps eşlik etmez. Belirtiler genellikle egzersiz başladıktan 5-6 dakika sonra ortaya çıkar ve 10-25 dakika boyunca giderek artar. Lezyonlar çoğunlukla göğüsün üst kısmı ve boyunda görülmekle birlikte tüm vücuda yayılabilir. Kolinerjik ürtikerin oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak vücut ısısındaki artışa karşı abartılı bir kolinerjik cevaptan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Asetilkolin salgılanmasının bilinmeyen muhtemelen dolaylı bir mekanizma ile mast hücrelerinden histamin salgılatması sonucu ürtikerin ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Tanıda öykü en önemli araçtır. Şüpheli olgularda metakolin deri testi ve vücudun pasif olarak ısıtılması da tanı amacıyla kullanılabilir. Tedavide uyarıcı faktörlerden uzak durmak ve reaksiyon oluştuğunda antihistaminik kullanmak yeterlidir. Ağır olgularda epinefrin enjeksiyonu gerekebilir (191).

#### **Egzersize Bağlı Anafilaksi**

Egzersize bağlı anafilaksi nadir, potansiyel olarak ölümcül ve gelişimi önceden tahmin edilemeyen fiziksel alerji formlarından biridir. Egzersize bağlı anafilaksi'de anafilaksi belirti ve bulguları gıda alımından bağımsız olarak yalnız

egzersiz ile uyarılırken, egzersize bağı anafilaksinin alt tipi olan besin ilişkili EBA'da (BİEBA) sorumlu besinin tüketilmesini takiben yapılan egzersiz sonrası anafilaksi belirtileri ortaya çıkar (192). Avrupalılarda en sık etken besinler domates, tahıllar ve yerfıstığı iken Japonlarda buğday ve özellikle omega-5 gliadin en sık sorumlu besinler olarak bildirilmektedir. Diğer etken besinler arasında deniz mahsulleri (özellikle midye), tohumlar, inek sütü, narenciye, soğan, üzüm, ev tozu akarları ve Penicillium küföyle bulaşmış besinler, alkol, kırmızı fasülye, mantar ve salyangoz sayılabilir (193).

### **Epidemiyoloji**

EBÜ/A tüm anafilaksi olgularının %5 ile %15 'inden sorumludur (194, 195). Japonya'da yapılan ve 76266 öğrencinin değerlendirildiği bir çalışmada egzersize bağı anafilaksi insidansı %0.031, besin ilişkili egzersize bağı anafilaksi insidansı ise %0.017 olarak bulunmuştur (196). İngiltere de yapılan bir başka çalışmada ise insidans % 0.032 olarak bildirilmiştir (197).

### **Patofizyoloji**

Egzersize bağı anafilaksi ve BİEBA patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Cilt biyopsi sonuçları semptomatik ataklar sırasında deride mast hücre degranülasyonu olduğunu göstermektedir (198). Egzersizin doğrudan ve dolaylı olarak (endorfin ve gastrin salınımı yoluyla) mast hücre degranülasyonu hızlandırdığı ve aktivite sonrası 5 ila 10. dakikada serum histamin düzeylerinde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür. Mast hücre degranülasyonunda rolü olduğu düşünülen diğer faktörler kreatin fosfokinaz ve laktat artışı, kompleman sisteminin alternatif yol ile aktivasyonu, artmış gastrointestinal geçirgenlik, aspirin ve steroid dışı antiinflamatuvar ilaç kullanımı, artmış doku transglutaminidaz enzim aktivitesi ve interlökin (IL)-6 düzeyi, kan akımının yeniden dağılımı (Redistribüsyon), artmış osmolalite ve egzersize bağı kan pH değişiklikleridir (193, 198, 199). Belirtilerden mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediyatörler sorumlu tutulmaktadır. Semptomatik hastalarda triptaz düzeyi ve lökotrienler gibi mast hücre degranülasyonunun diğer ürünlerinin serum düzeyleri de yüksek bulunmuştur (200).

### **Ayırıcı Tanı**

Egzersize bağılı anafilaksi ayırıcı tanısı vazovagal senkop, aritmi, kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner embolizm, kolinerjik ürtiker, idiyopatik anafilaksi, egzersizin tetiklediği astım ve mastositoz ile yapılmalıdır (193, 200).

### **Klinik Bulgular**

Egzersize bağılı anafilaksi semptomları genellikle orta derecede yoğun egzersizle ortaya çıkar. Koşu EBA ile en sık ilişkili egzersiz tipidir (193). Ölüm son derece nadirdir. Şimdiye kadar sadece bir olgu rapor edilmiştir (200). Gıdaların tetiklediği egzersize bağılı anafilaksi yakınması olan hastaların % 50'sinde, egzersizden 3 ile 4 saat öncesinde spesifik gıda alımını mevcuttur. Bu süre bazı hastalarda 30 dakika ile 24 saat arasında değişmektedir (201). Klinik bulgular 4 evrede incelenebilir (202).

- 1- Evre prodromal dönemdir. Egzersizden yaklaşık 10 dakika sonra başlayan yorgunluk, ısı artışı, kızarıklık, eritem ve kaşıntı ile karakterizedir.
- 2-. Evre erken dönem olarak adlandırılır. Avuç içi, ayak tabanları ve yüzde, birleşme eğiliminde olan ürtikeryal lezyonlar ve anjiyoödem ile karakterizedir. Lezyonların ortalama çapı 10-15 mm dir.
- 3- Evre tüm bulguların ortaya çıktığı hastalık dönemidir. Mukokütanöz (ürtiker ve anjiyoödem), gastrointestina (bulantı, kusma ve karın ağrısı), kardiyovasküler( dolaşım bozukluğu ve hipotansiyon), solunum sistemi (bronkospazm, laringeal ve mukozal ödem ) ve nörolojik (% 30-75 hastada bilinç kaybı) bulgularla seyreder.
- 4- Evre geç faz olarak adlandırılır. 24 ile 72 saat arasında devam eden başağrısı ve yorgunluk yakınması vardır.

### **Tanı**

Egzersize bağılı anafilaksi tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile konulur. Bir hastada egzersizle ilişkili anafilaktik belirtiler oluşuyorsa EBÜ/A var demektir. Ancak belirtilerin egzersizle ilişkisi mutlaka kanıtlanmalıdır. Egzersize bağılı anafilaksi tanısı için gerekli şartlardan biri de BİEBA olmadığı gösterilmesidir. Bunun için doğru öykü alınarak, modifiye egzersiz-besin provokasyon testi uygulamak gerekir.

### **Korunma**

Egzersizden en az 6 saat önce tahıl ve kabuklu deniz ürünleri gibi yiyeceklerin yenilmemesi, egzersiz öncesi aspirin ve NSAİİ alınmaması, adet dönemlerinde, çok soğuk çok sıcak ve nemli ortamlarda egzersiz yapılmaması, polen duyarlılığı olanların polen mevsiminde spor yapmaktan kaçınması önerilmektedir. Hastaların yanında daima kullanıma hazır epinefrin otoenjektörü bulunmalıdır. Aile bireyleri, öğretmenler ve antrenörler otoenjektör kullanımı konusunda eğitilmeli, egzersiz sırasında prodromal dönem bulgularının gelişmesi halinde aktivitenin sonlandırılarak otoenjektör ile epinefrin uygulanması sağlanmalıdır (193, 200, 201).

### **Tedavi**

EBÜ/A'nın akut tedavisi diğer nedenlerle oluşan anafilaksi tedavisinden farklıdır (202). Belirtiler ortaya çıktıktan sonra egzersiz hemen sonlandırılır. Havayolu açıklığı, kardiyovasküler durum ve bilinç gözden geçirilerek hızla tedaviye ve gerekiyorsa resüsitasyona başlanır. Dolaşım kollapsı ve anjiyoödeme yönelik olarak epinefrin, intravenöz mayi, vazopressör ajanlar ile difenhidramin ve hidrosizin kullanılır (191, 200). Profilaktik tedavide antihistaminiklerin, lökotrien antagonistlerinin, Na-kromoglikat ve ketotifeninin başarıyla kullanıldığı olgular bildirilmiştir (191).

### **2. 2. 3. Egzersize Bağlı Nazal Obstrüksiyon/Rinit**

Egzersize bağlı nazal obstrüksiyon/rinit (EBNO/R) fizik aktivite sırasında ve/veya sonrasında gelişen; burun kaşıntısı, hapsirik, burun akıntısı ve/veya postnazal akıntı, burun tıkanıklığı ve bazende anozminin eşlik ettiği bir tablodur (173). Egzersizin rinit üzerine etkisi hakkında az sayıda çalışma olsa da fiziksel aktivitenin burnu etkilediği ve oluşan rinit semptomlarının egzersiz yapmayı sınırlandırdığı bilinmektedir (1). Egzersiz, rinit sendromlarının gelişimi için potansiyel bir neden olarak kabul edilmiştir (203). Egzersize bağlı nazal obstrüksiyon/rinitin patogeneğinde; egzersiz sırasında hava yolundan sıvı kaybı sonucu gelişen hiperosmolar havayolu sıvısının ve/veya vazomotor rinite benzer şekilde nosiseptif ve otonomik sinir disfonksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (1, 150, 174). EBNO/R tanısı tipik öyküye ek olarak egzersiz testi sonrası burun

tıkanıklığının objektif ölçümlerle gösterilmesi (rinomanometri, akustik rinomanometri ve nazal peak flowmetre) temeline dayanır (174).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran, aşağıdaki kriterlere uygun, mevsimsel allerjik rinitli çocuklarda Kasım 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında yapıldı. Kontrol grubu olarak da aynı sayı, yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular ve olguların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek, yazılı onam alındı. Çalışma için ESOGÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11 Mayıs 2011 tarihli toplantısında 2011/114 sayılı onay kararı alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm çocuklara tanıyı desteklemek amacıyla, serumda eozinofil düzeyi, serum total IgE düzeyi ve Multi-RAST (Phadiatop) düzeyi çalışılarak tüm olgulara prick deri testi uygulandı. Egzersiz testi öncesinde tüm çocuklara test hakkında detaylı bilgi verilerek antropometrik ölçümleri ve vital bulguları kayıt edildi. Tüm olgulara test öncesi aynı hekim tarafından ayrıntılı bir fizik muayene yapıldı. Egzersiz testi olarak koşu bandında modifiye Bruce protokolu uygulandı. Tüm olgular test sırasında kalp hızı ve oksijen saturasyonu açısından monitörize edildi. Test öncesinde ve test sonrası 0-2-5-10-15 ve 30. dakikalarda solunum fonksiyon testi yapılarak, her hangi bir dönemde FEV<sub>1</sub> değerinde %10 ve daha fazla düşüş egzersizle indüklenen bronkospazm için pozitif olarak kabul edildi. Toplam nazal akım ve nazal direnc test öncesinde ve sonrasında anterior rinomanometri ile 0-5-10-15-30-60. dakikalarda 150 Pa basınçta ölçüldü. Olgular burun tıkanıklığı, hapşırık, burun akıntısı ve burun kaşıntısı semptomları açısından işlem öncesi ve ölçümler sırasında sorgulandı. Egzersiz sırasında ve/veya sonrasında burun tıkanıklığı gelişen, total nazal akımda %40 düşme ve/veya total nazal dirençte %100 artış olan olgularda test pozitif olarak. Tüm olgulardan görsel analog skalası ile test öncesi ve ölçümler sırasında 0-10 arası bir puan vererek burun açıklıklarını değerlendirmeleri istendi. Egzersiz testi sonrası klinik bulgu gelişen çocuklara inhale salbutamol ve nazal dekonjestan verildi. Egzersiz testinin bitiminde tüm çocuklar 2 saat boyunca poliklinikte gözlemlendi. 2 saat sonunda klinik belirti ve bulguları gerileyen, SFT ve rinomanometri ölçümleri normal olan çocuklar evlerine gönderildi.

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların çalışmaya alınma kriterleri

- a.10-18 yaş arasında olması
- b.Öyküde polen mevsiminde ortaya çıkan burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık gibi tipik allerjik rinit yakınmalarının varlığı
- c. Prick deri testinde polen duyarlılığı olan hastalar
- d.ARIA kriterlerine göre hafif intermittan hastalığı olanlar
- e.Nazal polip, adenoid vejetasyon, anatomik patoloji ve rinosinüzit yakınması olmayan hastalar
- d.Son 4 haftadır üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş olması
- e.Eşlik eden başka bir akciğer ve kalp hastalığı olmaması
- f.Son bir hafta içerisinde beta agonist, anti kolinerjik, teofilin, lökotrien antagonisti, antihistaminik, sistemik ve lokal steroid alınmamış olması

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri

- a.10-18 yaşında olması
- b.Olguların öykülerinde doktor tanılı atopik hastalık olmaması, atopik hastalığa ait bulgu bulunmaması
- c.Son 4 haftadır üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş olması
- d.Son bir hafta içerisinde beta agonist, anti kolinerjik, teofilin, lökotrien antagonisti, antihistaminik, sistemik ve lokal steroid almamış olması
- e.Prick deri testinin ve phadiotop sonucunun negatif olması
- f.Eşlik eden başka bir akciğer ve kalp hastalığı olmaması

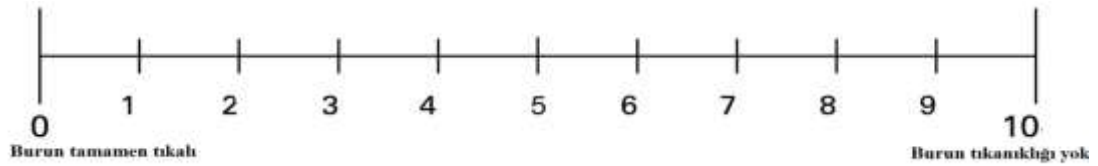
### 3. 1. Semptom Skoru

Egzersiz sırasında ve sonrasında nazal obstrüksiyon gelişen ve beraberinde total nazal akımda %40 düşme ve/veya total nazal dirençte %100 artış olan olgularda test pozitif olarak değerlendirildi(204). Nazal obstrüksiyon gelişen hastalar hapşırık, burun akıntısı ve burun kaşıntısı semptomları açısından sorgulandı. Her bir semptomun şiddeti 0-3 puan verilerek değerlendirildi. 0 = semptom yok, 1= hafif (semptom var, ancak rahatsız edecek derecede değil), 2=orta (semptom var, az rahatsız ediyor), 3= şiddetli( semptom var, çok rahatsız ediyor).

Allerjik rinitli hastalara yapılan nazal provokasyon testi sonrasında, bazı hastalarda burun tıkanıklığında artış olurken bazı hastalarda ise burun akıntısı, hapşırık ve burun kaşınması gelişmektedir. Nazal obstrüksiyon olmadan gelişebilecek diğer semptomları değerlendirebilmek amacıyla aşağıdaki skorlama sistemi kullanıldı. Burun akıntısı: 0-2 puan (yok: 0, orta: 1, ağır : 2 ) hapşırma (0-2 hapşırma: 0 puan, 3-4 hapşırma: 1 puan, 5 ve üzerinde hapşırma: 2 puan), Göz ve boğazda kaşıntı: 1 puan, Öksürük , konjonktivit, ürtiker ve/veya nefes darlığı: 2 puan. Bu grupta toplam semptom skoru 2'den fazla ve nazal akımda % 20'den fazla düşüş olan olgularda test pozitif olarak kabul edildi(205).

### 3. 2. Görsel Analog Skoru(GAS)

Tüm olgulardan görsel analog skalası ile, test öncesi ve ölçümler sırasında 0-10 arası bir puan vererek burun açıklıklarını değerlendirmeleri istendi. 0= burun tamamen tıkalı 10=Burun tıkanıklığı yok olarak kabul edildi.



Şekil 3.1. Görsel analog skala (GAS)

### 3.3. Periferik Kan Eozinofil Sayısı ve Total Serum IgE Düzeyi

Hastalardan alınan venöz kan örneklerinden ESOGÜTF hematoloji laboratuvarında Beckman Codelter kan sayımı cihazı, LH750-GNS analizörü ve VCS yöntemi ile tam kan sayımı (beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı ve absolü eozinofil sayısı) ve MODULAR ANALYTICS E170 cihazı kullanılarak total IgE düzeyi çalışıldı.

### 3. 4. Phadiatop

Phadiatop (alerji tarama testi) florenzimimmünoassay prensibi ile Pharmacia Diagnostics firmasının Unicap 100 adlı cihazı ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Phadiotop alerji tarama testi 4 çeşit miks ve 3 tek spesifik alerjen içermektedir. Bunlar gross (g)x4 (g1-Kokulu yonca [İlkbahar otu], g5-Delice

otu [Yemlik çimen], g7-Hasır otu, g12-Çavdar, g13-Sarı darı), tree (t)x4 (t7-Mese ağacı, t8-Kara ağaç, t11-Çınar, t12-Söğüt, t14-Kavak), wheat (w)x1 (w1-Adi tohum, w6- Misk otu [Karadeniz poleni], w9-Sinir otu, w10-Akkaz ayağı, w11- Dikenli Çöven [Kalya otu]), mold (m)x1 (m1-Penicillium notatum, m2-Clodosporium herbarum, m3-Aspergillus fumigates, m6-Alternaria alternate [Alternaria tenius]), ev tozu akarı (e), e1-Kedi epiteli, e2-köpek epiteli, d1-Dermatophagoides pteronyssinus (ev tozu akarı) şeklinde sıralanmaktadır.

### 3. 5. Deri Testi

Bu çalışmada tüm olgulara 32 allerjen (polenler, mantar sporları, ev tozu akarları) kullanılarak prick (delme) yöntemi ile deri testi uygulandı. Deri testlerinde pozitif kontrol olarak histamin (histamin hidroklorit 10mg/mL), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testleri ilgili hekim tarafından uygulandı ve uygulandıktan 15 dakika sonra aynı hekim tarafından değerlendirildi. Negatif kontrolde herhangi bir endurasyon oluşmadığı ve iyi bir histamin yanıtı alındığı durumlarda, 3 mm ve üzeri endurasyon varlığında test pozitif kabul edildi

### 3. 6. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi MIR spirolab III (İtalya) adlı spirometre ile yapıldı. İşlem öncesi hastanın kimlik bilgileri, doğum tarihi, yaşı ve boyu spirometrenin bağlı olduğu bilgisayar programına girildi. Testin nasıl yapılacağı hakkında hastaya bilgi verildi. Test hastanın burnu özel sünger destekli mandalla kapatıldıktan sonra zorlu bir inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyon manevrası ile spirometrenin okuyucu kısmına üflenerek uygulandı. Test üç kez tekrarlanıp elde edilen en yüksek değerler kaydedildi. FVC, FEV1, PEF ve FEF 25-75 değerleri, yaşa ve boya göre beklenenin yüzdesi olarak ifade edildi.

### 3. 7. Rinomanometri

Aktif anterior rinomanometri ölçüm eğrilerinden elde edilen 150 Pa referans basınçtaki “R” değeri Koko-Rhino ile (Louisville, US) ölçüldü. Ölçüm sonrasında ortalama basınç farkı (P) ve nazal kaviteden geçen akım miktarı (V) “ $R=P/V$ ” formülü kullanılarak NR (R) her bir kavite için ayrı ayrı “Pa/cm<sup>3</sup>/sn” değeri şeklinde

bilgisayar mikroişlemcisi ile otomatik olarak hesaplanmış oldu. Total NR (nazal direnç) ise paralel dirençlerde Ohm kanuna göre, yani “ $R_{total} = (R_{sağ} \times R_{sol}) / (R_{sağ} + R_{sol})$ ” formülü ile saptandı.

### **3. 8. İstatistiksel Analiz**

Tüm veri analizleri SPSS 18.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25’inci ve 75’inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımlı ve Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, grup sayılarına bağlı olarak, One Way Repeated Measures Analysis of Variance (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey Testinden yararlanılmıştır) ve T Testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan veriler ise grup sayılarına göre Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey Testinden yararlanılmıştır) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucuna göre Spearman Correlation testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulanmıştır.  $P < 0.05$  olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji Bilim Dalında mevsimsel allerjik rinit tanısı ile izlenen 10-18 yaş arası 13'ü (%65) erkek, 7'si kız (%35) 20 hasta, kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette 20 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışmaya alınan mevsimsel allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubundaki olgular arasında cinsiyet, yaş, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri  
(ortalama $\pm$ SD)

	<b>Hasta(n=20)</b>	<b>Kontrol(n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş(yıl)<math>\pm</math>SD</b>	13.2 $\pm$ 1.6	13.3 $\pm$ 1,7	0,989
<b>Kilo(kg)<math>\pm</math>SD</b>	47.4 $\pm$ 10.1	48,4 $\pm$ 11.1	0,903
<b>Boy(cm) <math>\pm</math>SD</b>	157.9 $\pm$ 9.8	158.1 $\pm$ 9.9	0,957
<b>VKİ(kg/m<sup>2</sup>) <math>\pm</math>SD</b>	18.8 $\pm$ 2.1	19.2 $\pm$ 2.7	0.677

Mevsimse allerjik rinitli hastaların hastalık süresi ortalama 5.10 $\pm$ 2.31 yıldır. MAR'li hasta grubunda 15 (%75) olguda, kontrol grubunda ise 2(%10) olguda ailede allerji öyküsü pozitif idi ( $p<0.001$ ). MAR'li 20 hastanın 12 sinde allerjik rinitle birlikte allerjik konjonktivit vardı. Kontrol grubunda göz bulguları olan olgu yoktu.

Mevsimsel allerjik rinitli hastalar ile kontrol grubu arasında serum total IgE düzeyi açısından istatistiksel olarak fark saptanmazken ( $p=0.062$ ), periferik kan eozinofil sayısı açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun total serum IgE ve periferik kan eozinofil sayısı değerleri (ortanca, %25-%75)

	<b>Hasta(n=20)</b>	<b>Kontrol (n=20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>IgE (U/ml)</b>	81.7 (47.9-104.1)	47.7 (34.8-67.7)	0.062
<b>Total eozinofil sayısı (mm3)</b>	200 (200-320)	120 (100-145)	<0.001

Çalışmamızda deri prick testine ek olarak hasta ve kontrol grubunda Phadiotop inhalan çalışıldı. Deri prick testi pozitif olan hastaların % 75'inde Phadiatop inhalan pozitif saptandı. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun deri prick testi ile Phadiatop inhalan sonuçlarının karşılaştırılması

		<b>Hasta (n=20)</b>		<b>Kontrol (n=20)</b>	
		<b>Deri Prick Testi</b>		<b>Deri Prick Testi</b>	
		<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Phadiotop</b>	<b>+</b>	15	0	0	0
	<b>-</b>	5	0	0	20

Mevsimsel allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubunda bildirim dayalı olarak saptanan anne ve/veya baba kaynaklı 9 pasif sigara içici çocuk vardı. Hasta ve kontrol grubunda pasif sigara içicisi çocukların bazal olarak ölçülen ortalama FEV1, FVC ve FEF 25-75 değerleri pasif sigara içicisi olmayan çocuklara göre anlamlı olarak düşük saptandı(p<0.05). PEF değerleri arasında fark saptanmadı (p>0.05)(Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Allerjik rinitli hastalarda ve kontrol grubunda pasif sigara içiciliğinin solunum fonksiyonlarına etkisi

Solunum fonksiyon testi	HASTA(n=20) ortalama±SS			KONTROL(n=20) ortalama±SS		
	Pasif sigara içiciliği			Pasif sigara içiciliği		
	+(n=9)	-(n=11)	p	+(n=9)	-(n=11)	p
FEV1%	92.0±4.8	97.5±6.0	0.040	90.7±2.0	97.9±4.8	<0.001
FVC%	93.1±3.5	97.3±4.3	0.031	93.8±1.4	99.4±4.5	0.002
PEF%	90.9±5.0	90.5±4.0	0.832	88.4±3.0	90.8±2.9	0.086
FEF <sub>25-75%</sub>	88.3±3.0	91.7±3.6	0.036	88.9±2.6	93.4±3.8	0.008

Hasta ve kontrol grubunda pasif sigara içicisi çocuklar ile pasif sigara içicisi olmayan çocuklar arasında total nazal hava akımı ve total nazal direnç açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Allerjik rinitli hastalarda ve kontrol grubunda pasif sigara içicisi olan ve olmayan çocukların total nazal direnç ve hava akımı değerlerinin karşılaştırılması

	HASTA(n=20) ortalama±SS			KONTROL(n=20) ortalama±SS		
	Pasif sigara içiciliği			Pasif sigara içiciliği		
	+(n=9)	-(n=11)	p	+(n=9)	-(n=11)	p
Total hava akımı (ml/sn)	558.6±68.9	551.45±89.5	0.845	562.2±65.3	518.7±51.1	0.112
Total nazal direnç (Pa/cm <sup>3</sup> /sn)	0.27±0.03	0.28±0.03	0.490	0.28±0.03	0.29±0.03	0.127

Mevsimsel allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubu arasında egzersiz testi öncesi bazal olarak ölçülen total hava akımı, total nazal direnç, FEV1, FVC, PEF, FEF<sub>25-75%</sub>, görsel analog skala skoru açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi ( $p>0.05$ )(Tablo 4.6). Ortalama total hava akımı ve nazal direnç üzerine yaş, boy ve cinsiyetin etkisi yoktu.



Tablo 4.6. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun egzersiz testi öncesi bazal rinomanometri, SFT ve GAS değerleri

Parametreler	Hasta (n=20) ortalama±SS	Kontrol(n=20) ortalama±SS	P değeri
Total hava akımı (ml/sn)	554.7±79.0	538.3±60.5	0.466
Total nazal direnç (Pa/cm <sup>3</sup> /sn)	0.27±0.03	0.28±0.03	0.443
FEV1 %	95.5± 6.0	94.6± 5.2	0.636
FVC %	95.4± 4.3	96.8 ±4.4	0.305
PEF %	90.6±4.3	89.7±3.0	0.347
FEF <sub>25-75</sub> %	90.2±3.6	91.3±3.9	0.457
Görsel analog skoru (GAS)	8.50±0.81	8.35±0.76	0.550

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların 3' ünde (% 15) ve kontrol grubunda 1 (%5) olguda egzersize bağlı astım/bronkokonstrüksiyon (EBA/B) saptandı. Her iki grup arasında EBA/B sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.605).

MAR' lı grupta EBA/B saptanan 3 hastada da aynı zamanda egzersize bağlı nazal obstrüksiyonda gelişti. MAR'lı hasta grubunda 5 hastada, kontrol grubunda ise 1 hastada sadece nazal obstrüksiyon gelişti. Kontrol grubunda 1 hastada ise sadece bronkokonstrüksiyon gelişti (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma grubunda EBNO gelişen ve gelişmeyen hastalarda EBA/B dağılımı

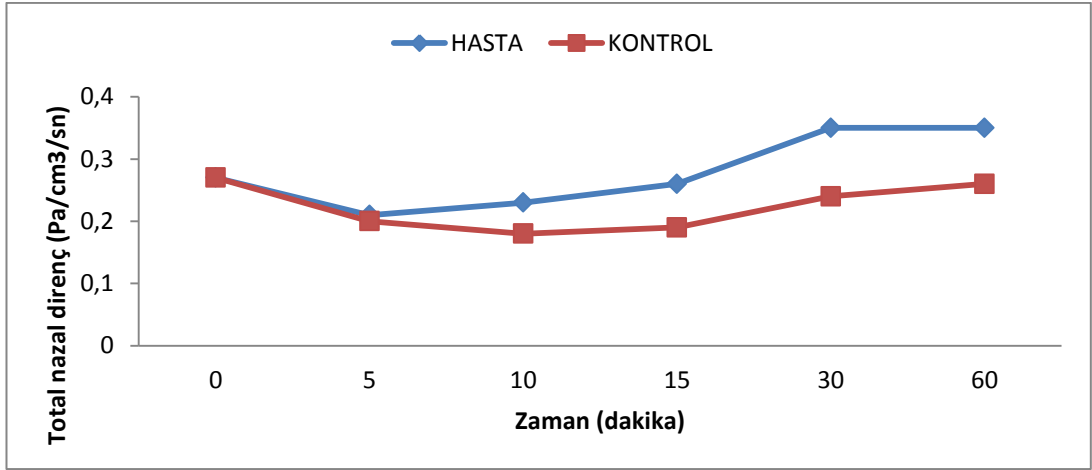
	HASTA(n=20)		KONTROL(n=20)	
	EBNO(+) n=8	EBNO(-) n=12	EBNO(+) n=1	EBNO(-) n=19
EBA/B(+)	3	-	-	1
EBA/B(-)	5	12	1	19

Egzersiz sonrası total nazal direnç 5. dakikada bazal değere göre hasta grubunda % 34.5, kontrol grubunda ise % 33.4 oranında azalma gösterdi. Bu azalma 10.dakikada hasta grubunda % 37.9 kontrol grubunda ise % 36.9 oldu. Bazal değere göre hasta grubunda 10. dakikada, kontrol grubunda ise 5. 10. ve 15. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

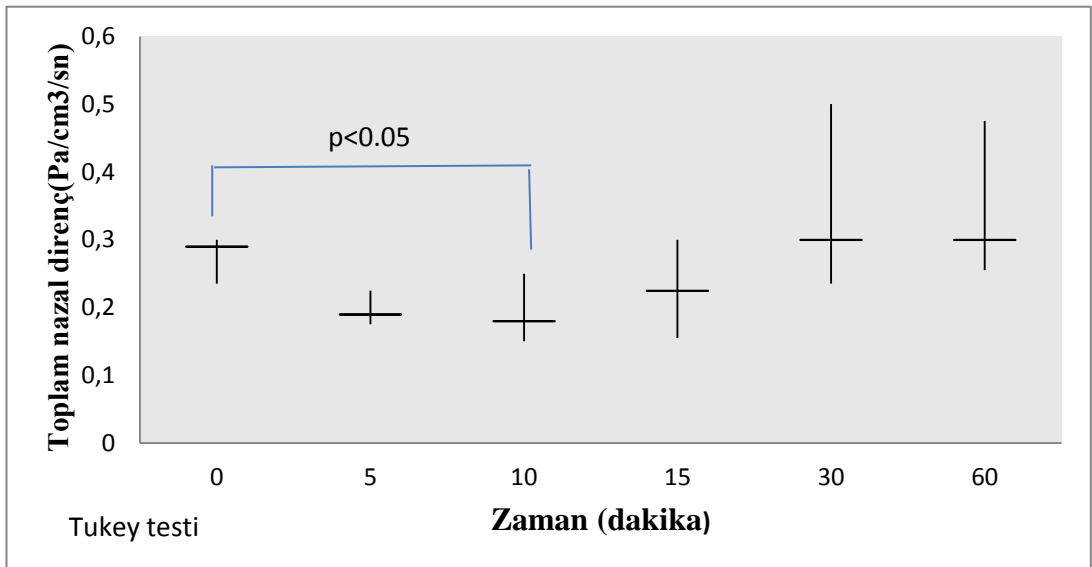
Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda ortalama total nazal direnç egzersiz sonrası 10. dakikadan sonra artarak 30. dakikada bazal düzeyin üzerine çıktı. Kontrol grubunda ise artış 15. dakikada başladı. 60. dakikada bazal düzeyin % 96 sına ulaştı. Egzersiz sonrası 5. ve 10 dakikalarda gruplar arasında ortalama total nazal direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ), 15. dakikadan itibaren 30.ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.8) (Şekil 4.1) (Şekil 4.2) (Şekil 4.3).

Tablo 4.8. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun egzersiz testi sonrası TNR değerlerinin karşılaştırılması (ortalama  $\pm$  SD), (Ortanca %25-75)

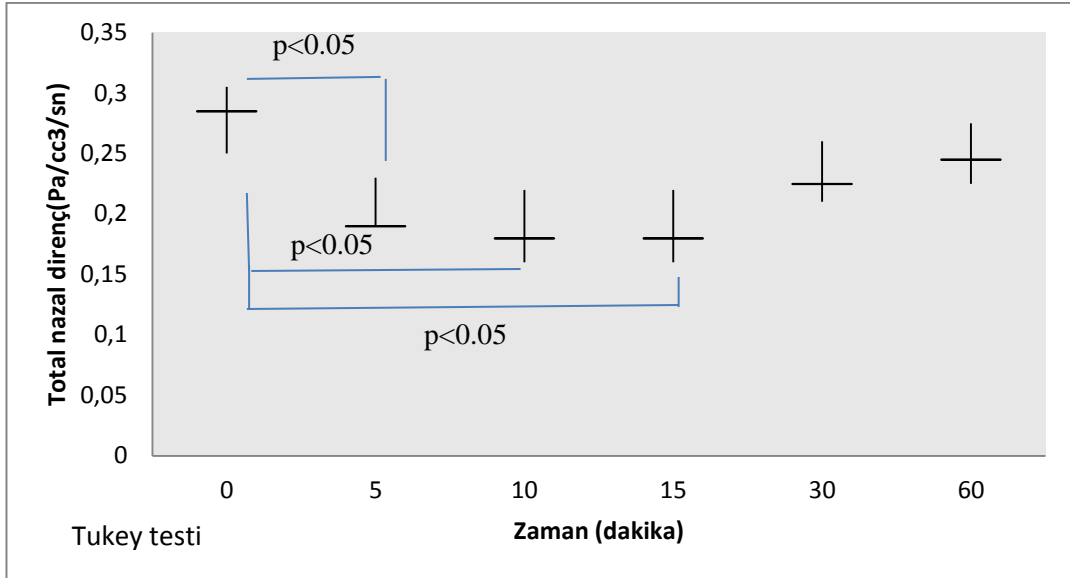
		EGZERSİZ ÖNCESİ	EGZERSİZ SONRASI				
		Bazal	5. dk	10. dk	15. dk	30 .dk	60. dk
TOTAL NAZAL DİRENÇ	Hasta	0.27 $\pm$ 0.03 0.29 (0.24-0.30)	0.21 $\pm$ 0.08 0.19 (0.18-0.23)	0.24 $\pm$ 0.15 0.18 (0.15-0.25)	0,27 $\pm$ 0.15 0.23 (0.16-0.34)	0.35 $\pm$ 0.14 0.30 (0.245-0.50)	0.35 $\pm$ 0.11 0.30 (0.26-0.48)
	Kontrol	0,28 $\pm$ 0.03 0.29 (0.25-0.30)	0.20 $\pm$ 0.02 0.19 (0.19-0.23)	0.19 $\pm$ 0.03 0.18 (0.16-0.22)	0.20 $\pm$ 0.06 0.18 (0.16-0.22)	0.24 $\pm$ 0.06 0.23 (0.21-0.26)	0.27 $\pm$ 0.09 0.25 (0.23-0.28)
	P değeri	0.443	0.624	0.127	0.05	0.05	0.05



Şekil 4.1. Allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubunda egzersiz testi sonrası total nazal direnç değişimi

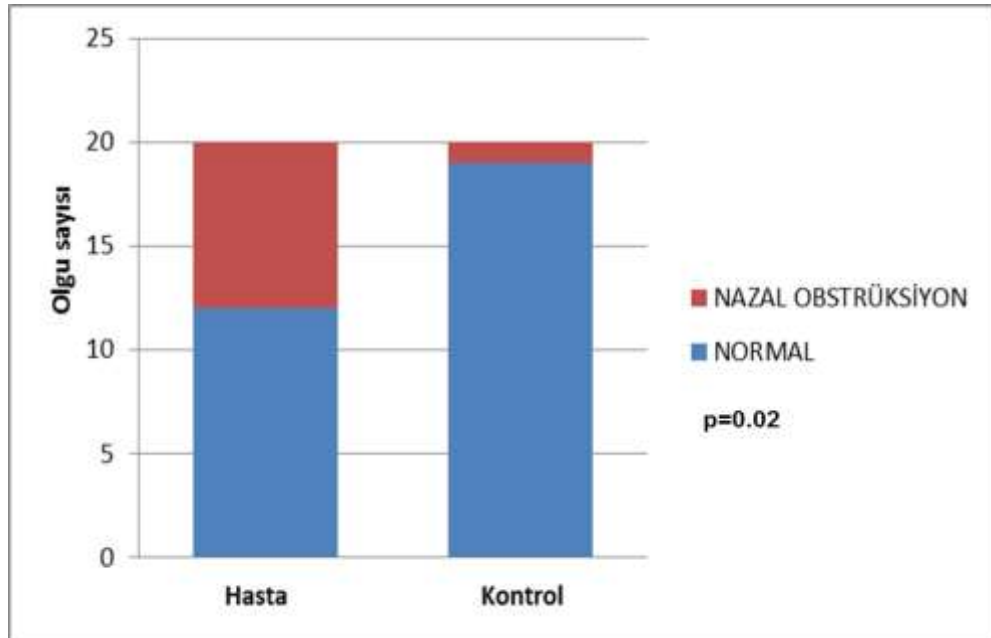


Şekil 4.2. Allerjik rinitli hastalarda egzersiz sonrası total nazal direnç değişimi



Şekil 4.3. Sağlıklı kontrol grubunda egzersiz sonrası total nazal direnç değişimi

Allerjik rinitli 20 hastanın 8'inde (%40), kontrol grubundaki 20 olgunun 1'inde (%) koşu bandı ile egzersiz provakasyon testi sonrası egzersize bağlı nazal obstrüksiyon saptandı. Her iki grup arasında egzersize bağlı nazal obstrüksiyon gelişen hastaların sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $p=0.02$ ) (Şekil 4.4).



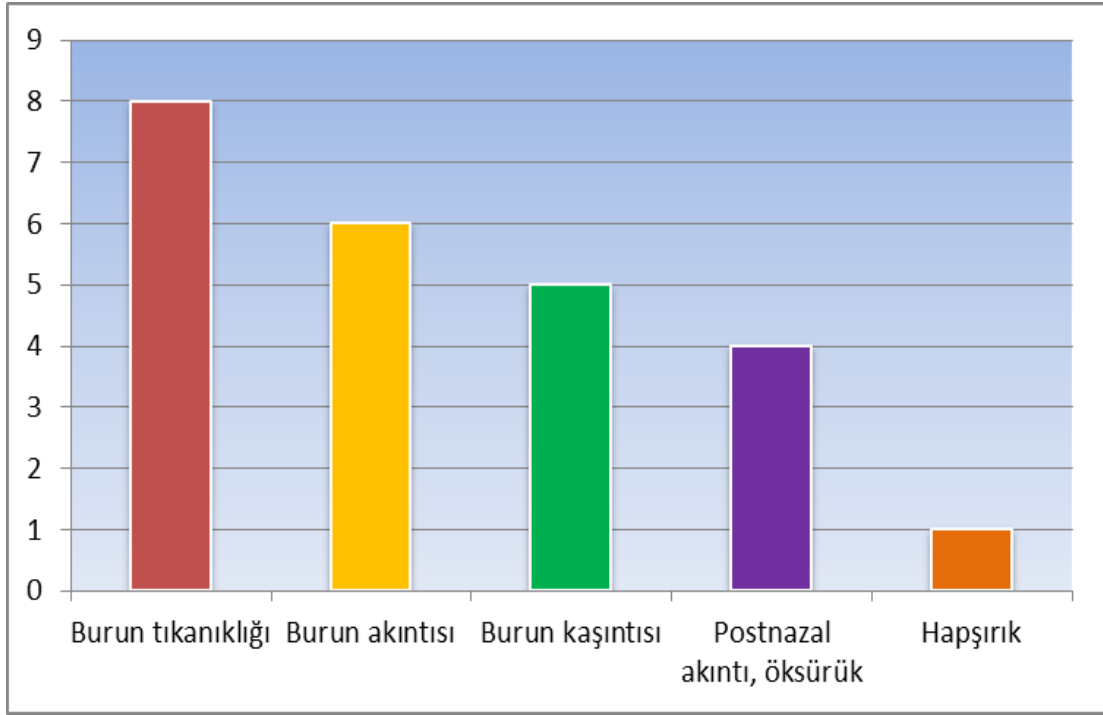
Şekil 4.4 Egzersiz sonrası hasta ve kontrol grubunda EBNO varlığı

Egzersize bağı nazal obstrüksiyon gelişen mevsimsel allerjik rinitli olguların 5'i erkek (% 62.5), 3'ü kız (% 37.5) idi. Kontrol grubunda egzersize bağı obstrüksiyon gelişen 1 hasta erkek idi. Mevsimsel allerjik rinitli hasta grubunda egzersize bağı obstrüksiyon (EBNO) gelişen 8 hasta ile egzersiz sonrası obstrüksiyon gelişmeyen 12 hasta arasında kilo, boy, VKİ, hastalık süresi, serum IgE ve total eozinofil sayısı açısından istatistiksel bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9) (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların demografik özellikleri ve labaratuvar sonuçları (ortalama  $\pm$  SD), Ortanca (%25-75)

	EBNO (+) (n=8)	EBNO(-) (n=12)	p değeri
Yaş(yıl) $\pm$ SD	13.6 $\pm$ 1.5	13.1 $\pm$ 1,8	0.500
Kilo(kg) $\pm$ SD	50.1 $\pm$ 12.4	45.7 $\pm$ 8.4	0.261
Boy(cm) $\pm$ SD	161.0 $\pm$ 7.6	155.8 $\pm$ 10.9	0.346
VKİ(kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ SD	19.1 $\pm$ 3.0	18.7 $\pm$ 2.3	0.880
Hastalık süresi (yıl) $\pm$ SD	5.2 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 1.0	0.660
IgE (U/ml)	74.0 (57.3-153.4)	86.1 (31.1-104.0)	0.877
Total eozinofil sayısı (mm <sup>3</sup> )	205(162.5-340)	200(200-275)	0.677

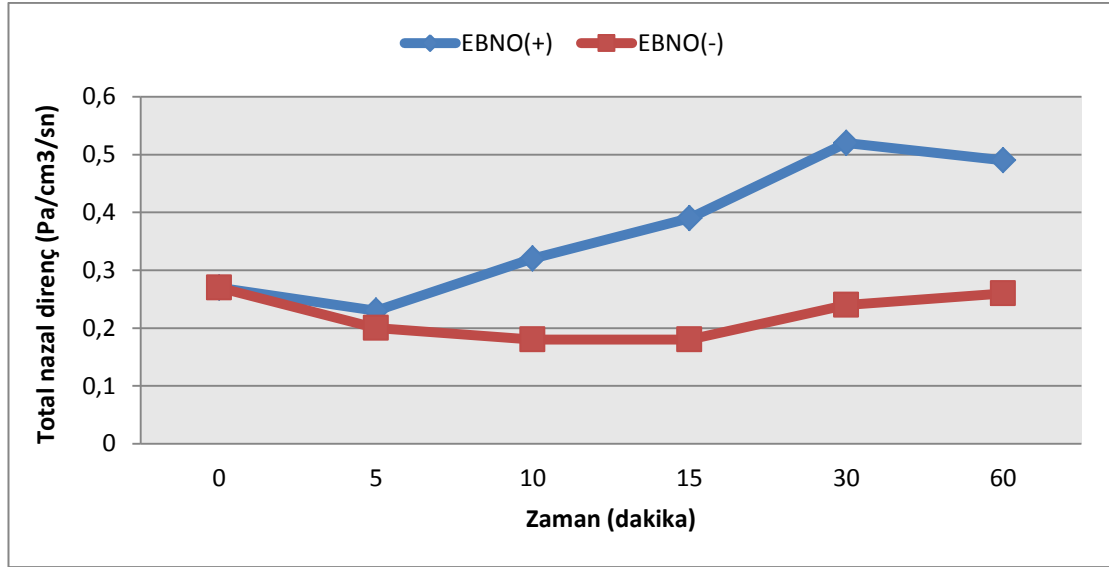
EBNO gelişen MAR'lı hastalarda, egzersiz sonrası en sık karşılaşılan semptomlar sırasıyla burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması, postnazal akıntı, öksürük ve hapşırık idi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. EBNO gelişen hastalarda semptomların dağılımı

Tablo 4.10. EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total nazal direnç değişimi

		EGZERSİZ ÖNCESİ	EGZERSİZ SONRASI				
		Bazal	5. dk	10. dk	15. dk	30 .dk	60. dk
TOTAL NAZAL DİRENÇ Pa/cm3/sn	EBNO (+) n=8	0.27±0.02	0.23 ±0.12	0.32±0.13	0.39±0.15	0.52± 0.04	0.49± 0.04
	EBNO (-) n=12	0.27±0.04	0.20±0.03	0.18±0.04	0.18±0.04	0.24±0.04	0.26±0.03



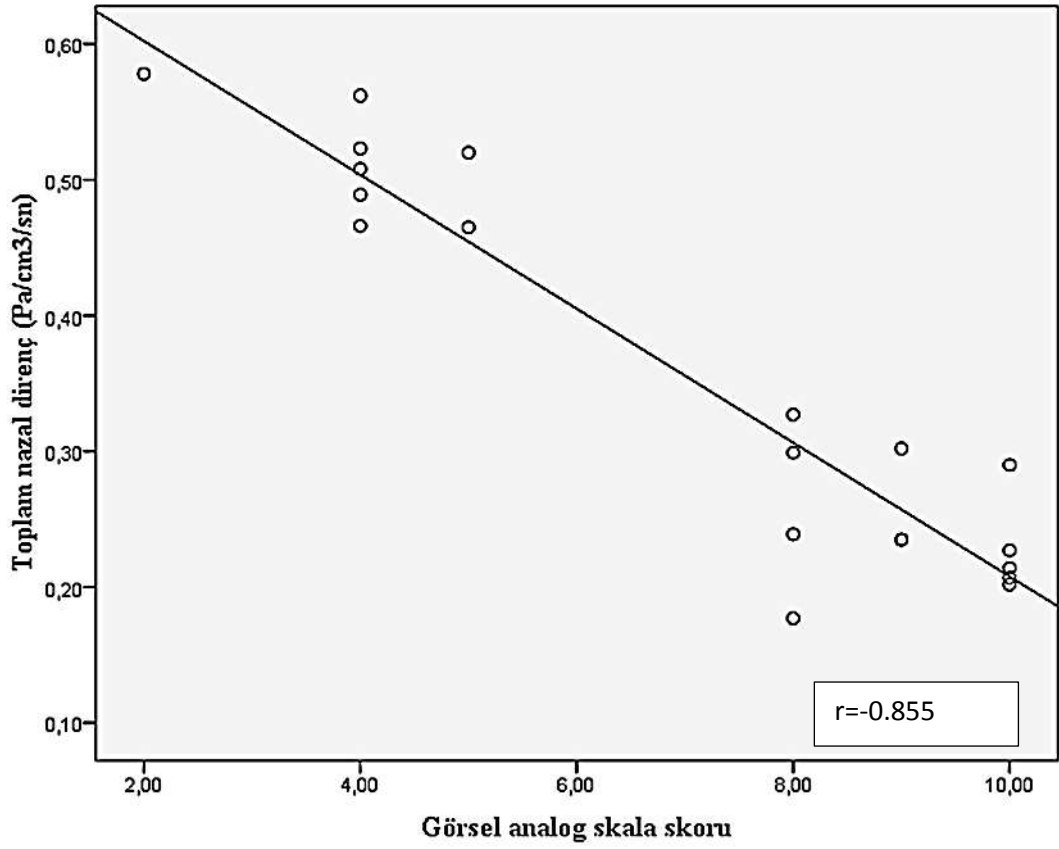
Şekil 4.6. EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total nazal direnç değişimi

Hasta ve kontrol grubunun egzersiz sonrası total nazal direnç ve vizuel analog skorları karşılaştırıldığında hasta grubunda 10. dakika ( $r=-0.673$ ,  $p<0.01$ ). 15 dakika ( $r=-0.768$ ,  $p<0.01$ ). 30. dakika ( $r=-0.855$ ,  $p<0.01$ ) ve 60. dakikada ( $r=-0.849$ ,  $p<0.01$ ) total nazal direnç ve görsel analog skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Benzer ilişki kontrol grubunda 5. dakika ( $r=-0.491$ ,  $p<0.05$ ) 10. dakika ( $r=-0.455$ ,  $p<0.05$ ) 15. dakika ( $r=-0.691$ ,  $p<0.01$ ) ve 30. dakikada ( $r=-0.462$ ,  $p<0.05$ ) gözlemlendi (Tablo 4.11) (Şekil 4.7).

Tablo 4.11. Total nazal direnç ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi

		EGZERSİZ ÖNCESİ		EGZERSİZ SONRASI			
		Bazal	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk
TOTAL NAZAL DİRENÇ	Hasta	0,290 (0.235-0.300)	0,190 (0.175-0.225)	0,180** (0.150-0.250)	0,225** (0.155-0.355)	0,300** (0.235-0.500)	0,300** (0.255-0.475)
	Kontrol	0,285 (0.250-0.305)	0,190* (0.190-0.230)	0,180* (0.160-0.220)	0,180** (0.160-0.220)	0,225* (0.210-0.260)	0,245 (0.225-0.275)
GÖRSEL ANALOG SKORU	Hasta	8,50	9,02	8,55**	8,07**	7,05**	6,85**
	Kontrol	8,00 (8.00-8.75)	9,00* (8.75-9.75)	10,00* (9.00-10.00)	9,75** (9.00-10.00)	9,00* (8.75-10.00)	9,00 (8.25-9.50)

Spearman \* $p<0.05$  \*\*  $p<0.01$



Şekil 4.7. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda egzersiz sonrası 30. dakikada total nazal direnç ve görsel analog skala skoru arasındaki korelasyon

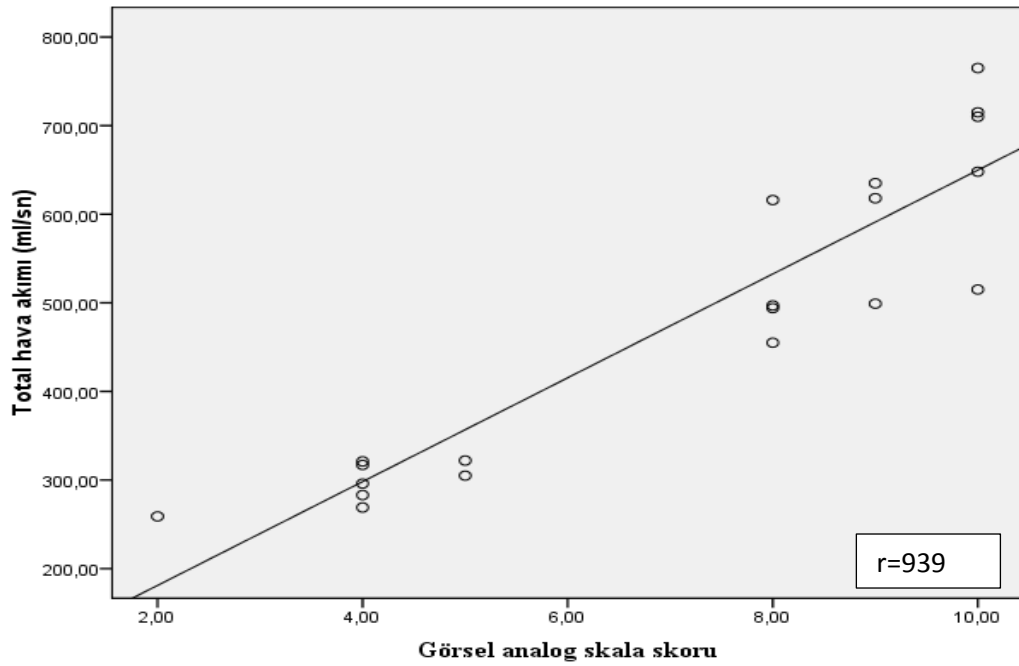
Hasta ve kontrol grubunun egzersiz sonrası total hava akımı ve görsel analog skorları arasında hasta grubunda 10. dakika ( $r=0,654$ ,  $p<0,01$ ) 15. dakika ( $r=0,772$ ,  $p<0,01$ ) 30. dakika ( $r=0,939$ ,  $p<0,01$ ) ve 60. dakikada ( $r=0,862$ ,  $p<0,01$ ), kontrol grubunda ise 5. dakika ( $r=0,505$ ,  $p<0,05$ ) ve 15. dakikada ( $r=0,655$ ,  $p<0,01$ ) pozitif korelasyon saptandı (Tablo4.12) (Şekil 4.8).



Tablo 4.12. Total hava akımı ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi

		EGZERSİZ ÖNCESİ		EGZERSİZ SONRASI			
		Bazal	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk
TOTAL HAVA AKIMI	Hasta	530 (498-596)	776 (643-830)	837** (772-948)	659** (417-933)	495** (311-626)	478** (315-566)
	Kontrol	524 (490-597)	757 (634-784)	830 (689-923)	816** (671-925)	652 (578-720)	605 (539-691)
GÖRSEL ANALOG SKORU	Hasta	8,50	9,02	8,55**	8,07**	7,05**	6,85**
	Kontrol	8,00 (8,00-8,75)	9,00* (8,75-9,75)	10,00 (9,00-10,00)	9,75** (9,00-10,0)	9,00 (8,75-10,0)	9,00 (8,25-9,50)

Spearman \* p<0.05 \*\* p<0.01



Şekil 4.8. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda egzersiz sonrası 30. dakikada total hava akımı ve görsel analog skala skoru arasındaki korelasyon

Egzersize bağlı nazal obstrüksiyon(EBNO) gelişen hastalar ve gelişmeyen hastaların egzersiz sonrası total nazal direnç ve görsel analog skala skorları karşılaştırıldığında, egzersize bağlı nazal obstrüksiyon gelişen hastalarda egzersiz sonrası total nazal direnç ve görsel analog skorları arasında 10. dakika ( $r=-0.865$ ,

$p<0.01$ ) ve 15 dakikada ( $r=-0.964$ ,  $p<0.01$ ) negatif korelasyon saptandı. Egzersize bağılı nazal obstrüksiyon gelişmeyen hastalarda total nazal direnç ile görsel analog skala arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13.EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total nazal direnç ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi

		EGZERSİZ ÖNCESİ		EGZERSİZ SONRASI			
		Bazal	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk
TOTAL NAZAL DİRENÇ	EBNO(+)	0.27±0.02	0.23 ±0.12	0.32±0.13**	0.39±0.15**	0.52± 0.04	0.49± 0.04
	EBNO(-)	0.27±0.04	0.20±0.03	0.18±0.04	0.18±0.04	0.24±0.04	0.26±0.03
GÖRSEL ANALOG SKORU	EBNO(+)	8.43±0,65	8.93±1.65	7.06±3.00**	5.87±2.41**	4.00±0.92	4.00±0.53
	EBNO(-)	8.54±0.94	9.37±0.60	9.54±0.50	9.54±0.72	9.08±0.90	8.75±0.75

Spearman \*\*  $p<0.01$

EBNO gelişen hastalarda egzersiz sonrası total hava akımı ve görsel analog skorları arasında 10. dakika ( $r=0.865$ ,  $p<0.01$ ) ve 15. dakikada ( $r=0.964$ ,  $p<0.01$ ) pozitif korelasyon saptandı. EBNO gelişmeyen hastalarda total hava akımı ile görsel analog skala arasında 5. ve 10. dakikalar arasında pozitif bir korelasyon vardı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 EBNO gelişen hastalar ile EBNO gelişmeyen hastaların total hava akımı ve görsel analog skala skorunun egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası değişimi

		EGZERSİZ ÖNCESİ		EGZERSİZ SONRASI			
		Bazal	5. dk	10. dk	15. dk	30. dk	60. dk
<b>TOTAL HAVA AKIMI</b>	<b>EBNO(+)</b>	550±51	719±214	618±320**	455±248**	296±24	307±29
	<b>EBNO(-)</b>	503 (491-631)	786* (643-830)	841 (800-948)	832 (650-967)	617 (498-679)	542 (496-593)
<b>GÖRSEL ANALOG SKORU</b>	<b>EBNO(+)</b>	8.43±0,65	8.93±1.65	7.06±3.00**	5.87±2.41**	4.00±0.92	4.00±0.53
	<b>EBNO(-)</b>	8.54±0.94	9.37±0.60*	9.54±0.50	9.54±0.72	9.08±0.90	8.75±0.75

Spearman \*p<0.05 \*\* p<0.01

## 5. TARTIŞMA

Allerjik rinit için en önemli risk faktörlerinden biri ailede atopi öyküsüdür (20). Güner ve ark. Konya’ da 6-18 yaş arasındaki allerjik rinitli çocuklarda ailesel atopi sıklığını % 44.3 olarak bildirmişlerdir (206). Mısırlıoğlu ve Cengizlier (207) 2003 yılında Ankara’da yaptıkları retrospektif bir çalışmada perineal allerjik rinitli hastaların %49.4 ünde, mevsimsel allerjik rinitli hastaların %46.3 ünde ailesel atopi saptamışlardır. Benzer şekilde Sultész ve ark. (208) ilköğretim çağındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada, allerjik rinitli hastaların %31.7 sinde ailede atopi öyküsü tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada allerjik riniti olmayan hastalarda pozitif aile öyküsü % 17.1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak MAR’lı hastaların % 40’ında, sağlıklı kontrol grubunun ise %10’unda ailede atopi öyküsü vardı. Çalışmamızda MAR’lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında ailede atopi öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). MAR’lı tüm çocukların atopik olması, sağlıklı kontrol grubunun ise özellikle atopik olmayan bireylerden seçilmesi nedeniyle bu beklenen bir sonuçtur. Bu sonuç, allerjik hastalıklar için genetik yatkınlığın önemli bir risk faktörü olduğu bilgisini desteklemektedir.

Van Cauwenberge ve ark. (209) allerjik rinitli hastalara konjonktivit eşlik etme sıklığını %33-56, Bousquet ve ark. (6) ise %70-80 arasında bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise mevsimsel allerjik rinitli hastaların %60’ında konjonktivit saptandı.

Çalışmamızda MAR’lı hastaların ortalama periferik kan eozinofil sayıları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0.001$ ), total serum IgE düzeyleri ise anlamlı olmamakla beraber yüksek bulundu ( $p=0.062$ ). Periferik kan eozinofil sayısının ve serum total IgE düzeylerinin yüksek olması allerjik hastalıklarda beklenen bir durumdur ve allerjik hastalıklar için tanısal değer taşımaktadır. Ancak her iki testinde duyarlılığı düşüktür ve normal düzeyleri allerjik hastalıkları dışlamaz (210). Çalışmamızda hasta grubunun periferik kan eozinofil sayısı ve serum total IgE düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte normal aralıkta saptanmıştır. Winther ve ark. (211) mevsimsel allerjik rinitli hastaların kan eozinofil düzeylerinin polen mevsimi başlangıcında ve polen mevsimi sonrası sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğunu, temmuz ayı sonunda ölçülen

değerlerin ise allerjik rinitin şiddetiyle paralel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Marcucci ve ark. (212) mevsimsel allerjik rinitli hastaların polen mevsimi dışında çalışılan periferik kan eozinofil sayılarının sağlıklı kontrol grubuyla benzer ve normal aralıkta olduğunu, temmuz ayında yapılan ölçümlerde ise belirgin bir artış olduğunu ölçülen saptamışlardır. Serum total IgE düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda Lund ve ark. (213) mevsimsel allerjik rinitli hastaların % 50 sinde total serum IgE düzeyinin normal olduğunu ortaya koymuşlar, Hamilton ve ark. (77) polen allerjisi olan bireylerde serum IgE düzeyinin polen mevsimi süresince 2-4 kat arttığını, polen temasının olmadığı dönemde ise düzeyinin bir sonraki polen mevsimine kadar gittikçe düştüğünü bildirilmişlerdir.

Allerjik hastalıkların tanısında deri testleri yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile en sık kullanılan yöntemdir. Ancak solüsyonlardaki allerjenlerin stabil olmaması, sonuçların kullanılan ilaçlardan etkilenmesi, sistemik reaksiyon riski ve küçük çocuklarda uygulama güçlüğü nedeniyle daha güvenilir ve daha az riskli testlere gereksinim olmuştur. Phadiotop inhalan bu amaçla yaygın olarak kullanılan invitro bir tarama testidir. Tek bir serum örneği ile sık karşılaşılan aeroallerjenlere karşı oluşan çoklu spesifik IgE ölçümü için tasarlanmıştır. Atopik hastalıkların tanısında spesifik IgE antikorlarının değerinin araştırıldığı ve altı farklı ülkede 6-81 yaş arası 894 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada Padiotop inhalan'ın duyarlılık ve özgüllüğü %93 ve %89 olarak saptanmıştır (214). Eriksson (215) yetişkin hastalarda deri testi ile Phadiatop inhalan sonuçlarını karşılaştırmış, Phadiatop inhalan'ın alerji tanısı için yararlı bir yöntem olduğunu belirterek duyarlılığının %92, özgüllüğünün %98 ve pozitif prediktif değerinin (PPD) %98 olduğunu ortaya koymuştur. Çocuklarda yapılan ve deri testi ile Phadiotop inhalan sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, phadiotop inhalan duyarlılığı % 85 ile % 98, özgüllüğü ise % 85.5 ile % 100 arasında bulunmuştur. Çalışmalarda Phadiatop inhalan'ın negatif prediktif değeri % 86 ve üzerinde saptanmıştır (81-216-217). Çalışmamızda mevsimsel allerjik rinit tanısının doğrulanmasında ve kontrol grubunda tanının dışlanmasında öykü ve deri testlerine ek olarak Phadiatop inhalan çalışıldı. Deri testi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında Phadiatop inhalan duyarlılığı % 75 olarak saptandı. Deri testi sonuçları ile Phadiatop inhalan sonuçları arasındaki farklılığın, deri

testlerinin Phadiatop inhalan'a göre daha fazla mevsimsel allerjen içermesine bağlı olduğu düşünüldü.

Pasif sigara içiciliği, sigara içmeyen bir kişinin yakın ilişkide bulunduğu insanların içtiği sigaranın dumanı ile karşı karşıya kalmasıdır. Literatürde pasif içicilik yerine yan akım dumanı, çevresel sigara dumanı, ikinci el içicilik gibi tanımlamalarda kullanılmaktadır. Pasif sigara içiciliği çoğunlukla anne baba kaynaklıdır. Jarvis ve ark. (218) İngiltere'de 11-15 yaş arası okul çocuklarında tükürkte kotin ölçümü yaparak pasif sigara içiciliği oranını %54.5 olarak bulmuşlardır. Benzer şekilde ülkemizde de Boyacı ve ark. (219) idrarda kotin ölçümü ile çocuklarda pasif sigara içiciliğini %53 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde bildirim dayalı yapılan araştırmalarda ise pasif sigara içiciliği sıklığını Ersu ve ark. (220) % 81, Güneşer ve ark. (221) % 67 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubunda bildirim dayalı pasif sigara içiciliği oranı eşit ve % 45 olarak bulundu.

Bir çok araştırma sonucunda sigara ürünleri ile temasın bronş duyarlılığı ve bronş geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiş ve bu patolojinin solunum fonksiyonlarını bozduğu ileri sürülmüştür (222). Tütün dumanı inflamatuvar hücre aktivasyonu ile hava yollarında inflamasyona neden olmakta, proinflamatuvar mediyatör salınımı ve nörojenik inflamasyonu artırmaktadır (223). Wang ve ark. (224) annenin sigara içimine bağlı olarak sigara dumanı ile temas eden 6-10 yaş grubundaki çocuklarda FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25-75% değerlerinin, Venners ve ark. (225) ise babası sigara içen 8-15 yaş grubundaki çocuklarda içilen sigara miktarıyla orantılı olarak FEV ve FVC değerlerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayata ve ark. (222) bebeklik döneminden beri evinde sigara içilen pasif içici çocuklarla, sigara dumanı ile ev içi temas öyküsü olmayan çocukların solunum fonksiyon testlerini karşılaştırmışlar, pasif içici çocukların VC, FVC ve FEV1 değerlerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda her iki grupta da pasif sigara içicisi çocuklarda FEV1, FVC ve FEF 25-75 değerleri sigara içmeyen çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). İlginç olarak sağlıklı kontrol grubunda bu fark daha belirgindi.

Aktif ve pasif sigara içiminin allerjik rinit gelişimi riskini arttırdığını gösteren çalışmalar yanında etkisi olmadığını savunan çalışmalarda mevcuttur. Annesi ve ark.

(226) adölesanlarda sigara içimi ile astım, allerjik rinit ve egzama gelişimi arasında önemli düzeyde bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Torres-Borrego ve ark. (27) ise çevresel tütün dumanı ile karşılaşmanın çocuklarda astım ve rinit gelişimi riskini arttırdığını rapor etmişlerdir. Keil ve ark. (227) annenin sigara içmesinin sadece genetik yatkınlığı olan çocuklarda yaşamın ilk 10 yıl içinde allerjik duyarlanma ve astım semptomları için güçlü bir risk faktörü olduğunu, atopik olmayan ebeveynlere sahip çocuklarda ise anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu durumun tütün dumanına maruz kalma ile değiştirilmiş genetik varyantlara bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Karşıt olarak Hjern ve ark. (228) 6909 yetişkin (16-49 yaş) ve 4472 çocuğu (3-15 yaş) değerlendirdikleri çalışmalarında günde en az 15 sigara içen annelerin çocuklarının, hiç sigara içmemiş annelerin çocuklarına göre daha az oranda allerjik rinokonjunktivit, allerjik astım, atopik ekzema ve gıda alerjisine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Benzer ilişki babanın sigara içimi ile de bildirilmiştir. İlginç olarak sigara içen ebeveynlerin kendilerinde de daha düşük oranlarda atopi tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda mevsimsel allerjik rinitli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında, anne ve baba kaynaklı evde sigara içimi ve sonuçta pasif sigara dumanına temas ile allerjik duyarlanma ve allerjik rinit gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tütün dumanı ile temasın nazal fizyoloji üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Agius ve ark. (229) pasif sigara içicisi kişilerde nazal silial hareket sıklığının kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını saptamışlar, Zavras ve ark. (230) ise çevresel tütün dumanı ile temas eden çocuklarda akustik rinometre ile yapılan ölçümlerde, nazal volümün azaldığını bildirmişlerdir. Vinke ve ark. (231) pasif sigara içicisi non atopik çocukların burun mukozasında allerjik rinitli hastaların bulgularına benzer şekilde eozinofil ve IgE+ hücrelerinde artış olduğunu saptamışlar, sigara dumanının nazal inflamatuvar cevabı arttırdığını öne sürmüşlerdir. Pasif sigara içiminin hem yetişkinlerde hem de çocuklarda nazal semptomları arttırdığı bildirilmiştir (232). Pasif sigara içicisi olan allerjik rinitli çocuklarda burun tıkanıklığının daha sık ve belirgin olarak hissedildiği, allerjik riniti olmayan çocuklarda ise burun tıkanıklığı eğiliminin artmış olduğu saptanmıştır (233). Literatürde sigara ve ürünlerinin nazal direnç ve nazal hava akımı üzerine etkilerinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Dessi ve ark. (234) anterior rinometri

kullanarak yaptıkları bir araştırmada sigara içen yetişkinlerde nazal direncin anlamlı derecede arttığını saptamışlar, sigara içen olguların nazal mukoza duyarlılığında azalmaya bağlı olarak burun tıkanıklığını hissetmedikleri sonucuna varmışlardır. Montaño-Velázquez ve ark. (235) idrarda kotin ölçümü pozitif olan perinneal allerjik rinitli 25 çocukta, pasif sigara içiciliğinin kişinin hissettiği semptom algısından bağımsız olarak nazal havayolu direncini arttırdığını saptamışlardır. Virkkula ve ark. (236) perinneal allerjik rinitli 3-6 yaş arası 95 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada, pasif sigara içimi ile anterior rinomanometri ile ölçülen nazal direnç arasında ilişki saptamamışlardır. Ek olarak sigara ve ürünlerinin atopi gelişimi üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bizim alışmamızda pasif sigara içiciliği ile her iki grupta egzersiz testi öncesi ölçülen nazal hava direnci ve nazal hava akımı arasında ilişki saptanmamıştır.

Egzersize bağlı astım/ bronkospazm (EBA/B), hava yolu reaktivitesi artmış bireylerde şiddetli fiziksel aktivitenin akut, geçici hava yolu daralmasını tetiklediği durumu tanımlamaktadır. EBA/B atopik kişilerde daha sık olmakla birlikte her yaş grubundan sağlıklı insanda görülebilir. Fiziksel aktiviteleri yüksek olduğu için özellikle çocuklar ve geçen erişkinleri daha çok etkilemektedir (178). Atopik hastalık tanısı olmayan ve solunum fonksiyon testleri normal olan kişilerde de egzersiz sonrası EBB oluşabilmektedir. Bu durumda egzersiz uyarıcı faktör olarak rol oynamaktadır. Toplumda görülme sıklığı % 3-11 arasında değişmektedir (178, 237). EBA/B sıklığı astımlı çocuklarda % 45-90, allerjik rinitli çocuklarda ise % 20-50 olarak bildirilmiştir (174, 237, 238). Astım hastalığı eşlik etmeyen % 60.4'ü orta ve ağır persistan rinitli 53 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, FEV1 de % 10 düşüşün anlamlı kabul edilerek EBA/B sıklığı % 20.7 olarak saptanmıştır (239). Bizim alışmamızda EBA/B sıklığı mevsimsel allerjik rinitli grupta % 15(n=3), sağlıklı kontrol grubunda ise % 5(n=1) olarak bulundu. Her iki grup arasında EBA/B sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.605).

EBA/B saptanan olgularda FEV1 deki düşüş egzersiz sonrası 3. dakikada başlamakta ve en yüksek düşüş 5-10 dakikalarda gözlenmektedir (179, 240). Bizim alışmamızda EBA/B saptanan olgularda egzersiz öncesi bazal değerlere göre FEV1 'deki en belirgin düşüş MAR lı grupta 3. ve 5. dakikalarda, kontrol grubunda ise 5. dakikada gerçekleşmiştir.



Çalışmamızda MAR lı grupta EBA/B saptanan 3 hastanın tamamında aynı zamanda egzersize bağlı nazal obstrüksiyonda gelişti. Serra-Batlles ve ark. (241) yetişkinlerde rinit, astım ve rinit+astımı olan hastalar ile sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada egzersize nazal ve bronşiyal yanıtı değerlendirmişler, astımı ve astım+riniti olan hastaların %50 sinde egzersize bağlı astım geliştiğini saptamışlardır. Çalışmada kontrol grubunda ve sadece riniti olan hastalarda EBA/B görülmemiş ve çalışmaya alınan hiçbir olguda egzersize bağlı nazal obstrüksiyon bildirilmemiştir. Aksine EBA/B gelişen olgularda nazal akımın daha yüksek olduğu belirtilerek egzersize nazal ve bronşiyal cevabın birbirine karşıt olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde Syabbalo ve ark. (242) astım ve astım+allerjik riniti olan yetişkin hastalar ile sağlıklı deneklerde egzersizin nazal hava yolu direnci üzerine olan etkilerini araştırmışlar, olgulara farklı iş yüklerinde egzersiz yaptırarak nazal direnç ve pik ekspiratuvar akım hızını ölçmüşlerdir. 11 astımlı hastanın 4 (% 36)' ünde EBA gelişmiş, aynı zamanda allerjik riniti olan EBA'lı 4 hastanın 2'sinde egzersiz sonrası nazal obstrüksiyon saptanmıştır. EBA/B patogenezi günümüze kadar tam anlaşılamamıştır. Egzersiz sırasında solunum yolu sıvısının buharlaşması ile oluşan hiperozmolar solunum yolu sıvısı ve reaktif hava yolu hiperemisi ile birlikte ısı kaybı EBA/B'nin oluşumunda öne sürülen mekanizmalardır (174). Benzer şekilde soğuk havanın hiperventilasyon koşullarında önemli miktarlarda nazal su ve ısı kaybına neden olduğu, gelişen hiperosmolarite ve nazal mukozal ısı kaybının sensörinöral stümlasyon aracılığı ile glandüler sekresyonların indüksiyonuna ve vasküler konjesyona yol açtığı öne sürülmektedir. Böylece mukozal kuruma ve hasarı önlemek için su kaybı yerine konarak, homeostaz korunmaya çalışılmaktadır (243). Diğer fiziksel ve kimyasal iritanlar ile inhale partiküllere karşıda benzer şekilde hapşırma, glandüler sekresyon artışı ve nazal vasküler konjesyon şeklinde reaksiyonlar görülmektedir. Sonuç olarak egzersiz sırasında hava yolundan sıvı kaybı sonucu gelişen hiperosmolar havayolu sıvısının EBA/B ve belkide egzersize bağlı nazal obstrüksiyon/rinit için temel patofizyolojik tetikleyici olduğu düşünülmektedir (174). Allerjik rinitli hastaların birçoğunda metakolin veya histamine karşı artmış bir bronşiyal duyarlılık mevcuttur. Bu nonspesifik bronşiyal duyarlılığın nedeni olarak, her iki mukozanın innervasyonunu sağlayan serbest sinir uçlarının vagal kaynaklı olması ve bu aynı sinir ağından dolayı

gelişen nazobronşial refleks gösterilmektedir. Ciprandi ve ark. (244) polen alerjisi olan allerjik rinitli 100 yetişkin erkek hastaya polen mevsiminde ve polen dışı mevsimde metakolin ile bronş provokasyon testi yapmışlar, hem polen mevsiminde hemde polen dışı mevsimde aynı sayıda hastada (54 hasta) bronşiyal aşırı duyarlılık saptamışlardır. AR'li hastalarda bronşiyal duyarlılığın diğer bir kanıtı ise metakolin ile nazal provakasyonun bronşiyal obstrüksiyon bulgularının gelişmesine yol açtığıının gösterilmesidir(245). Astımlı hastalarda bronş içerisine yapılan allerjen uyarıları burunda, AR hastalarda buruna yapılan uyarılar ise bronşlarda inflamasyona yol açar. İnal ve ark. (246) allerjik rinitli hastalarda nazal mukozaya olan allerjen provakasyonu ile bronşial mukozada, astımlılarda ise bronşial allerjen provakasyonu ile nazal mukozada eozinofilik inflamasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, egzersize bağlı nazal obstrüksiyon ve egzersize bağlı astımın, olasılıkla benzer patofizyolojik mekanizmalarla oluşması ve birleşik hava yolu hastalığı için öne sürülen güçlü kanıtlar doğrultusunda aynı ortak tablonun bileşenleri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda MAR'lı hasta grubunda 5 hastada kontrol grubunda ise 1 hastada sadece nazal obstrüksiyon, kontrol grubunda 1 hasta da ise sadece bronkokonstrüksiyon gelişmiştir. Yüksel ve ark. (247) aynı polen duyarlılığına sahip AR'li hastalar ile astım ve AR'in birlikte bulunduğu hastalarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin inferior konka nazal mukozasında allerjik olmayan bireylere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemlemişler, pür allerjik riniti olan olgularda dokuda VEGF-reseptörünün hem AR hem de astımı olan olgulara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, aynı allerjen duyarlılığının bazı kişilerde sadece AR'e neden olurken, bazılarında hem AR hemde astım gelişimine yol açmasının genetik belirleyicilere bağlı olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde havayolunun egzersize cevabı genetik eğilimlere bağlı olarak aynı anda nazal obstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyon şeklinde olabileceği gibi, sadece bronkokonstrüksiyon veya nazal obstrüksiyon şeklinde de olabilir.

Burunun açık veya kapalı olarak hissedilmesini belirleyen en önemli etken, burun içerisinden geçen hava akımının karşılaştığı total hava yolu direncidir. Nazal hava yolu direnci yaş, çevre ısısı, vücut postürü, ilaçlar, hiperventilasyon, burun mukozasındaki inflamatuvar süreçler, hormonal faktörler ve egzersiz gibi birçok

faktörden etkilenmektedir. Total nazal direncin ölçüm yöntemlerinden biri rinomanometridir(248). Rinomanometri burun tıkanıklığının belirlenmesi ve nazal provokasyon testlerinin değerlendirilmesinde kullanılmakta, nazal hava akımı ve direncin objektif olarak ölçülmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir(104). Burun tıkanıklığı olan 1000 yetişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada rinomanometrik bulguların burun tıkanıklığı hissi ile uyum gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada belirti vermeyen sağlıklı yetişkinler için normal total nazal direnç 0.15-0.3 Pa/cm<sup>3</sup>/sn. aralığında ölçülmüştür (105). Benzer şekilde çocuklarda aktif anterior rinometri ile yapılan çalışmalar, özellikle provakasyon testleri sırasında nazal semptomlar ile rinomanometrik ölçümlerin uyumlu olduğunu göstermiştir (249, 250). Bizde çalışmamızda egzersiz testi öncesinde ve sonrasında, burun hava akımı ve hava yolu direncinde ortaya çıkabilecek değişikliklerin değerlendirilmesi ve bu değişikliklerin sübjektif yakınmalarla ilişkisini araştırmak amacıyla aktif anterior rinomanometri ile ölçümler gerçekleştirdik. Çalışmamızda mevsimsel allerjik rinitli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan ölçümlerde işlem öncesi total hava akımı ve nazal direnç MAR'li grupta sırasıyla 554.7±79 ml/sn ve 0.27±0.03 Pa/cm<sup>3</sup>/sn, sağlıklı kontrol grubunda ise 538.3±60 ve 0.28±0.03 olarak bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,466 ve p=0.443). Zapletal ve Chalupova (251) normal rinomanometrik parametreleri belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında 2-19 yaş aralığındaki 192 sağlıklı çocukta anterior rinomanometri ile 150 Pa basınçta ölçüm yapmışlar ve total nazal akım ve nazal direncin sırasıyla 392-842 ml/sn ve 0.18-46 Pa/cm<sup>3</sup>/sn arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Nazal akımın yaş ve boy ile orantılı olarak arttığını, nazal direncin yaş ve boy ile ters orantılı olarak azaldığını ve her iki parametre üzerine cinsiyetin etkisinin olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Vig ve ark. (106) sağlıklı kişilerde yaş ve cinsiyetin nazal solunum fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, nazal direncin yaş ile ters orantılı olarak azaldığını ve kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmada nazal direnç erkeklerde ortalama olarak 5-12 yaş arasında 0,6 Pa/cm<sup>3</sup>/s, 13-19 yaş arasında 0.29 Pa/cm<sup>3</sup>/s ve 20 yaş üzerinde 0.22 Pa/cm<sup>3</sup>/s olarak ölçülmüştür. Kızlarda ise bu değer sırasıyla 0.55 Pa/cm<sup>3</sup>/s, 0.17 Pa/cm<sup>3</sup>/s ve 0.20 Pa/cm<sup>3</sup>/s olarak bulunmuştur. Kobayashi ve ark. (252) ilköğretim çağındaki 892 Japon çocukta anterior rinomanometri ile referans olarak

100 Pa basıncı kullanarak yaptıkları çalışmada ortalama nazal direnci  $0.43 \pm 0.50$  Pa/cm<sup>3</sup>/sn olarak ölçmüşler, total nazal direnci etkileyen en önemli değişkenin boy olduğunu, yaşın öneminin yaş arttıkça boyun uzamasından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Total nazal direncin, akut ve kronik rinit, allerjik rinit, sinüzit ve saptal deviasyon gibi nazal hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ölçülen total nazal direnç ve hava akımı değerleri çalışma grubununun ortalama boy ve yaşına göre literatürle uyumlu idi. Cinsler arasında anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunda bazal değerler arasında fark olmamasının nedeni olarak çalışmanın MAR'lı hastaların duyarlı oldukları allerjen ile temaslarının olmadığı bir dönemde yapılmış olması, her iki grupta işlem öncesi nazal yakınmaların olmaması ve fizik muayene bulgularının normal olması olabilir.

Egzersiz nazal hava yolu direnci ve nazal hava akımı üzerine olan etkileri direnç ve hava akımı ölçümü için farklı yöntemler kullanılarak bir çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Bu konuda ilk çalışma 1968 de Richerson ve Seebohm (4) tarafından yapılmış ve egzersiz sonrası mevsimsel allerjik rinitli hastalarda nazal direncin azaldığı gösterilmiştir. Forsyth ve ark. (253) yaşları 20 ile 40 arasında değişen 20 sağlıklı yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada bisiklet ergometresiyle yapılan egzersiz sonrası nazal direnç ölçümü yapmışlar, egzersiz sonrası deneklerin % 75'inde % 30'dan daha fazla azalma saptamışlardır. Nazal dirençte oluşan azalmanın egzersiz sırasında ilk 5 dakikada en yüksek düzeye ulaştığını gözlemlemişlerdir. Nazal dirençte ortaya çıkan bu azalmanın egzersizin şiddetiyle doğru orantılı olduğunu süresiyle ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Syabbalo ve ark. (242) sağlıklı denekler ile astım ve allerjik riniti olan yetişkin hastaların hepsinde % 39.5 ile % 49 arasında ölçülen oranlarda nazal dirençte azalma olduğunu bildirmişlerdir. Egzersiz sonrası nazal dirençte azalma şeklinde ortaya çıkan ve daha iyi havalanma için nazal hava akımını arttırmaya yönelik olan bu değişiklik başka birçok araştırmacı tarafından da gözlenmiştir (241, 254-256). Bu reaksiyonu açıklamak amacıyla bir çok neden öne sürülmüştür. Çalışan kaslarda azalmış vasküler direnç sonucu kanın pasif yeniden dağılımı ve böylece nazal mukozadan uzaklaştırılması, alana kaslarının kontraksiyonu, burun damarlarında artmış tonusa bağlı olarak aktif dekonjesyon bunlardan birkaçıdır (4, 253, 256). Günümüzde egzersize bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu gelişen

vazokonstriksiyonun, nazal mukozada dekonjesyona yol açtığı görüşü kabul edilmektedir (1, 256). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak total nazal direnç, egzersiz sonrası 5. dakikada bazal değere göre hasta grubunda % 34.5, kontrol grubunda ise % 33.4 oranında azalma gösterdi. Bu azalma 10.dakikada hasta grubunda % 37.9 kontrol grubunda ise % 36.9 oldu. Her ik grup arasında fark saptanmadı. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda ortalama total nazal direnç egzersiz sonrası 10. dakikadan sonra artarak 30. dakikada bazal düzeyin üzerine çıktı. Kontrol grubunda ise artış 15. dakikada başladı. 60. dakikada bazal düzeyin % 96 sına ulaştı. Forsyth ve ark. (253) total nazal direncin egzersiz sonrası 5-15 dakikada egzersiz öncesi düzeyine döndüğünü bildirirken, Serra-Batlles ve ark. (241) bu süreyi 25 dakika olarak saptamışlardır. Her iki çalışmada atopik bireyler ile sağlıklı kontroller arasında egzersize nazal cevapta fark yokken, çalışmamıza benzer şekilde Ohki ve ark (254) egzersiz sonrası azalan total nazal direncin, allerjik rinitli hastalarda hızlıca egzersiz öncesi seviyeye dönme ve bu seviyeyi geçme eğiliminde olduğunu saptamışlardır.

1985 yılında Hasegawa ve ark. (257) 30 astımlı çocuk ve 7 sağlıklı çocukta egzersizin nazal direnç üzerine etkilerini incelemişler, egzersiz sonrası 14-19. dakikada 9 astımlı çocukta (% 30) tek taraflı nazal dirençte artış geliştiğini saptamışlardır. Bu durum “egzersizle indüklenen nazal obstrüksiyon” olarak adlandırılmıştır. Ohki ve ark. (254) 16-38 yaş aralığında allerjik rinitli 90 hastanın ve 17-31 yaş aralığında 26 sağlıklı olgunun katıldığı çalışmalarında, koşu bandı ile egzersiz sonrası anterior rinomanometri ile nazal direnç ölçümü yapmışlar, 90 hastanın 20 sinde (% 22) 10-30 dakika sonra tek taraflı nazal dirençte artış tespit etmişlerdir. Ohki ve ark. (256) egzersizin nazal direnç ve nazal kan akımı üzerine olan etkilerini araştırdıkları diğer bir çalışmalarında, ev tozu akarlarına duyarlı perinneal allerjik rinitli 18 hasta (17-27 yaş) ve sağlıklı kontrol grubunda, egzersiz sonrası anterior rinomanometri ile nazal direnç ve doppler yardımıyla nazal kan akımını ölçmüşler, allerjik rinitli hastaların % 75, kontrol grubundaki hastaların ise %77'sinde egzersizin ilk dönemlerinde nazal direnç ve kan akımında düşme olduğunu bildirmişlerdir. Allerjik rinitli 2 hastada (% 11) egzersize bağlı nazal obstrüksiyon saptamışlardır. Benzer şekilde Syabbalo ve ark. (242) EBA/B ile birlikte nazal obstrüksiyon gelişen 2 olgu bildirmişlerdir. Katz ve ark. (258) egzersiz

ile burun tıkanıklığı ve burun akıntısından yakınan astım hastası atletlerde egzersiz sonrası 50 dakikalık bir periyotda nazal direncin 2-3 kat arttığını saptamışlardır. Eski literatürde egzersize bağlı nazal obstrüksiyon olarak tanımlanan bu tablo, egzersiz sonrası obstrüksiyon bulgularının yanında diğer rinit bulgularının da ortaya çıktığının gözlenmesinden sonra egzersizle tetiklenen rinit olarak adlandırılmaktadır. Alves ve ark (259) uluslararası düzeydeki yüzücüler ve koşucularda egzersize karşı nazal cevabı değerlendirdikleri çalışmalarında, uğraşılan spor dalında yapılan egzersiz sonrası nazal inspiratuvar tepe akımında % 20 den daha fazla düşüşü egzersize bağlı rinit olarak değerlendirmişler, her iki grupta egzersize bağlı rinit prevalansını yüzücülerde %21 koşucularda % 23 olarak benzer saptamışlardır. Egzersiz sonrası rinit saptanan tüm olguların non-atopik olduğunu, burun akıntısı hapşırma ve burun kaşıntısında belirgin artışın özellikle atopik sporcularda görüldüğünü bildirmişlerdir. Silvers ve ark (1) ise egzersiz sonrası gelişen nazal semptomları değerlendirmek için haftada 2-4 arası egzersiz yapan ve yaş ortalaması 36.3 olan 164 kişiye egzersiz sırasında ve sonrasında gelişen semptomlara yönelik anket uygulamışlar, olguların % 64'ünün egzersiz sırasında burunlarından rahat nefes alamadıklarını, % 61'inin kapalı alanda % 56.1 inin ise açık havada yapılan egzersiz sırasında nazal semptomlarının olduğunu bildirmişlerdir. Nazal alerjisi olan olguların gerek kapalı alanda gerekse açık alanda yapılan egzersiz sırasında alerjisi olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha fazla yakınması olduğu saptanmış, en sık karşılaşılan nazal yakınmalar ise burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve postnazal akıntı olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda egzersiz sonrası subjektif olarak burun tıkanıklığı ile birlikte total nazal akımda % 40 düşme ve/veya total nazal dirençte % 100 artış olan olgular egzersize bağlı nazal obstrüksiyon pozitif olarak değerlendirildi. MAR'lı grupta 20 hastanın 8 inde (% 40), kontrol grubunda ise 20 olgunun 1 inde (% 5) egzersize bağlı obstrüksiyon gelişti. Allerjik rinitli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Nazal obstrüksiyon dışında en sık karşılaşılan semptomlar sırasıyla burun akıntısı, burun kaşıntısı, post nazal akıntı ve öksürük ve hapşırık olarak saptandı.

Nazal aşırı duyarlılık fiziksel ve kimyasal uyaranlara karşı nazal mukozanın fonksiyonel reaksiyonudur. Bu reaksiyon hapşırma, glandüler sekresyon artışı ve nazal vasküler konjesyonu kapsamakta, gelişen burun tıkanıklığının nazal mukoza ve

solunum sistemini bu tür uyaranlara karşı koruma amacı taşıdığı düşünülmektedir. Sonuçta aşırı duyarlılık, abartılı bir koruma reaksiyonunu olarak değerlendirilebilir. Nazal semptomlara yol açan fiziksel uyaranlar arasında en iyi bilenenler soğuk, kuru hava ve hiperosmolar solüsyonlardır (243). 1991 yılında Silvers (260) kayakçılarda soğuk havada yapılan egzersizlerin nazal semptomların gelişmesine neden olduğunu göstermiştir. Çalışmaya alınan 90 kayakçıda en sık semptom olarak burun akıntısı saptanmış, burun akıntı sıklığı allerjik ve non allerjik hastalarda eşit olarak bulunmuştur. Diğer sık görülen semptomlar ise burun tıkanıklığı ve hapşırık olarak rapor edilmiştir. Egzersizle indüklenen nazal obstrüksiyon/rinitin oluşum mekanizmaları vazomotor rinit ile benzerlik göstermekle birlikte, nazal aşırı duyarlılık allerjik rinitlerin de önemli bir klinik özelliğidir (1, 261). Togias ve ark. (262) ise soğuk ve kuru havanın aktif allerjik rinitli bireylerde sağlıklı gruba göre daha şiddetli tepkilere yol açtığını ortaya koymuşlar ve allerjik rinitli hastalarda soğuk ve kuru hava ile nazal provakasyon sonrası nazal yıkama sıvısında kinin, histamin ve prostaglandin D2 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar fiziksel uyaranlara karşı nazal aşırı duyarlılığın allerjik rinitli bireylerde daha sık görülmesi ve şiddetli olmasının mevcut mukozal inflamasyona bağlı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Soğuk ve kuru havanın etkilerine benzer şekilde egzersiz sırasında da artan mediyatörler, egzersiz ile indüklenen nazal obstrüksiyon/rinit tablosunu ortaya çıkarıyor olabilir. Bu durum egzersiz sırasında ve sonrasında allerjik hastaların allerjik olmayan hastalara göre daha sık ve şiddetli yakınmalarının olmasını açıklayabilir. Bizim çalışmamız mevsimsel allerjik rinitli hastalarda teorik olarak allerjen temasının olmadığı bir dönemde yapılmış olmasına rağmen kontrol grubuna göre egzersize bağlı nazal obstrüksiyon gelişme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 1960'ların sonlarındaki çalışmalarda Connell (60) tekrarlayan allerjen teması sonrası allerjene lokal ve geri dönüşümlü cevabı ve nonspesifik duyarlılık artışını "priming" olarak tanımlamıştır. Bir allerjene karşı oluşan priming reaksiyon diğer allerjenlere karşı da hipersensitiviteyle sonuçlanmaktadır. Ayrıca güçlü kokular sigara gibi nonallerjik nedenlerle oluşan nazal mukoza aşırı duyarlılığında nedenidir (62). Minimal persistan inflamasyon, allerjenlerin düşük seviyeleri ile tekrarlayan temasın allerji semptomları oluşturmadığı, fakat daha sonra allerjenle yeniden temasın yüksek sensitif bir duruma

yol açtığı olguyu tanımlamada kullanılmıştır. Mevsimsel ve perinneeal allerjik rinitli hastalarda semptomsuz dönemde nazal mukozada eozinofil ve nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin varlığı ve epitelial hücrelerde artmış ICAM-1 ekspresyonu ile karakterizedir (63, 263, 264). Yıl boyu ortamda bulunan alerjenlere (hayvan tüyü, ev tozu, akarlar, vs) karşı duyarlı olan PAR'lı hastalar, AR semptomları klinik olarak belirgin olmadığında bile persistan olarak alerjenle temas halindedirler. Asemptomatik PAR'lı hastaların solunum yolundan alınan örneklerde eosinofil ve nötrofil artışını, inflamatuvar hücre aktivasyon belirteçlerinin (triptaz, eosinofil X proteini ve myeloperoksidaz) ve ICAM-1 ekspresyonunun artışını kapsayan belirgin nazal inflamasyonun kanıtları çalışmalarda tekrar tekrar gösterilmiştir (264). Lei ve ark. (265) kobaylarda burun mukozasına çok düşük dozlarda ovalbumin uygulayarak duyarlanma ortaya çıkarmışlar, hapşırma gibi semptomlar geriledikten sonra hafif eozinofil infiltrasyonunun ve zayıf ICAM 1 ekspresyonunun devam ettiğini göstererek başarılı bir MPI modeli oluşturmayı başarmışlardır. Requet ve ark. (266) mevsimsel allerjik rinitli yetişkin hastalarda polen mevsimi dışında yaptıkları bir çalışmada, hastalara duyarlı oldukları alerjenle semptomları ortaya çıkaracak alerjen dozunun 1/100'i ile tekrarlayan tetiklemeler yapıldığında alınan nazal lavaj örneklerinde yüksek histamin ve ECP seviyeleri tanımlanmışlardır. Bu "minimal persistan inflamasyon" ve "priming etki" alerjenlere ve non-spesifik iritanlara karşı duyarlılıkta artışa yol açarak, bizim çalışmamızda da olduğu gibi egzersiz gibi uyaranlara karşı artmış cevaptan sorumlu olabilir.

Hastanın kendi durumuyla ilgili algısı fizik muayene, gözlem ve labaratuvar yöntemleri ile saptanan durumdan farklı olabilir. Bu nedenle ağrı, burun tıkanıklığı v.b gibi subjektif belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi için görsel analog skala önerilmektedir. Görsel analog skala sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Görsel analog skala allerjik rinit şiddetini ve tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (267). Ciprandi ve ark. (268) persistan allerjik riniti olan yetişkin hastalarda burun tıkanıklığının objektif göstergesi olarak rinomanometri ile ölçülen nazal hava yolu direnci ile görsel analog skala skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlar ve görsel analog skalanın rinomanometri ile ölçüm yapılamadığı durumlarda burun tıkanıklığını



değerlendirmek için güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Numminen ve ark. (269) akut viral rinit enfeksiyonu sırasında, 3. ve 10. günlerde intranasal değişiklikleri değerlendirmişler, objektif olarak anterior rinomanometri, akustik rinometri ve nazal peak ekspratuvar akım ölçümleri ile birlikte subjektif yöntem olarak görsel analog skala kullanmışlar, görsel analog skala skorları ile rinomanometri ölçümlerinin uyumlu olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Marseglia ve ark. (270) allerjik rinitli adölesanlarda dekonjestan testi sırasında rinomanometri ile ölçülen nazal hava akımı ve görsel analog skala skorları arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişler, görsel analog skala yönteminin rinomanometri ölçümleri kadar güvenilir olduğunu ve gerekirse rinomanometri yerine kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizde çalışmamızda egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası burun açıklığını değerlendirmek amacıyla anterior rinomanometri ölçümleri ile birlikte görsel analog skala uyguladık. Çalışmamızda hem hasta hemde kontrol grubunda görsel analog skala ile nazal direnç arasında negatif, nazal hava akımı arasında ise pozitif korelasyon saptandı. Görsel analog skala skoru burun açık hissedilirken total nazal direnç ve total hava akımı ile uyumlu bulundu. Burun tıkanıklığı gelişen hastalarda görsel analog skala skoru anlamlı olarak azaldı. Bu azalma rinomanometri ölçümleri ile uyumlu idi. İlginç olarak total nazal dirençte daha fazla artış olması burun tıkanıklık hissini değiştirmede. Görsel analog skala egzersiz sonrası nazal obstrüksiyonu saptamada rinomanometri ölçümleri kadar güvenilir bulundu.

Sonuç olarak bu çalışmada fiziksel egzersizin; alt solunum yolları, deri ve kardiyovasküler sistemi hedef alan ve çok iyi bilinen etkilerinin yanında, başta nazal obstrüksiyon olmak üzere nazal yakınmalarada neden olabileceği gösterildi. Egzersizin; MAR'lı çocuklarda allerjen temasının olmadığı dönemde burun tıkanıklığı ve rinit yakınmalarına neden olabileceği saptandı. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara gereksinim olmakla birlikte birleşik havayolu hastalığı teorisini destekleyecek şekilde ve birleşik hava yolu hastalığının sonucu olarak egzersiz sonrası nazal obstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyonun birlikte olabileceği görüldü. Egzersize bağlı nazal obstrüksiyonun tanısında anterior rinomanometrinin etkin ve objektif bir test yöntemi olarak kullanılabilceği, rinomanometri ölçümü

yapılamayan durumlarda görsel analog skala skorunda güvenilir olduğunu ortaya konuldu.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji Bilim Dalında mevsimsel allerjik rinit tanısı ile izlenen 10-18 yaş arası 13'ü (% 65) erkek, 7'si kız (%3 5) 20 hasta alınmıştır. Kontrol grubunda ise aynı yaş ve cinsiyette 20 sağlıklı çocuk bulunmaktadır.

1- MAR'lı hasta grubunda 15 (% 75) olguda, kontrol grubunda ise 2 (% 10) olguda ailede allerji öyküsü pozitif idi ( $p<0.001$ ).

2- MAR'lı 20 hastanın 12 (% 60) sinde allerjik rinitle birlikte allerjik konjonktivit vardı. Kontrol grubunda göz bulguları olan olgu yoktu.

3- Mevsimsel allerjik rinitli hastalar ile kontrol grubu arasında serum IgE düzeyi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı( $p=0.062$ ). MAR'lı hastaların total eozinofil sayısı kontrol grubuna göre yüksek saptandı ( $p<0.001$ ).

4- Mevsimsel allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubunda anne ve/veya baba kaynaklı pasif sigara içicisi çocuk sayısı eşitti (% 45 ve % 45).

5- MAR'lı hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubundaki pasif sigara içicisi çocukların bazal olarak ölçülen ortalama FEV1, FVC ve FEF 25-75 değerleri pasif sigara içicisi olmayan çocuklara göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ). PEF değerleri arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

6- Hasta ve kontrol grubunda pasif sigara içicisi çocuklar ile pasif sigara içicisi olmayan çocuklar arasında total nazal hava akımı ve total nazal direnç açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

7- Mevsimsel allerjik rinitli hastaların 3'ünde(% 15) ve kontrol grubunda 1 (% 5) olguda egzersize bağlı astım/bronkokonstrüksiyon (EBA/B) saptandı ve iki grup arasında EBA/B sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.605$ ).

8- EBA/B saptanan 3 hastanın tamamında aynı zamanda egzersize bağlı nazal obstrüksiyonda gelişti. MAR'lı hasta grubunda 5 hastada, kontrol grubunda ise 1 hastada sadece nazal obstrüksiyon, kontrol grubunda 1 hastada ise sadece bronkokonstrüksiyon gelişti

9- MAR'lı hastalarda egzersiz sonrası total nazal direnç 5. dakikada % 34.5, 10. dakikada % 37.9 azalma gösterdi. Bu azalma bazal değere göre 10. dakikada anlamlı saptandı( $p<0.05$ ).

10- Kontrol grubunda egzersiz sonrası total nazal direnç 5. dakikada % 33.4, 10. dakikada % 36.9 azalma gösterdi. Bu azalma bazal değere göre 5. 10. ve 15. dakikalarda anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ).

11- Egzersiz sonrası total nazal direnç açısından MAR'lı hasta grubu ve kontrol grubu arasında 5. ve 10. dakikalarda anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). 15. 30. Ve 60. dakikalarda anlamlı fark saptandı( $p<0.05$ ).

12- MAR'lı 20 hastanın 8'inde (%40), kontrol grubundaki 20 olgunun 1'inde (%5) koşu bandı ile egzersiz provakasyon testi sonrası egzersize bağlı nazal obstrüksiyon saptandı. Nazal obstrüksiyon gelişme oranı MAR'lı hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ).

13- MAR'lı hasta grubunda EBNO gelişen olgular ile EBNO gelişmeyen 12 hasta arasında kilo, boy, VKİ, hastalık süresi, serum IgE ve total eozinofil sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

14- Hasta grubunda 10. 15. 30 ve 60. dakikalarda total nazal direnç ve görsel analog skorları arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

15- Kontrol grubunda 5. 10. 15 ve 30. dakikalarda total nazal direnç ve görsel analog skorları arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

16- Hasta grubunda 10. 15. 30 ve 60 dakikalarda total hava akımı ve görsel analog skorları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

17- Kontrol grubunda 10. 15 ve 30. dakikalarda total hava akımı ve görsel analog skorları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

18- EBNO gelişen hastalarda egzersiz sonrası total nazal direnç ve görsel analog skorları arasında 10. ve 15 dakikalarda negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ).

19- EBNO gelişmeyen hastalarda total nazal direnç ile görsel analog skala arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

20- Çocuklarda pasif sigara içiciliğinin atopik hastalık varlığından bağımsız olarak solunum fonksiyonlarını olumsuz olarak etkilediği fakat nazal fonksiyonları belirgin olarak etkilemediği saptandı

21- Egzersize bağlı obstrüksiyon tanısında anterior rinomanometrinin etkin ve objektif bir test yöntemi olarak kullanılabileceği, rinomanometri ölçümü yapılamayan durumlarda görsel analog skala skorunda güvenilir olduğunu ortaya konuldu.

22- Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olmakla birlikte, birleşik havayolu hastalığı teorisini destekleyecek şekilde ve birleşik hava yolu hastalığının sonucu olarak egzersiz sonrası nazal obstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyonun birlikte olabileceği görüldü.

23- Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara gereksinim olmakla birlikte egzersizin MAR'lı çocuklarda allerjen temasının olmadığı dönemde, burun tıkanıklığı ve rinit yakınmalarına neden olabileceği saptandı.

**KAYNAKLAR**

1. Silvers WS, Poole JA.Exercise-induced rhinitis: a common disorder that adversely affects allergic and nonallergic athletes.*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):334-430.
2. Cummiskey J.Exercise-induced asthma: an overview.*Am J Med Sci.*2001; 322:200-203.
3. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL.Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish.*J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:433-434.
4. Richerson HB, Seebohm PM. Nasal airway response to exercise. *Journal of Allergy.* 1968: 41(5); 269-284.
5. Keleş N. Treating allergic rhinitis in the athlete. *Rhinology.*2002; 40: 211-214.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N.Aria Workshop Group;World Health Organization.Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA).*J. Allergy Clin. Immunol.*2001;108:147-334.
7. Skoner DP.Allergic rhinitis:definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis.*J. Allergy Clin. Immunol.*2001;108:2-8.
8. Leung AK,Hon KL.Seasonal allergic rhinitis.Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery.2008;2:175-185.
9. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-134
10. Blaiss MS.Pediatric allergic rhinitis:physical and mental complications.*Allergy Asthma Proc.*2008;29:1-6.
11. Strachan DP, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P,Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N,Robertson C, Shah J, Stewart A, von Mutius E, Williams H.Worldwide variations in

prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(4):161-176

12. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalıoğlu G, Akpınarlı A, Sekerel BE, Sümbüloğlu V. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 2. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(4):269-277.
13. Akçay A, Tamay Z, İnan M, Gürses D, Zencir M, Öneş Ü. Denizlideki 13-14 yaş okul çocuklarında allerjik hastalık belirtilerinin yaygınlığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:81-86.
14. Canitez Y, Sapan N. The prevalences of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey: An ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 318.
15. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcıoğlu Y, Çokuğraş H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 693-699.
16. Young RP, Sharp PA, Lynch JR, Faux JA, Lathrop GM, Cookson WO, Hopkin JM. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q13. *J Med Genet.* 1992;29(4):236-238
17. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WO, Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet.* 1993;6;341(8841):332-334.
18. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20:976-983.
19. Karakaya G. Rinit ve Genetik. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2002;4:19-23
20. Meltzer EO. Allergic rhinitis: Managing the pediatric spectrum. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(1):2-8.

21. Nimmagadda SR, Evans R. Allergy: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev.*1999;20:111–115.
22. Illi S, von Mutius E, Lau S. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.*2004 ;113(5):925-931.
23. Spergel JM, and Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:118-127.
24. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;17:121-128.
25. McKeever TM, Lewis AS, Smith C. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease. A birth cohort study using the West Midlands general practice database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:827-832.
26. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*2005;5(2):153-159.
27. Torres-Borrego J, Molina-Terán AB, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children *Allergol Immunopathol (Madr).*2008;36(2):90-100.
28. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, Wichmann HE, Bolte G. LISA Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(1):48-54.
29. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Grübl A, Reinhardt D, Wichmann HE, Koletzko S. GINI Study Group. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Arch Dis Child* 2004;89(11):993-997.
30. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis, *Clin Exp Allergy* 1989;19:643-648.



31. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346:1065-1069.
32. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast feeding in the development of allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1238-48.
33. Strachan DP. Socioeconomic factors and development of allergy. *Toxicol Lett* 1996;86:199-203.
34. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weilandon SK. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001;30(1):173-179.
35. Solak ZA. Astım ve atopi gelişiminde hijyen hipotezi. *Toraks Dergisi* 2003; 4(3):269-278.
36. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*.1993;23(11):941-948.
37. Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema: the north east study. *Arch Dis Child* 1999;81(4):313-317.
38. Kaur B, Anderson HR, Austin J, Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC UK). *BMJ* 1998;316:118-124.
39. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2003;88:587-590.
40. Zeyrek D. Hijyen Hipotezi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6(2):90-98.
41. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-1260.
42. Solak ZA. Astım ve atopi gelişiminde hijyen hipotezi. *Toraks Dergisi*.2003;4(3): 269-278.
43. Koning H, Baert MRM, Oranje AP, Savelkoul HFJ, Neijens HJ. Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Ped Res* 1996;40: 363-375.

44. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol.*2004;113(3):395-400.
45. Cummingis C.Otolaryngology: Head and Neck Surgery. St.Louis Mosby year Book 1999:801-806-820.
46. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis.*J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-72.
47. Akbari O, Umetsu DT.Role of regulatory dendritic cells in allergy and asthma.*Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:56–61.
48. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation *J Exp Med.*2006;203(2):269-273.
49. Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, Qin FX, Yao Z, Cao W, Liu YJ. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand *J Exp Med.*2005;202(9):1213-1223.
50. Yücel ÖT.Allerjik rinit fizyopatolojisi.İn.Önerci M(ed).Allerjik rinosinüzitler. 1.baskı.Ankara:Grafik baskı;2002.s.116-123
51. Larche, M., Robinson, D.S. ve Kay, A.B.The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asma. *J. Allergy Clin. Immunol.*2003;111:450-463.
52. Vignola AM, Bousquet J.Rhinitis and asthma: a continuum of disease? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 674-677.
53. Golden PM, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes:multi functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.*2006;36:689-703
54. Baraniuk NJ.Mechanisms of rhinitis.*Immunol Allergy Clin North Am.*2000; 20:245-264.
55. Milanese M, Ricca V, Canonica GW, Ciprandi G. Eosinophils, specific hyperreactivity and occurrence of late phase reaction in allergic rhinitis.*Eur Ann Allergy Clin Immunol.*2005;37:7-10.
56. Pearlman DS.Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.*1999;104:132-137.

57. Humbert, M., Ying, S., Corrigan, C. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopik and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines IL-5, GM-CSF and IL-3. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997;16(1):1-8.
58. Linder A, Venge P, Deuschl H. Eosinophil cationic protein and myeloperoxidase in nasal secretion as markers of inflammation in allergic rhinitis. *Allergy* 1987; 42:583-590.
59. İsmi O, Ünal M. Allerjik Rinit Fizyopatolojisi. *Turkiye Klinikleri J Allergy Special Topics.*2010;3(1):1-5.
60. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenge. II. Effect of Daily pollen challenge, environmental pollen exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. *J Allergy* 1968;41:123-139.
61. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol.*2003;112(6):1021-1031.
62. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:103-115.
63. Montoro J, Sastre J, Jáuregui I, Bartra J, Dávila I, Cuvillo A, Ferrer M, Mullol J, Valero A. Allergic rhinitis: Continuous or on demand antihistamine therapy? *J Investig Allergol Clin Immunol.*2007;17(2):21-27.
64. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.*2000;105(1):54-57.
65. Bousquet J, Khailaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio RM, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding

- GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(86): 8-160.
66. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Cauwenberge P, Van Hage Hamsten M, Wütrich B. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*.2001;56:813-824.
  67. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis : update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-122.
  68. Mahr AT, Sheth K. Update on Allergic Rhinitis Pediatrics in Review.2005;26(8);284-89.
  69. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs*.2004;6:233-250.
  70. Lai L, Casale T, Stokes J. Pediatric Allergic Rhinitis: Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2005;25:283-299.
  71. Seth D, Secord E, Kamat D. Allergic rhinitis. *Clin Pediatr*. 2007;46(5):401-407.
  72. Baldacci S, Omenaas E, Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J*.2001;17:773-790.

73. Laufer P, Chryssanthopoulos C, Laufer R, Hause LL. The determination of the eosinophil count: comparison of two techniques. *J Allergy Clin Immunol.*1987 ;79(3):438-41.
74. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet.*1967; 2:1105-1107.
75. Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin. *Immunochemistry.* 1968;5:327-328.
76. Orhan F, Karakaş T. Allerjik Hastalıklarda Tanı. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*2007;3(9):5-11.
77. Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol.*2004;114:213-25.
78. Poon AW, Goodman CS, Rubin RJ. In vitro and skin testing for allergy: comparable clinical utility and costs. *Am J Manag Care.* 1998;4(7):969-985.
79. F. Gülen. Allerjik hastalıkların tanısında deri testleri, Total IgE ve Spesifik IgE ölçümlerinin yeri. *Clinic Pediatri.*2011;6(2):18-24.
80. Duc J, Peitrequin R, Pécoud A. Value of a new screening test for respiratory allergy. *Allergy.*1988;43(5):332-337.
81. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Sastre HV. Phadiatop compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(3):240-244.
- 82- Miman MC, Akarçay M. Allerjik Rinit Tanısında İn Vitro Testler ve Nazal Sitoloji. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics.* 2010;3(1):25-31.
83. Howarth HP, Meltzer EO, Jacobson RM. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:414-441.
84. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *Journal Allergy Clin Immunol.* 1996;97:596- 601.

85. Dreborg S. Methods for skin testing. *Allergy* .1989;44:22-30.
86. Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:646-651.
87. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*.1987;80:711-716.
88. Mungan D. Allerji deri testleri. İç: Mısırlıgil Z, editör. Allerjik hastalıklar. Ankara: ANTIP A.Ş yayınları;2004.s.88-98
89. Oppenheimer J, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy*. 1993;71:227-229.
90. Sin BA, İnceoğlu O, Mungan D, Çelik G, Kaplan A, Mısırlıgil Z. Is it important to perform pollen skin prick tests in the season?.*Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(4):382-386.
91. Bordignon V, Parmiani S. Variation of the skin end-point in patients treated with sublingual specific immunotherapy.*J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:170-176.
92. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):155-164.
93. Agarwal MK, Vijayan VK, Vermani M. Effect of azelastine nasal spray on histamine- and allergen-induced skin wheal response in patients with allergic rhinitis. *J Asthma*. 2008;45:548-551.
94. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. *J Allergy Clin Immunol*.1989;84:895-899.
95. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests.*J Allergy Clin Immunol*.1996;98:522-527.
96. Pipkorn U, Hammarlund A, Enerbach L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy*. 1989;19:19-25.

97. Pipkorn U. Pharmacological influence of anti-allergic medication on in vivo allergen testing. *Allergy*. 1988;43:81-86.
98. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:44-50.
99. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, Matheu V, Ibáñez MD, Fernández-Parra B, Dávila I, Conde J, Antón E, Colás C, Valero A; SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12.
100. André RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenité GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(6):518-525.
101. Hirschberg A. Rhinomanometry: an update. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;64(4):263-267.
102. Naito K, Ivata S. Current advances in rhinomanometry. *Eur Arch Otorhin*. 1997;254:309-312.
103. Corey J, Pallanch J. Evaluation of Nasal Breathing Function with Objective Airway Testing. In Cummings CW, *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Mosby. 2010; 643-651
104. Davis SS, Eccles R. Nasal congestion: mechanisms, measurement and medications. Core information for the clinician. *Clin. Otolaryngol*. 2004;29:659-666.
105. McCaffrey TV, Kern EB. Clinical evaluation of nasal obstruction: a study of 1,000 patients. *Arch Otolaryngol* 1979;105:542-545.
106. Vig PS, Zajac DJ. Age and gender effects on nasal respiratory function in normal subjects. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993; 30:513-514.

107. Clement P. Committee report on standardisation of rhinomanometry *Rhinology*. 1984;22:51-53.
108. Tahamiler R, Çanakçıoğlu S. Rinomanometri. *Turkiye Klinikleri J Allergy. Special Topics*. 2010;3(1):32-36.
109. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;105(6):605-609.
110. Van Drunen C, Meltzer EO, Bachert C, Bousquet J, Fokkens WJ. Nasal allergies and beyond: a clinical review of the pharmacology, efficacy, and safety of mometasone furoate. *Allergy*. 2005;60:5-19.
111. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2006.
112. Ciprandi G, Passalacqua G. Allergy and the nose. *Clin Exp Immunol* 2008;153(1):22-26.
113. Gelfand EW. Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. *Ear Nose Throat J*. 2005;84:163-168.
114. Casale T.B, Dykewicz M.S. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link. *Am J Med Sci*. 2004; 327:127-138.
115. Vignola AM, Chanaz P, Bousquet J. The relationship between asthma and allergic rhinitis: Exploring the basis for a common pathophysiology. *Clin Exp Allergy Rev*. 2003;3:63-68.
116. Braunstahl GJ. United airways concept what does it teach us about systemic inflammation in airways disease?. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 652-654.
117. Luskin A, Bukstein D, Kocevar VS, Yin DD. Asthma rescue and allergy medication use among asthmatic children with prior allergy prescriptions who initiated asthma controller therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:129-136.
118. Lombardi E, Stein RT, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. The relation between physical diagnosed sinusitis, asthma and skin test reactivity to allergen in 8-year old children. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22:141-146.



119. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.*2006;117:1047-1053.
120. Huang SW. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*2000;21:85-88.
121. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*1997;123:193-196.
122. Scadding GK. Recent advances in the treatment of rhinitis and rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*2003;67:201-204.
123. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy.*2006;61:656-664.
124. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:242-246.
125. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol.*2006;17:524-526.
126. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol.*2000;106:1019-1032.
127. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.* 2007; 62 (85): 17-25.
128. Teele DW, Klein JO, and Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective, cohort study. *J Infect Dis.*1989;160:83-94.
129. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*1986;112:840-842.
130. Nguyen LH, Manoukian JJ, Sobol SE, Tewfik TL, Mazer BD, Schloss MD. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence

- linking otitis media with effusion to the united airways concept. *J Allergy Clin Immunol.*2004;114:1110-1115.
- 131.Criscuoli G, D'Amora S, Ripa G, Cinquegrana G, Mansi N, Impagliazzo N, Pisacane A.Frequency of surgery among children who have adenotonsillar hypertrophy and improve after treatment with nasal beclomethasone.*Pediatrics.* 2003;111:236-238.
- 132.Blaiss MS.Current concept and therapeutic strategiesfor allergic rhinitis in school age children.*Clin Ther.*2004;26:1876-1889.
- 133.Spector SL.Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J.Allergy Clin. Immunol.*1997;99:773-780.
- 134.Szczeklik, A. ve Stevenson, D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*1999;104:5-13.
- 135.Nathan RA. The burden of allergic rhinitis.*Allergy Asthma Proc.*2007;28(1):3-9.
- 136.Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ.The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance.*J Allergy Clin Immunol.*2004;114:139-145.
- 137.Borres MP.Allergic rhinitis: more than just a stuffy nose.*Acta Paediatr.*2009; 98(7):1088-1092.
- 138.Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis.*J Allergy Clin Immunol.*2001;108(1):45-53.
- 139.Blaiss MS.Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis.*Allergy Asthma Proc.*2000;21:7-13.
- 140.Camelo-Nunes IC, Solé D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *Bras Pneumol.*2010;36(1):124-133.
- 141.Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;162(4):1391-1396.
- 142.Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2001;86:494-507.

- 143.Schatz M, Zeiger RS.Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. Allergy Proc.1988;9:545-554.
- 144.Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Cox L.The Joint Force on Practice Parameters, representing the AAAAI, ACAAI, JCAAI. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter.J Allergy Clin Immunol.2008;122:1-84.
- 144.Raphael G, Raphael MH, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. J Allergy Clin Immunol.1989;83:110-115
- 146.Rupp GH, Friedman RA.Eosinophilic nonallergic rhinitis in children.Pediatrics. 1982;70:437-439.
- 147.Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad:nasal polyposis,intrinsic asthma, and intolerance to aspirin.Ann Allergy.1990;64:513-518.
- 148.Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases.Am J Rhinol. 2001;15:355-361.
- 149.Settipane RA. Epidemiology of vasomotor rhinitis. World Allergy Organ J.2009; 2:115-118.
- 150.Pattanaik D, Lieberman P.Vasomotor Rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep.2010; 10:84-91.
- 151.Baraniuk JN.Pathogenic mechanisms of idiopathic nonallergic rhinitis.World Allergy Organ J.2009;2:106-114.
- 152.Özcan M.Allerjik rinitle tanı ve ayırıcı tanı.Turkiye Klinikleri J Allergy Special Topics.2010;3(1):12-19.
- 153.Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15(s16): 9-32.

- 154.Prescott SL, Tang ML. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children. *Med J Aust.*2005;182(9):464-467.
- 155.Baybek S.Allerjik rinit. İç: Mısırlıgil Z, editör. Allerjik hastalıklar. Ankara: ANTIP A.Ş yayınları;2004.s.88-98.
- 156.Yüksel H. Çocukluk çağında allerjik rinit. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*2005;1(9);16-26.
- 157.Lorentea F, Isidorob M, Dávilac I, Laffondc E, Morenoc E. Prevention of allergic diseases. *Allergol et Immunopathol.*2007;35(4):151-156.
- 158.İnal A, Altıntaş DU.Allerjik Hastalıklarda Korunma Yöntemleri ve Genel Tedavi Prensipleri *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*2007;3(9):12-21.
- 159.Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol.*1989;83:730-734.
160. Sever ML, Arbes SJ Jr, Gore JC, Santangelo RG, Vaughn B, Mitchell H, Schal C, Zeldin DC.Cockroach allergen reduction by cockroach control alone in low-income urban homes: a randomized control trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:849-855.
- 161.Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Paediatr. Drugs.*2008;10: 151-162.
- 162.Bachert C, van Cauwenberge P. Desloratadine treatment for intermittent and persistent allergic rhinitis: A review. *Clin Ther.*2007;29:1795-1802.
- 163.Keith PK, Luciuk G. Effectiveness of desloratadine 5 mg once daily in patients with symptoms of seasonal allergic rhinitis: Results of a Canadian multicenter, open-label trial. *Clin Ther.*2007;9: 419-426.
- 164.Meltzer EO, Hampel FC, Ratner PH.Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:600-606.

165. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE; Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(2):154-159.
166. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:479-484.
167. Weiner JM, Abramson MU, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ.* 1998;317:1624-1629.
168. Rosenblut A, Bardin PG, Muller B, Faris MA, Wu WW, Caldwell MF, Fokkens WJ. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial rhinitis. *Allergy.* 2007;62: 1071-1077.
169. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 779-786.
170. Razi C, Bakirtas A, Harmanlı K, Türkteş I, Erbaş D. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:767-774.
171. Plaut M, Valentine MD. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2005; 353:1934-1944.
172. Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):276-288.
173. Mahr TA, Sheth K. Update on allergic rhinitis. *Pediatr Rev.* 2005;26:278-282.
174. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, Del Giacco S, Drobnic F, van Wijk RG, Ferrer M, Haahtela T, Henderson WR, Israel E, Lötvall J, Moreira A, Papadopoulos NG, Randolph CC, Romano A, Weiler JM. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy.* 2008;63:953-961.

175. Randolph C. Exercise-induced bronchospasm in children. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2008;34;205-216.
176. Carlsen KH, Carlsen KCL: Exercise-induced asthma. *Pediatr Respir Rev.* 2002; 3 :154-160.
177. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I. European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA(2)LEN Allergy. 2008; 63: 387-403.
178. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *New Engl J Med.* 1994;330:1362-1366.
179. Parsons JP, Mastrorade JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest.* 2005; 128: 3966-3974.
180. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med.* 2002;32:583-600.
181. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, Passali D, Randolph C, Storms W; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1349-1358.
182. Powell DM, Karanfilov BI, Beechler KB, Treole K, Trudeau MD, Forrest LA. Paradoxical vocal cord dysfunction in juveniles. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(1):29-34.
183. Björnsdóttir US, Gudmundsson K, Hjartarson H, Bröndbo K, Magnússon B, Juliusson S. Exercise-induced laryngochalasia: an imitator of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 ;85(5):387-391.
184. Hammo AH, Weinberger MM: Exercise-induced hyperventilation: a pseudoasthma syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999, 82:574-578.

185. Miller MG, Weiler JM, Baker R, Collins J, D'Alonzo G. National athletic trainers' association position statement: management of asthma in athletes. *J Athl Train.* 2005;40:224-245.
186. Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced refractoriness in asthmatic subjects involves leukotriene and prostaglandin interdependent mechanisms. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:950-954.
187. Billen A, Dupont L. Exercise induced bronchoconstriction and sports. *Postgrad Med J.* 2008;84:512-517.
188. Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Characterization of the late response in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74:701-706.
189. Ferrari M, Balestreri F, Baratieri S, Biasin C, Oldani V, Lo Cascio V. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration.* 2000;67:510-513.
190. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(1):19-26.
191. Hosey RG, Carek PJ, Goo A. Exercise-induced anaphylaxis and urticaria. *Am Fam Physician.* 2001;64:1367-1372.
192. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 ;10(4):312-317.
193. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):45-51.
194. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17:413-424.
195. Du Toit G: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:455-463.

196. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, Ikezawa Z, Yokota S. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:1035-1039.
197. Capps JA, Sharma V, Arkwright PD. Prevalence, outcome and pre-hospital Management of anaphylaxis by first aiders and paramedical ambulance staff in Manchester UK. *Resuscitation.* 2010;81:653-657.
198. Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:479-484.
199. Volcheck GW, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(2):140-147.
200. Miller CWT, Guha B, Krishnaswamy G. Exercise-induced anaphylaxis: a serious but preventable disorder. *Physic Sportsmed.* 2008;36:87-94.
201. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret Vautrin DA. Food dependent exercise-induced anaphylaxis update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(2):45-51.
202. Perkins DN, Keith PK. Food- and exercise-induced anaphylaxis: importance of history in diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(1):15-23.
203. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, Bernstein IL, Berger W, Spector S, Schuller D. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:478-518.
204. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2005;115:512-516.
205. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, Matheu V, Ibáñez MD, Fernández-Parra B, Dávila I, Conde J, Antón E, Colás C, Valero A; SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee. Allergen-specific nasal



- provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12.
- 206.Güner SN, Göktürk B, Kılıç M, Özkiraz S. The prevalences of allergic diseases in rural and urban areas are similar. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(3):140-144.
- 207.Mısırlıoğlu E.D, Cengizlier R. Perennial ve mevsimsel allerjik rinitli çocukların değerlendirilmesi. *Astım Allerji immünoloji*.2003;1(1);11-16.
- 208.Sultész M, Katona G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2010;74(5):503-509.
- 209.Van Cauwenberge P, De Belder T, Vermeiren J, Kaplan A.Global Resources in Allergy (GLORIA): allergic rhinitis and allergic conjunctivitis.*Clinical &Experimental Allergy Reviews*.2003;3(1):46-50.
- 210.Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, Friedrichs F, Grinstead P, Lack G, Meylan G, Miglioranza P, Muraro A, Nieto A, Niggemann B, Pascual C, Pouech MG, Rancé F, Rietschel E, Wickman M. Allergy testing in children: why, who, when and how?. *Allergy*.2003;58(7):559-569.
- 211.Winther L, Moseholm L, Reimert CM, Stahl Skov P, Kaergaard Poulsen L. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis.*Allergy*.1999;54(5):436-445.
- 212.Marcucci F, Sensi LG, Migali E, Coniglio G. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. *Allergy*.2001;56(3): 231-236.
- 213.Lund V.Allergic rhinitis, making the correct diagnosis.*Clinical and Experimental Allergy*.1998; 28(6):25-28.

214. Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H, Lindholm NB, Ewan PW. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. *Allergy*. 1998;53:763-768.
215. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy*. 1990;45:285-292.
216. Williams PB, Siegel C, Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:196-202.
217. Cantani A, Ferrara M, Barbieri C, Monteleone A, Businco L. Evaluation of new test (Phadiatop) for the screening of respiratory allergic disorders in children. *Ann Allergy*. 1990;64 (2):158-161.
218. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V. Children exposure to passive smoking in England since the 1980's: cotinine evidence, from population surveys. *BMJ*. 2000;321:343-345.
219. Boyacı H, Duman C, Başığit I, Ilgazlı A, Yıldız F. Determination of environmental tobacco smoke in primary school children with urine cotinine measurements. *Tuberk Toraks*. 2004;52:231-236.
220. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadağ B, Karakoç F, Berkem M, Dağlı E. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in İstanbul. *Chest*. 2004;126:19-24.
221. Güneşer S, Atıcı A, Alparslan N, Cinaz P. Effects of indoor environmental factors on respiratory systems of children. *J Trop Pediatr*. 1994;40:114-116.
222. Ayata A, Çetin H, Öktem F, Akkaya A, Tunç B, Örmeci AR. Pasif sigara içiminin çocuklarda solunum fonksiyonlarına etkisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2004;2(2);13-15.
223. Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5: 38-46.

224. Wang X, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr, Dockery DW. A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1420-1425.
225. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang B, Ni J, Jin Y, Yang J, Fang Z, Weiss ST, Xu X. Exposure-response relationship between paternal smoking and children's pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):973-976.
226. Annesi MI, Oryszczyn M, Raheison C. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern?. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1017-1023.
227. Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, Wahn U, Willich SN, Kulig M. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy.* 2009;64(3):445-451.
228. Hjertqvist A, Hedberg A, Haglund B, Rosen M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(6): 908-914.
229. Agius AM, Smallman LA, Pahor AL. Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clin Otolaryngol.* 1998;23:227-230.
230. Zavras AI, al-Bultan T, Jackson A, White G. Exposure to passive smoking and other predictors of reduced nasal volume in children 7 to 12 years old. *J Clin Pediatr Dent.* 1997; 21: 295-303.
231. Vinke JG, KleinJan A, Severijnen LW, Fokkens WJ. Passive smoking causes an 'allergic' cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;51:73-81.
232. Benninger MS. The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: a review of the literature. *Am J Rhinol.* 1999; 13: 435-438.
233. De S, Fenton JE, Jones AS, Clarke RW. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otol.* 2005; 119: 955-957.

234. Dessi P, Sambuc R, Moulin G, Ledoray V, Cannoni M. Effect of heavy smoking on nasal resistance. *Acta Otolaryngol.*1994;114(3):305-310.
235. Montaño-Velázquez BB, Navarrete RC, Mogica Martínez MD, Becerril-Ángeles M, Jáuregui-Renaud K. Rhinomanometry in young patients with perennial allergic rhinitis with/without recent exposure to tobacco smoke. *Clin Otolaryngol.*2011;36(4):320-324.
236. Virkkula P, Liukkonen K, Suomalainen AK, Aronen ET, Kirjavainen T, Pitkäranta A. Parental smoking, nasal resistance and rhinitis in children. *Acta Paediatr.* 2011 ;100(9):1234-1238.
237. Godfrey S. Bronchial hyper-responsiveness in children. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1:148-155.
238. Mc Carthy P. Wheezing or breezing through exercise-induced asthma. *Phys Sportsmed.*1989;17:125-130.
239. Rakkhong K, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, Pornsuriyasak P, Benjaponpitak S. Exercise-induced bronchoconstriction in rhinitis children without asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.*2011;29(3):278-283.
240. Brudno DS, Wagner JM, Rupp NT. Length of postexercise assessment in the determination of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy.*1994;73:227-231.
241. Serra-Batlles J, Montserrat JM, Mullol J, Ballester E, Xaubet A, Picado C. Response of the nose to exercise in healthy subjects and in patients with rhinitis and asthma. *Thorax.*1994;49(2):128-132
242. Syabbalo NC, Bundgaard A, Widdicombe JG. Effects of exercise on nasal airflow resistance in healthy subjects and in patients with asthma and rhinitis. *Bull Eur Physiopathol Respir.*1985;21:507-513.
243. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.*2005;115(3):442-459.

244. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Respir Med.* 2004;98(9):826-831.
245. Kırmaz C, Değirmenci PB, Tunalı D, Yüksel H. Lower respiratory tract complications during nasal provocation: nonspecific stimulant or specific allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98(6):524-532.
246. Inal A, Kendirli SG, Yılmaz M, Altintas DU, Karakoc GB, Erdoğan S. Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge. *Allergy.* 2008;63(10):1345-1351.
247. Yuksel H, Kose C, Yilmaz O, Ozbilgin K, Degirmenci PB, Pinar E, Kirmaz C. Increased expression of tissue vascular endothelial growth factor and foetal liver kinase-1 receptor in seasonal allergic rhinitis and relevance to asthma component. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(8):1183-1188.
248. Bussieres M, Perussel L, Leclerc JE. Effect of regular physical exercise on resting nasal resistance. *J Otolaryngol.* 2000;29:265-269.
249. Fernandez, FR, Sole D, Naspitz CK, Munoz-Lopez, F. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *J. Invest. Clin. Immunol.* 1996;6:184-188.
250. Braga CR, Rizzo MC, Naspitz CK, Solé D. Nasal provocation test (NPT) with isolated and associated dermatophagoides pteronyssinus (Dp) and endotoxin lipopolysaccharide (LPS) in children with allergic rhinitis (AR) and nonallergic controls. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):142-148.
251. Zapletal A, Chalupová J. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(3):174-180.
252. Kobayashi R, Miyazaki S, Karaki M, Kobayashi E, Karaki R, Akiyama K, Matsubara A, Mori N. Measurement of nasal resistance by rhinomanometry in 892 Japanese elementary school children *Auris Nasus Larynx.* 2011;38(1):73-76.
253. Forsyth RD, Cole P, Dhephard J. Exercise and nasal patency. *J Appl Physiol.* 1983;55(3):860-865.

254. Ohki M, Hasegawa M, Sakuma A. Exercise induced nasal obstruction in patients with allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology*.1989;3(1):1-4.
255. Olson LG, Strohl KP. The response of the nasal airway to exercise. *Am Rev Respir Dis*.1987;135(2):356-359.
256. Ohki M, Hasegawa M, Kurita N, Watanabe I. Effects of exercise on nasal resistance and nasal blood flow. *Acta Otolaryngol*. 1987;104(3):328-33.
257. Hasegawa M, Kabasawa Y, Ohki M, Watanabe I. Exercise-induced change of nasal resistance in asthmatic children. *Otolaryngol Head Neck Surg*.1985 ;93(6):772-776.
258. Katz RM. Rhinitis in the athlete. *J Allergy Clin Immunol*.1984;73:708-711.
259. Alves A, Martins C, Delgado L, Fonseca J, Moreira A. Exercise-induced rhinitis in competitive swimmers. *Am J Rhinol Allergy*.2010;24(5):114-117.
260. Silvers WS. The skier's nose: a model of cold-induced rhinorrhea. *Ann Allergy* 1991;67:32-36.
261. Tomaç N. Allerjik rinitlerde spesifik olmayan uyaranlar. *T Klin Allerji-Astım* 2002; 4:36-39.
262. Togias AG, Naclerio RM, Proud D, Fish EJ, Adkinson NF, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement. *J. clin. Invest*.1985;76(4):1375-1381.
263. Ricca V, Landi M, Ferrero P. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:54-57.
264. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(3):260-271.
265. Lei F, Zhu D, Sun J, Dong Z. Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):23-28.

- 266.Roquat A, Ihre E, vanHage-Hamsten M, Halldén G, Zetterström O. Allergen-induced inflammation in the nose: a comparison of acute and repeated low-dose allergen exposure. *Allergy*. 1996; 51:42-48.
- 267.Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP, Bousquet J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*.2007;62(4):367-372.
- 268.Ciprandi G, Mora F, Cassano M, Gallina AM, Mora R. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(4):527-529.
- 269.Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology.*Rhinology*.2003;2:65-68.
- 270.Marseglia GL, Cirillo I, Klersy C, Caimmi D, Caimmi S, Castellazzi AM, Ciprandi G. Clinical assessment of nasal decongestion test by VAS in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(2):187-191.