

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA  
PRİMER ENÜREZİS NOKTURNA  
İLE  
ALERJİK HASTALIKLARIN  
BİRLİKTELİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Suzan YILMAZ DURMUŞ**

**İZMİR-2016**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA  
PRİMER ENÜREZİS NOKTURNA  
İLE  
ALERJİK HASTALIKLARIN  
BİRLİKTELİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Suzan YILMAZ DURMUŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Özden ANAL**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda destek ve yardımını gördüğüm değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Ören'e,

Tezimin yürütülmesi sırasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, güler yüzü ve enerjisiyle asistanlık sürecimi kolaylaştıran sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Özden Anal' a,

Tez çalışmalarım boyunca Çocuk Alerji ve Nefroloji polikliniklerinde deneyim ve desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Nevin Uzuner, Prof. Dr. Suna Asilsoy, Prof. Dr. Salih Kavukçu, Prof. Dr. Alper Soylu ve çalışmalarım sırasında beni yalnız bırakmayan Uzm. Dr. Seda Şirin Köse ve Uzm. Dr. Seçil Arslansoyu Çamlar'a,

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden çalışmamı tamamlamamda yardımcı olan, emek ve ilgisini eksik etmeyen sevgili hocam Doç. Dr. Demet Eğlenoğlu Alaygut ve Uzm. Dr. Caner Alparslan'a,

Çocuk hekimi olma yolunda, eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma, uzmanlarıma ve mesai arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımın en yorgun ama değerli günlerini birlikte geçirdiğim, her zaman yanımda ve yardımcım olan sevgili dostum Dr. Damla Pınar Yavaş ve eş kıdemlilerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca karşılıksız destek ve fedakarlıkları ile yanımda olan canım annem, babam ve ablama,

Hayatıma yeni bir anlam katan, her konuda ilk destekçim, sevgili eşim Eren'e sonsuz teşekkür ederim.

Tüm çocuklara sevgilerimle...

Dr. Suzan Yılmaz Durmuş

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	II
İÇİNDEKİLER .....	III
TABLO LİSTESİ .....	V
ŞEKİL LİSTESİ .....	VI
GRAFİKLER .....	VII
KISALTMALAR .....	VIII
1. ÖZET .....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
4. GENEL BİLGİLER .....	4
4.1. Alerjik Hastalıklarda Tarihçe, Tanım, Epidemiyoloji .....	4
4.2. Alerjik Hastalıklarda Etiyoloji .....	8
4.2.1. Perinatal Risk Faktörleri .....	8
4.2.2. Genetik Faktörler .....	9
4.2.3. Çevresel Risk Faktörleri .....	9
4.2.4. Alerjenlerle Karşılaşma .....	11
4.2.5. Beslenme .....	11
4.3. Alerjik Hastalıklar .....	11
4.3.1. Astım .....	11
4.3.1.1. Astım Patogenezi .....	12
4.3.1.2. Astıma Eşlik Edebilen Diğer Alerjik Hastalıklar .....	16
4.3.2. Alerjik Rinit .....	17
4.3.3. Atopik Dermatit .....	18
4.4. Alerjik Hastalıklarda Tanı .....	20
4.5. Besin Alerjisi .....	21
4.5.1. Besin Alerjisinde Tanı .....	22
4.6. Enürezis Nokturna .....	26
4.6.1. İdrar Kontrolünün Fizyolojisi ve Biyolojik Gelişimi .....	26

4.6.2. Etyopatogenez .....	29
4.6.3. Enürezis Nokturna ve Gündüz İdrar Kaçırma İlişkisi.....	30
4.6.4. Enürezis-Atopi İlişkisi.....	31
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>33</b>
5.1. Olgu Grubu .....	34
5.2. Kontrol Grubu .....	34
5.3. Anket Formu ve Verilerin Tanımlanması.....	35
5.4. İstatistiksel Analiz .....	36
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
6.1. Olguların Demografik Özellikleri .....	36
6.2. Atopi ve Alerjik Hastalıklar ile İlgili Bulgular .....	41
6.3. Gıda Alerjisi ile İlişkili Veriler .....	45
6.4. Astım Semptomları ile İlişkili Veriler .....	45
6.5. Alerjik Rinit Semptomları ile İlişkili Veriler .....	46
6.6. Egzema Semptomları ile İlişkili Veriler .....	48
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>8. SONUÇLAR.....</b>	<b>56</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>10.EKLER.....</b>	<b>68</b>
Ek-1 Veri Toplama Formu (Anket) .....	68
Ek-2 Etik Kurul Onayı.....	72

# TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> Çocukluk Çağındaki Alerjik Hastalıklar .....	6
<b>Tablo 2.</b> ISAAC Araştırma Fazları .....	7
<b>Tablo 3.</b> Hanifin -Rajka Atopik Dermatit Tanı Kriterleri .....	19
<b>Tablo 4.</b> Besin Alerjisinde Kullanılan Tanı Yöntemleri .....	22
<b>Tablo 5.</b> Çocuklarda Miksiyon Dönemleri.....	29
<b>Tablo 6.</b> Eşlik Eden Medikal Problem Varlığı.....	38
<b>Tablo 7.</b> Eşlik Eden Medikal Problem Varlığı ve Alerji Gelişimi Arasındaki İlişki...38	
<b>Tablo 8.</b> Hastaneye Yatış Öyküsü ile Alerji Gelişimi Arasındaki İlişki .....	40
<b>Tablo 9.</b> Doğum Ağırlığı ve Beslenme Özellikleri .....	40
<b>Tablo 10.</b> Ailede Atopi Öyküsü .....	41
<b>Tablo 11.</b> Ailede Atopi ve Enürezis Öyküsünün Çocukta Alerji Gelişimi İle İlişkisi.42	
<b>Tablo 12.</b> Önceden Bilinen Alerji Tanısı Olma Durumu .....	43
<b>Tablo 13.</b> Alerji Öyküsü Varlığı .....	44
<b>Tablo 14.</b> Gıda İlişkili Alerji Sıklığı .....	45
<b>Tablo 15.</b> Astım semptomlarına göre hastaların değerlendirilmesi.....	46
<b>Tablo 16.</b> Alerjik rinit semptomlarına göre hastaların değerlendirilmesi.....	47
<b>Tablo 17.</b> Egzema semptomlarına göre hastaların değerlendirilmesi .....	48
<b>Tablo 18.</b> Alerjiye Yatkınlık Durumu .....	49

# ŞEKİL LİSTESİ

**Sayfa No:**

<b>Şekil 1.</b> Astım patogenezi	14
<b>Şekil 2.</b> Besinlere karşı gelişen reaksiyonların sınıflandırılması	21
<b>Şekil 3.</b> Yiyecek alerjileri ve enürezis ilişkisi	33



## GRAFİKLER

**Sayfa No:**

<b>Grafik 1.</b> Grupların Cinsiyet Dağılımı	37
<b>Grafik 2.</b> Grupların Yaş Dağılımı	37
<b>Grafik 3.</b> Hospitalizasyon Durumu	38





## KISALTMALAR

<b>AD</b>	: Atopik Dermatit
<b>ADH</b>	: Anti Diüretik Hormon
<b>AR</b>	: Alerjik Rinit
<b>ARC</b>	: Alerjik Rinokonjonktivit
<b>BHR</b>	: Bronşial Hiperreaktivite
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>ÇKPKBP</b>	: Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon
<b>DSM-IV</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu)
<b>ECP</b>	: Eozinofilik katyonik protein
<b>ED</b>	: Enürezis Diurna
<b>ELISA</b>	: Enzyme- linked immunosorbent assay
<b>EN</b>	: Enürezis Nokturna
<b>GA</b>	: Güven Aralığı
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte-macrophage colony- stimulating factor
<b>ICCS</b>	: International Children's Continence Society (Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği)
<b>ICD-10</b>	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IFN – <math>\gamma</math></b>	: Interferon gamma
<b>IG E</b>	: Immunglobulin E
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>ISAAC</b>	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması)
<b>İS</b>	: İnterstisyel sistit
<b>LT</b>	: Leukotriene
<b>MAR</b>	: Mevsimsel Alerjik Rinit

<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>MNE</b>	: Monosemptomatik noktural enürezis
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NIAID</b>	: National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>OR</b>	: Odds Ratio
<b>PEN</b>	: Primer enürezis nokturna
<b>PNE</b>	: Polisemptomatik noktural enürezis
<b>RAST</b>	: Radyoallergosorbent
<b>SEN</b>	: Sekonder enürezis nokturna
<b>sIgE</b>	: Spesifik Immunglobulin E
<b>Th1</b>	: T helper 1
<b>Th2</b>	: T helper 2
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>ÜSYE</b>	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

# 1. ÖZET

Dr. Suzan Yılmaz Durmuş. **Çocukluk Yaş Grubunda Primer Enürezis Nokturna İle Alerjik Hastalıkların Birlikteliği. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İZMİR 2016**

Çocukluk çağında alerjik hastalıklardan sonra, en sık görülen kronik hastalık enürezis olup, çocuklarda ciddi psikososyal sorunlara yol açabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda enürezisin; alerjik hastalıklar ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Polikliniği ve Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran enüretik çocuklarda, primer enürezis nokturna ile alerjik hastalıkların ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, olgu grubu olarak Kasım 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında hastaneye gece işeme şikâyetiyle başvuran yedi yaşından büyük 50 çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak çeşitli nedenlerle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran enürezis şikâyeti olmayan benzer yaş grubundaki 50 çocuk alınmıştır. Çalışmaya katılan çocukların velilerine, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) sorularını içeren, ayrıca gıda alerjisi ve ailede enürezis varlığını sorgulayan bir anket formu dağıtılmış ve 100 anket bu çalışmaya dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Veriler ki-kare analizi ile test edilmiş ve  $p<0.05$  değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya katılan 100 çocuğun %52'si erkek, %48'i kız olup, yaş ortalaması  $10.8 \pm 2.8$  yıl olarak saptandı. Enürezisli olguların %34'üne alerjik hastalıkların eşlik ettiği saptandı. Kontrol grubunda ise alerjik hastalık yüzdesi % 12 olarak bulundu ( $p<0.01$ ). Çalışma grubunda enürezis ve atopi açısından aile öyküsü daha yüksek oranda (sırasıyla %40 ve %26) kontrol grubunda ise daha düşük oranda (sırasıyla %2 ve %6) tespit edildi ( $p<0.01$ ).

Sonuç olarak; çalışmamızda alerjik hastalıkların, enürezis nokturnalı olgularda, enürezisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görüldüğü bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** primer enürezis nokturna, etiyoloji, alerjik hastalıklar, atopi, çocukluk çağı

## 2. ABSTRACT

Dr. Suzan Yilmaz Durmus. **Relationship between primary nocturnal enuresis and allergic diseases in childhood. Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Izmir 2016**

Enuresis is secondly most seen chronic disease after allergic diseases in childhood and may cause serious psychologic problems in children. Some recent studies showed that enuresis may be related to allergies.

Our aim was to assess the association between primary enuresis nocturna and allergic diseases in enuretic children who were referred to the Pediatric Department of Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine and the Pediatric Nephrology Department of Tepecik Training and Research Hospital of Ministry of Health.

Study group was consisted of fifty children older than 7 years who were referred to the hospital with nocturnal enuresis between November 2015 – June 2016. Fifty children who were referred to the out-patient clinics of the same department without enuresis were included as the control group.

A questionnaire form including International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) and a form of questioning food allergy and other family members' enuresis history was referred to parents of children, and 100 questionnaire included to this study. For statistical analysis, SPSS for Windows 15.0 software is used. Data were tested with chi-square and p values of <0.05 were accepted as a significant.

Of the 100 children in the study, 52% were boys, 48% were girls and mean age of study group was found as a  $10.8 \pm 2.8$  years. Allergic diseases were seen in 34% of enuretic cases and 12% of non-enuretic cases ( $p < 0.01$ ).

The family history of enuresis and atopy ratio was higher in the study group (respectively 40% and 26%) than the control group (respectively 2% and 6%).

Consequently, in our study it was shown that allergic diseases statistically more frequently seen in enuretic cases than non-enuretic ones.

**Keywords:** primary enuresis nocturna, etiology, allergic diseases, atopy, childhood

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Enürezis, Yunan kökenli bir kelime olup işemek anlamındaki Enourein'den gelmektedir. İdrarın istemsiz boşalması olarak tanımlanmıştır. Sözcüğün kökeninde patolojik bir anlam olmayıp tıbbi literatürde sadece idrar kaçırmayı tanımlamak için kullanılmaktadır (1). Bilimsel olarak ise Enürezis Nokturna (EN) Amerikan Psikiyatri Topluluğu tarafından hazırlanan "Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu"ndaki (DSM-IV) son tanı ölçütlerine göre; "beş yaşından büyük çocukların uyku sırasında tekrarlayıcı nitelikte idrar kaçırmayı bu davranışın en az haftada iki kez ortaya çıkması ya da önemli işlevsellik alanlarında (örneğin okulda) bozulmaya yol açması ve durumun medikal bir hastalığın (örneğin diabetes insipidus ya da konvülsiyon bozukluğu) fizyopatolojik etkilerine bağlı olmaması" olarak tanımlanır. Diğer bir tanı sistemi International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) bu sınır dört yaş olarak belirlenmiştir (2).

Doğumdan itibaren idrar kontrolünün hiç sağlanamamasına primer enürezis, idrar kontrolü başladıktan ve en az 6 ay kuru kaldıktan sonra tekrar enürezisin ortaya çıkmasına ise sekonder enürezis denir. Gece uykuda idrar kaçırmaya EN, gündüz uyanık iken idrar kaçırmaya enürezis diurna (ED), hem gece hem de gündüz idrar kaçırmaya enürezis kontinua olarak tanımlanır (3). Gece altını ıslatmanın yanı sıra, gündüz de sıkışma, sık idrar yapma ve idrar kaçırmaya gibi aşırı aktif mesane semptomları varsa polisemptomatik noktural enürezis (PNE), sadece geceleri altını ıslatma monosemptomatik noktural enürezis (MNE) olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde pek çok faktör üzerinde durulmakla birlikte Primer Enürezis Nokturna'nın (PEN) etiyolojisi ve fizyopatolojisi çok net değildir. Bazı mekanizmalar öne sürülmekle beraber hiçbiri yalnız başına açıklamaya yetmemektedir. Etiyoloji açısından üzerinde durulan nokta nadiren ürolojik ve/veya nörolojik hastalığın belirtisi olmasıdır. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla suçlanan faktörler; merkezi sinir sistemi matürasyonunda gecikme, cinsiyet, uyku bozuklukları, sosyoekonomik seviye, alerji ve aile hikâyesidir (4, 5, 6). Psikososyal açıdan uygunsuz koşullarda yaşayanlarda daha sık görülmektedir.

Demografik özellikler olarak enürezisli çocukların %60'ı erkek, %40'ı kızdır. (6,7). Enürezisin erkek cinsiyette daha sık görüldüğü yaygın olarak kabul görmeye birlikte bu durumu desteklemeyen epidemiyolojik çalışmalar vardır, ülkemizde de

İstanbul'da yapılan ilçeleri de kapsayan geniş bir çalışmada cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır (5,8).

Epidemiyolojide genetik yatkınlık önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunu ebeveynlerden biri yaşamışsa çocuklarda görülme olasılığı %45, her ikisi de yaşamışsa risk oranı %75'e yükselmektedir. Enürezis, monozigot ikiz erkeklerde %70, kızlarda %65 oranı ile benzerlik gösterirken; dizigot ikizlerde aynı oran erkeklerde %31, kızlarda %44' dür (8).

Önceki çalışmalarda, uyku bozukluğu, obstruktif uyku apne sendromu (OUAS), yiyecek alerjisi ve atopinin, enürezis ve diğer üriner sistem hastalıkları ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (9,10).

Rawashdeh ve arkadaşları tarafından 7-16 yaş arası 298 enüretik çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada; astım öyküsünün ( $p<0,05$ ) ve kanıtlanmış alerji öyküsünün ( $p<0,05$ ) kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha sık görüldüğü saptanmıştır (11). Zaleski ve arkadaşları, gıda alerjisine bağlı olarak salınan kimyasal mediatörlerin mesane düz kasında hiperaktiviteye sebep olduğunu ve fonksiyonel mesane kapasitesinde azalma meydana getirdiğini göstermişlerdir. Bu sorunların, diyetteki alerjen ortadan kaldırıldığında düzeldiği gözlenmiştir (11).

Literatürde enürezis ile yiyecek alerjisi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olmasına rağmen enürezis ile astım ve alerji ilişkisini gösteren çalışmalar daha azdır. Bu çalışmada; primer enürezis nokturna ile astım, alerjik rinit, egzama ve gıda alerjisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Alerjik Hastalılarda Tarihçe, Tanım, Epidemiyoloji**

#### **Tarihçe**

Literatürdeki en eski astım tanımlaması, Aretaeus tarafından "koşunca, egzersiz yapınca solunum zorlaşır, ortopne hastalığı astımdır ve hasta oturunca rahatlar" şeklinde yapılmıştır (12). Orta çağda Razi (865-932) "baharda gül kokularının yayılmasıyla nezle oluşur" şeklinde mevsimsel alerjik riniti (MAR)

tanımlamıştır. Çocukların otlarla atağa girdiğini gözlemleyen Charles Harrison Blacley (1820-1900) 1873'de MAR'ın en önemli nedeninin polen olduğunu bildirmiştir. Değişik polenleri cildine sürerek belki de bilinen ilk alerji testini yapmıştır (13). Tarihte besin alerjisini ilk tanımlayan ise Hippocrates'dır. Bazı insanların süt, peynir gibi gıdaları yedikleri zaman cilt yakınmaları ve astım benzeri solunum yakınmaları olduğunu, bazılarına ise bir şey olmadığını söyleyerek süte duyarlı hastaları tanımlamıştır (14). 1967'de Immunglobulin E (IgE)'nin bulunması alerjik yanıtın araştırılmasında önemli bir başlangıç olmuştur (15). Samuel James Meltzer (1851-1948) anaflaksinin astımın bir benzeri olabileceğini söylemiş, astım, MAR ve bazı deri hastalıklarının nedeninin alerji olduğunu belirtmiştir (16).

## **Tanımlar**

Alerji, en basit ifadeyle “insanların çoğunluğu için zararlı olmayan bir maddenin bazı kişilerde oluşturduğu olumsuz bir reaksiyon” olarak tanımlanabilir. Alerjen terimi, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde IgE cevabını tetikleyen antijen için kullanılır. Alerjik hastalıklar aynı alerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda IgE aracılıklı immün yanıt ile bir veya daha fazla organda ortaya çıkan hastalıklardır (17, 18).

Alerji ve atopi terimleri sıklıkla birbirine yakın anlamlarda olup birbirinin yerine kullanılmaktadırlar. Alerji terimi ilk kez 1906 yılında Von Pirquet tarafından kullanılmış ve çevresel antijenler karşısında değişiklik gösteren hastalar kastedilmiştir (19). Günümüzde alerji, çeşitli alerjenlere karşı artmış immün aracılıklı cevap olarak tanımlanmaktadır. Atopi teriminin kökeni “yerinde olmayan” anlamına gelen ‘atopos’ kelimesine dayanmaktadır. Atopi, alerjen maruziyetine cevap olarak IgE yapısında antikorlar oluşturmaya genetik olarak yatkınlık şeklinde tanımlanmaktadır. Bireyde atopinin varlığının serumda yüksek düzeylerde spesifik IgE veya deri testlerindeki pozitif cevap ile kanıtlanması gerekmektedir (17,18).

Alerjik hastalıkların gelişiminde çok sayıda çevresel faktör ile karmaşık bir gen grubunun karşılıklı etkileşimi rol almakta ve başta astım bronşiale, alerjik rinit ve atopik dermatit olmak üzere atopik hastalıklar gelişmektedir. Çocukluk çağındaki alerjik hastalıklar Tablo-1' de gösterilmektedir.

**TABLO 1. Çocukluk Çağındaki Alerjik Hastalıklar**

Astım
Alerjik Rinit
Atopik Dermatit
Besin Alerjileri
Anaflaksi
Ürtiker ve Anjioödem
İlaç Alerjileri
Venom Alerjileri

## **Epidemiyoloji**

Epidemiyolojik çalışmalar, astımın en sık rastlanan kronik hastalıklar arasında yer aldığını göstermiştir. Astımın, herkes tarafından kabul edilen tek bir tanımının olmamasından dolayı gerçek prevalansının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Prevalans, ekonomik açıdan gelişmiş, ılıman iklimli ülkelerde yüksek, kırsal kesimde, ekonomik açıdan geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir. Sosyoekonomik refahın artmasıyla bu oranın arttığı görülmektedir (20-22).

Astım prevalansının tüm dünyada, özellikle son 20-30 yıl içinde önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (20-22). Elli altı ülke ve 156 merkezde gerçekleştirilen Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması'nda (ISAAC), çocuklarda astım prevalansı %1,6-36,8 arasında bulunmuştur (23). En yüksek oranlar İngiltere, Avustralya, yeni Zelanda ve İrlanda'da, en düşük oranlar ise Doğu Avrupa, Uzak Doğu ve Orta Asya ülkelerinde bildirilmiştir. Alerjik rinit prevalansları %1.4 ile %39.7 arasında bulunmuş ve merkezler arasında otuz kat fark tespit edilmiştir. En yüksek prevalansın olduğu bölgeler tam olarak belirlenememekle beraber en düşük prevalans izlenen merkezlerin astım prevalansında da düşük olduğu belirlenmiştir. Atopik dermatit prevalansı %0.3 ile %20.5 arasında olup, merkezler arası fark atmış kattan fazladır. Atopik dermatit için yüksek prevalans izlenen bölgeler dünyada değişik coğrafyalara dağılmıştır. Atopik dermatit prevalansının düşük olduğu bölgelerde astım prevalansının da düşük olduğu saptanmıştır (23). ISAAC



çalışmasında ülkemizde 6-12 yaş arası okul çocuklarında astım prevalansının, 1995'de %9,8'iken, 2004'de %17,8 düzeylerine ulaştığı saptanmıştır (24).

Astımın epidemiyolojik tanısında en sık kullanılan yöntem anket uygulaması olmuştur. Dünyada astım prevalansı ile ilgili ISAAC çalışmasıyla önemli veriler elde edilmiştir. ISAAC anket (Tablo 2) Faz 1 çalışmaları; dünyada birçok ülkeden elde edilen prevalansların karşılaştırılmasını mümkün kılmıştır. Faz 2 'de muhtemel etiyolojik faktörlerin üzerinde durulmuştur. ISAAC çalışmasından elde edinilen en önemli veri, astımın tüm dünyada giderek artmakta olduğu ve bu artışın gelişmiş ülkelerde geri kalmış ülkelere göre daha fazla olduğudur. Aynı zamanda astımla beraber alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker gibi diğer alerjik hastalıkların prevalansları da artış göstermektedir (23). Ülkemizde ISAAC protokolü ile yapılan en geniş ve çok merkezli çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması, Türктаş ve arkadaşları tarafından 1996 yılında, 27 ilin kent ve kırsal kesimlerinde, 0-17 yaş aralığındaki 46813 çocukta yapılmıştır (25). Bu çalışmada astım prevalansı %14.7 olarak bulunmuştur. Ankara'da 1999-2000 yılında 3041 ilkokul öğrencisinde ISAAC protokolü kullanılarak yapılan çalışmada astım prevalansı %6.9, atopi sıklığı %20.6 olarak bulunmuştur (26). İstanbul'da 1996-97 yılında ISAAC protokolü kullanılarak 6-15 yaş arasında 2276 çocukta yapılan çalışmada astım prevalansı %4, yaşam boyu wheezing prevalansı %13.7 ve alerjik rinit prevalansı %17.6 bulunmuştur (27). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda yapılan iki çalışmada wheezing'in yaşam boyu prevalansının %15.1'den %25.3'e, astım prevalansının %9.8'den %17.8'e yükseldiği görülmüştür (28).

**Tablo 2.** ISAAC Araştırma Fazları

ISAAC fazları	
Faz 1	Tanımlanan popülasyonda astım ve alerjik hastalıkların prevalansını ve ciddiyetini değerlendirmek için planlanmıştır.
Faz 2	Faz 1'in bulgularına göre akla gelen muhtemel etyolojik faktörleri araştırmak için yapılmıştır.
Faz 3	Prevalansdaki değişimi değerlendirmek için faz 1'in tekrarı olarak 5 yıl veya daha uzun bir süre sonra yapılması planlanmıştır.
Faz 4	Düşük ve orta gelirli ülkelerin işbirlikçileri olarak geliştirilmesi ve ISAAC web kapsamının genişletilmesi amaçlanmıştır. Astım, egzama ve rinit izleminde yararlı olan yönetim planlarını içermektedir.

İzmir’de 1992-1993 yıllarında yapılan 6-13 yaşları arasında 3152 öğrencinin katıldığı çalışmada kümülatif astım prevalansı %4.9, alerjik rinit prevalansı %6.3, atopik dermatit prevalansı %13.6 bulunmuştur (29). 2006 yılında aynı bölgede 9-11 yaş grubunda 1098 çocukta yapılan çalışmada kümülatif astım prevalansı %15.9, alerjik rinit prevalansı %17 olarak saptanmıştır (30). 13 yıl içinde İzmir’de, çocukluk yaş grubunda, astım prevalansının 3 kattan fazla arttığı gösterilmiştir.

Son yıllarda özellikle sanayileşmiş bölgelerde çocukluk çağı astımı ve alerjik hastalıklarda önemli bir boyutta artış söz konusudur (31). Batı toplumlarındaki bu belirgin artışın sadece genetik faktörler ya da tanı olanaklarındaki iyileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı, çevresel faktörlerin, özellikle batılılaşmış yaşam biçiminin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (32). Astım ve diğer alerjik hastalıklardaki prevalans artışının nedeni ile ilgili olarak en etkileyici açıklama ilk kez 1989 yılında David Strachan tarafından yapılmıştır (33). Strachan'a göre, ‘Son yüzyıl süresince aile yapısının küçülmesi, ev içi konforundaki iyileşme, kişisel temizlik standartlarında yükselme ile birlikte ailedeki genç bireyler arasında çapraz enfeksiyon görülme sıklığı azalmıştır. Bu durum, atopik hastalıkların yaygınlaşmasına neden olabilir. “Hijyen hipotezi” olarak adlandırılan bu açıklama, 17414 İngiliz çocuk ile yapılan bir çalışmada evdeki çocuk sayısı ile saman nezlesi arasında negatif korelasyonun gösterilmesinden sonra gündeme gelmiştir (33). Yine çocukların evde daha büyük çocuklar veya günlük yaşamda başka çocuklarla karşılaşmasının, astım gelişimi ve ileride sık ‘wheezing’ ataklarının ortaya çıkmasından koruduğunu bildiren bir makale “Günlük bakım, kardeşler ve astım: lütfen çocuklarımin yüzüne hapşırın” başlığı ile dikkati çekmektedir (34). Bağışıklık yanıtının gelişmesinde endotoksinlerin rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada, modern aşılarda, aşırı hijyenik koşullarda yaşama ve mikrop korkusunun, bağışıklık sistemini gereksinim duyduğu ajanlardan mahrum bıraktığı ileri sürülmektedir (35).

## **4.2. Alerjik Hastalıklarda Etiyoloji**

### **4.2.1. Perinatal Risk Faktörleri**

Normalde kord kanı IgE miktarı çok düşük miktarda iken bazı yenidoğanlarda bu oran yüksek olarak saptanmıştır, bu da intrauterin olarak sensitizasyonun varlığını göstermektedir. Bu yenidoğanlar, çocukluk döneminde

alerjik hastalık geliştirmeye eğilimlidir (36,37). Alerjik hastalık gelişimi açısından maternal ya da paternal atopik hastalık öykülerinden hangisinin daha büyük rolü olduğu konusunda çelişkili görüşler vardır(37,38). Anneleri atopik olan çocuklarla babaları atopik olan çocuklar karşılaştırıldığında, anneleri atopik olanlarda daha fazla alerjik hastalık geliştiği görülmüştür (39).

#### **4.2.2. Genetik Faktörler**

Alerjik hastalıkların bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Çevresel alerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentez edilmesi anlamına gelen atopinin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin önemli rolü vardır. Atopide kalıtım biçiminin multifaktöryel, poligenik olduğu kabul edilmektedir.

Kromozom 5q31 bölgesi alerjik hastalıkların patogenezi ile ilişkili birkaç gen kümesi içerir. Bunlar arasında Th-2 sitokinlerini (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve GMCSF) kodlayan genler bulunur. IgE regülasyonundan sorumlu olan IL-4 bu genler tarafından kodlanmaktadır (40). Kromozom 6 üzerinde insan lökosit antijen (HLA) kompleksini kodlayan, özgül antijenlere karşı gelişen immün cevabın özgülülüğünü ve yoğunluğunu düzenleyen genler bulunmaktadır. Aynı zamanda antijen tanınması ve sunumu ile ilişkili genler de bu kromozom üzerindedir. HLA class II molekülleri antijeni bağlamada, lenfositlere sunmada ve farklı spektrumda immün yanıtların ortaya çıkmasında rol oynar (40). Kromozom 11 q13 bölgesi, bazofil ve mast hücrelerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörünü kodlamaktadır. Spesifik IgE'nin bu reseptörlere bağlanmasıyla mast hücre ve bazofiller degranüle olarak alerjik semptomların ortaya çıkmasından sorumlu olan histamin, lökotrien gibi mediyatörler açığa çıkar (40).

Bu kromozomlarda oluşan bir defekt ile doğan bir bebekte, atopik genotip ile prenatal veya postnatal dönemde karşılaştığı çevresel faktörlerin de etkisiyle, alerjik hastalıklar gelişebilmektedir.

#### **4.2.3. Çevresel Risk Faktörleri**

Atopik hastalıkların oluşumunda çevresel faktörlerin etkisinin büyük olduğuna dair pek çok kanıt vardır. Monozigot ikiz çalışmalarında her ikisinde birlikte astım ve alerji görölme oranı %20-60 arasında bulunmuştur. Bu alışmalar bize

hastalık oluşturmaya genetik olarak yatkın bireylerde hastalık gelişimi için mutlaka çevresel faktörlerin etkisinin olması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca uluslararası pek çok çalışmada astım ve alerjik hastalıkların coğrafi çeşitlilik göstermesi alerjik hastalıkların gelişimdeki çevresel faktörlerin önemini göstermektedir (41).

Astım ve atopi dünyanın özellikle ekonomik olarak gelişmiş ülkelerinde daha sık görülmektedir. Bu ülkelerde genetik olarak benzer bireyler arasında yapılan çalışmalarda kırsal ve kentsel bölgelerdeki hastalık prevalansının farklı olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar aradaki farkın kentsel bölgelerde hava kirliliğinin fazla olmasına bağlı olabileceğini belirtmektedir. Trafiğin yoğun olduğu bölgelerde egzoz gazları ile temasın fazla olması nedeniyle var olan alerjik hastalıkların alevlenme gösterdiği bilinirken, atopi ve alerjik hastalık oluşturup oluşturmayacağı net bilinmemektedir (41,42). Egzoz gazlarının yüzeylerinde çim poleni alerjenlerini tuttuğu, kendileri ile birlikte alerjenleri de akciğerlere taşıyarak birikimine neden olduğu (43), ayrıca bu parçaların eozinofillerin nazal epitelyum hücre adezyonunu artırarak eozinofil degranülasyonu yaptığı ve nazal IgE yapımını indüklediği düşünülmektedir (42).

Çocuklar zamanlarının çoğunu ev içinde geçirdiğinden ev içi hava kirliliği ve ev alerjenleri (ev tozu akarları, küf mantarları, hamam böceği gibi) çok önemlidir. Ev içi hava kirliliğinin en önemli nedeni sigaradır. Sigarayla alerjik sensitizasyon, astım ve diğer solunum yolu hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Pasif sigara içilmesi ile serum IgE düzeyi yükselir ve aeroalerjenlere karşı deri testi duyarlanması artar(44). Ayrıca ebeveynleri evde sigara içen çocuklarda, evde sigara içilmeyen çocuklara göre wheezing daha erken ortaya çıkmaktadır (42,44). Sigaranın alerjenlere sensitizasyonu arttırması ya havayoluna direk etkiyle ya da immün sistem üzerine yaptığı etkiyle oluşmaktadır. Pasif sigara içimi özellikle erken çocukluk döneminde alerjik hastalık gelişiminde en iyi aydınlatılmış risk faktörlerinden biridir. Ev içi hava kirliliği yaratan diğer önemli maddeler nitrik oksit, nitrojen oksit, karbon monoksit, sülfür dioksit, formaldehit ve endotoksinler gibi biyolojik ajanlardır (42). Bu maddeler yemek pişirmek veya ısınmak için kullanılan doğal gaz, odun ve kömürün yanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Alerjik duyarlılaşma için iyi yalıtım sağlanmış ancak iyi havalanmayan binalar önemli risk faktörü haline gelmiştir. Rutubet ve küf oluşumu olan evler atopik hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır (42).

#### **4.2.4. Alerjenlerle Karşılaşma**

Alerjenlerle karşılaşmanın ve karşılaşılan alerjen miktarının, çocukluk yaş grubunda atopi gelişmesinde çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (45,46). Erken bebeklik döneminde ev tozu akarlarından arındırılmış bir ortamda tutulan çocuklarda astım ve wheezing prevalansı daha düşük saptanmıştır (47).

#### **4.2.5. Beslenme**

Son yıllarda görülen astım ve atopi sıklığındaki artışın zenginleşen toplumlardaki diyet alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Anne sütü ile beslenmenin astım gelişimini önleyici rolü üzerinde çelişkili yayınlar vardır (48). Omega-3 poliansatüre yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkisi invitro olarak gösterilmiştir (49). Cochrane analizinde astımı olan kişilerin diyetlerini balık yağı ile desteklemeleri önerilmektedir (50,51). Antioksidanlardan fakir, omega-6'dan zengin ve yüksek tuzlu diyetin astım riskini arttırdığı düşünülmektedir (52).

### **4.3. Alerjik hastalıklar**

#### **4.3.1. Astım**

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositler başta olmak üzere çeşitli hücrelerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Yunanca "soluksuzluk" veya "ağzı açık solumak" sözlük anlamlarını taşır. Hava yollarının anatomik ve fonksiyonel özelliklerinin bilinmediği dönemlerde bu adlandırma yapılmıştır. Hippocrates, astımda hava giriş ve çıkışını engelleyen çeşitli maddelerden söz etmiş fakat astımda semptomlara neden olan temel fonksiyonel bozukluğun hava yollarının daralması olduğu yirminci yüzyılda solunum fizyolojisi biliminin gelişmesiyle anlaşılmıştır. Buna göre tanımı "hava yollarının kendiliğinden veya tedavi sonucunda değişebilen, yaygın daralmasıdır" şeklinde belirtilmiştir. Duyarlı kişilerdeki diffüz hava yolu obstrüksiyonu ve inflamasyon, ataklar şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi gibi bulgulara neden olmaktadır ve yakınmalar özellikle gece ve sabaha karşı ortaya çıkmaktadır. Havayolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup genellikle reverzibildir ve spontan olarak ya da tedavi ile düzelebilir. Ayrıca hava yollarındaki kronik inflamasyon, hava

yollarının değişik uyarılara karşı duyarlılığının artmasına, bir başka deyimle, bronş hiperreaktivitesine neden olmaktadır (53). Sonuç olarak bronşiyal astım 3 özelliği ile tanımlanır:

- 1- Kronik hava yolu inflamasyonu
- 2- Bronş hiperreaktivitesi
- 3- Diffüz, reverzibl hava yolu obstrüksiyonu

Astım, dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen ve sosyoekonomik yükü fazla olan ciddi bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağında, astım gelişimine etkili iki önemli risk faktörü vardır. Bunlardan biri aile hikayesi, diğeri ise çevresel alerjenlere karşı oluşturulan hipersensitivite reaksiyonudur. Ev içi alerjenlere karşı (ev tozu akarları, kedi, köpek, hamam böceği gibi) duyarlanma astım gelişiminde daha önemli iken, polenlerle sensitizasyonun astım gelişimine etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Alerjik bireylerin bazılarında bronş hiperreaktivitesi ve astım varken, eşit derecede alerjik bazı bireylerde hastalığın olmayışı alerjik hastalarda inflamasyonu arttıran ve tetiği çeken başka etkenlerin de olduğunu göstermektedir. Viral enfeksiyonlar, ozon ve pasif sigara içiciliği gibi faktörler bronş epitel cevabını indüklemektedir (54).

#### **4.3.1.1. Astım Patogenezi**

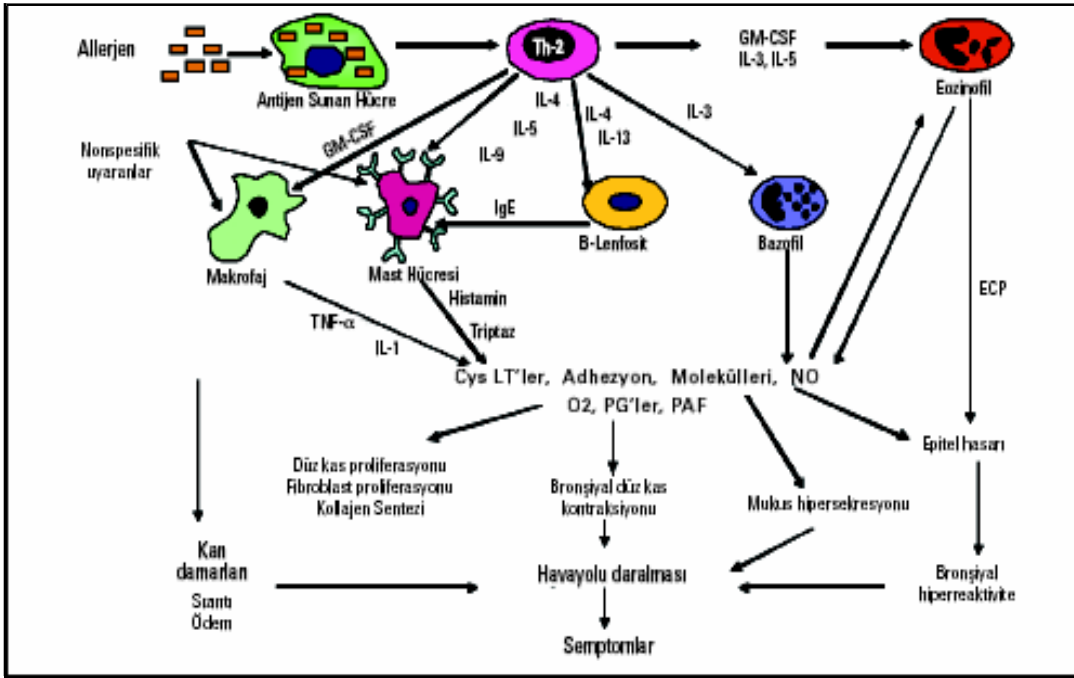
İmmün aracılı bir hastalık olan astımda genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bronş mukozasında eozinofillerden zengin kronik bir enflamasyon oluşmaktadır. Kronik hava yolu enflamasyonu; bronş duvarında epitel harabiyeti, vazodilatasyon, ödem, düz kas hipertrofisi, mukus hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve muköz bezlerde hipertrofi gibi yapısal değişiklere neden olmaktadır. Hasta ortaya çıkan semptomlardan, hastalığın temelini oluşturan enflamasyon, buna bağlı olarak meydana gelen yapısal değişiklikler, bronşiyal hiperreaktivite ve hava yolu obstrüksiyonu sorumludur. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda, havayolu enflamasyonunun havayolu çapı ile korele olmadığı ve astımlı çocuklarda havayolu enflamasyon derecesi ile hastalığın şiddetini gösteren klinik parametreler arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (55, 56, 57).

## A) Havayolu Enflamasyonu

İster atopik ister nonatopik nedenlerle olsun, astımda hastalığın temelinde yatan, hava yollarının kronik enflamasyonudur. Bronş mukozasının biyopsi incelemelerinde hafif astımlı, asemptomatik bireylerde bile; mukozalarda eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin oluşturduğu kronik bir enflamasyonun varlığı gösterilmiştir. İmmün yanıt, atopik astımda bilinen bir antijenle, atopik olmayan astımda çevresel ve henüz bilinmeyen nedenlerle gelişir. Her iki grupta da sonuçta eozinofil aktivasyonu ve eozinofilik enflamasyon söz konusudur (58, 59, 60, 61).

Hava yolu enflamasyonundan sorumlu tutulan immün yanıtın gelişmesinde ilk basamak, antijenin CD4+ (T helper) lenfositlere sunulmasıdır. İnhalasyon yolu ile alınan antijen, solunum yollarında epitel hücreleri arasında bol miktarda bulunan antijen sunan hücreler (dendritik hücreler) tarafından fagosite edilerek proteolitik olarak peptidlere parçalanır. Antijen parçacığı (epitop) dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC class II doku uyum antijeni aracılığı ile CD4+ lenfositlere sunulur. CD4+ lenfositlerin, T hücre reseptörleri ile sunulan antijeni algılayıp aktive olabilmeleri için ek uyarılara ihtiyaç vardır. Burada antijen sunan hücrelerden açığa çıkan IL-1 önemli rol oynar (59, 60, 61).

Antijenin CD4+ lenfositlere sunulması ile bu hücreler aktive olur ve farklı spektrumda sitokin üreten immün yanıtın gelişmesine neden olan iki ayrı alt gruba diferansiye olur. Bunlar Th1 ve Th2 lenfositlerdir. Th1 lenfositlerde IL-2, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\beta$ , Th2 lenfositlerde IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler sentez edilir. Alerjik enflamasyonda başrolü oynayan hücreler Th2 hücreleridir ve hava yolu enflamasyonunu yönlendirirler. IL-13, GM-CSF ve TNF $\alpha$  ise her iki T hücre alt grubunda da yapılır (57, 58, 60, 61, 62) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Astım patogenezi

Jones CA, Holt PG. Immunopathology of allergy and asthma in childhood. Am J Res Crit Care Med 2000; 162(2 Pt 2) : 36-39.

Kaynak: (60)

T lenfositlerin Th1 ve Th2 olarak diferansiye olmasında rol oynayan en önemli faktör mikro ortamdaki sitokin yoğunluğudur. Mast hücre kaynaklı IL-4'ün mikro ortamda artması Th2 yönünde farklılaşmaya, IL-12 ve IFN- $\gamma$ 'nın ortamda yoğun olarak bulunması ise Th1 yönünde farklılaşmaya neden olmaktadır. Ayrıca sunulan antijen ve antijen sunan hücrelerin özellikleri de, T lenfositlerin diferansiyasyonunda önemlidir. Sunulan antijen bir alerjen ise, antijen sunan hücrelerde CD80 yerine CD86 molekülünün ekspresyonu meydana gelir ve T lenfositler Th2 olarak diferansiye olur ve bu durum atopiyle sonuçlanır. Karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise, bu diferansiyasyon Th1 yönünde olmakta, ortaya çıkan immün yanıt gecikmiş tip (hücre sel) hipersensitivite şeklinde meydana gelmektedir (60, 61, 62).

Eğer immün cevap Th2 yönünde olursa, Th2 hücrelerinde sentezlenen sitokinler (IL-4, IL-13) B lenfositlerde IgE sentezini başlatır. Antijene spesifik IgE molekülleri mast hücre yüzeyine bağlanır. Duyarlanmış olan bu kişilerin alerjen ile tekrar karşılaşması mast hücre degranülasyonuna neden olur. Mast hücrelerinde



sentezlenip sitoplazmik granüllerde depolanan histamin, triptaz gibi mediatörler hücre dışına çıkarken, IgE uyarısı ile lökotrienler (LTC4, LTD4 ve LTE4) ve prostaglandinler gibi yeni mediatörler sentez edilir. Atopik bireylerde serum total ve spesifik IgE düzeyleri yükselmiştir. Mast hücre kaynaklı mediatörler bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, mukus sekresyonu ve bronkospazma neden olarak hava yollarının diffüz olarak daralmasına neden olurlar. Alerjen ile karşılaştıktan sonra, 3-5 dakika içinde öksürük, nefes darlığı ve hışıltı ile ortaya çıkan, 2-3 saat içerisinde spontan ya da tedavi ile düzelen bu klinik tabloya “*erken alerjik reaksiyon*” denir. Bunu takiben 4-6 saat sonra ortaya çıkan ve 14-48 saat devam edebilen, özellikle enflamasyonun artması sonucu oluşan ikincil bir reaksiyon gözlenir, buna da “*geç faz alerjik reaksiyon*” denir (61, 62,63).

Özetle; astımlı hastalarda mast hücre kaynaklı mediatörler, mukozada oluşan mukus hipersekresyonu, vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, ödem ve bronkokonstrüksiyon ile karakterize akut değişikliklerden sorumludur. Eozinofiller ve lenfositler ise enflamasyonun kronikleşmesinde rol oynar. Enflamatuvar hücrelerden açığa çıkan mediatörler ve büyüme faktörleri, subepitelyal fibrozis, bronş düz kasında hipertrofi, revaskülarizasyon ve müköz salgı bezi hipertrofisi gibi kalıcı değişikliklere neden olurlar, buna da “*remodeling*” denir (58, 64).

## **B) Bronşial Hiperreaktivite**

Hava yolları değişik uyarılara yanıt olarak çap değiştirebilen esnek yapılardır. Sağlıklı kişilerde çeşitli uyarılar karşısında hava yollarının çapını değiştirebilme yeteneğine “*bronşial reaktivite*” denir. Hava yollarının normal kişilerde değişikliğe yol açmayan yada çok az değişikliğe yol açan histamin ve metakolin gibi farmakolojik stimullara ya da egzersiz, soğuk hava gibi nonfarmakolojik stimullara karşı artmış duyarlılığının yani hava yolu hassasiyetinin saptanmasına “*bronşial hiperreaktivite*” (BHR) denir (65,66,67). BHR'nin varlığı kısmi havayolu obstrüksiyonunu gösterir. BHR, astımın patognomonik bulgusudur.

Bronşial astımda artmış hava yolu duyarlılığının temel nedeni hava yollarının kronik enflamasyonudur. Bronş duvarında oluşan yapısal değişiklikler

bronş lümeninin daralmasına neden olmaktadır. Çapı azalmış ve direnci artmış hava yolu, normal genişlikteki hava yollarına göre çok daha kolay daralmakta, yani duyarlılığı artmaktadır. BHR'nin oluşumu, enflamasyon sonucu bronşial epitelde dökülme, bronş yüzeyinde submukozal serbest sinir uçlarının açıkta kalması, bronkodilatatör nitrik oksit (NO) sekresyonunda azalma, bronkospazm yapan nötral endopeptidlerde rölatif artışla açıklanabilir (65, 66, 68, 69).

#### 4.3.1.2. Astıma Eşlik Edebilen Diğer Alerjik Hastalıklar

Atopik dermatit (egzema) (AD), alerjik rinit (AR), alerjik rinokonjonktivit (ARC)'li hastalarda astım görülme sıklığının anlamlı derecede arttığı bilinmektedir. Nazal alerji ve astım sıklıkla bir arada bulunmaktadır. AR'li hastaların %20-50'sinde astım, astımlı hastaların %80'inde alerjik nazal semptomlar görülebilir. Bazı çalışmalarda alerjik ve non-AR'li hastaların kontrol grubuna göre, 8-12 kat fazla oranda astım riski taşıdıkları gösterilmiştir (70, 71, 72).

Yapılan çalışmalarda respiratuvar sistemdeki alerjik enflamasyonun, sistemik dolaşımda eozinofillerin toplanmasına yol açtığı ve ardından respiratuvar sistemin lokal alerji bölgesi dışındaki bölgelerde mukozal enflamasyonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (71). Bir çalışmada AR, astım ve sağlam çocuklardan alınan bronşial biyopsi örneklerinde mukozal eozinofil sayıları değerlendirilmiş ve en yüksek sayı astımlı hastalarda (Astım>AR>Sağlam çocuk) bulunmuştur. Astım ve alerjik rinitli hastaların bronşial biopsi örneklerinde subepitelyal fibrozisin (tip 1, 3, fibronektin) normal kontrol grubuna göre daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Bu sınırlı bilgilerle birlikte AR'li hastalarda, astımın klinik bulguları olmadan alt hava yolunda remodeling saptanması, bu hastalarda kronik alt hava yolu enflamasyonu olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle alt ve üst hava yollarının immunopatolojik olarak *tek havayolu* olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (71).

Alerjik hastalıklar genellikle "alerjik yürüyüş" olarak tanımlanan kronolojik bir süreç içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların hepsi bir arada olabileceği gibi, bazen ardışık bir sırayı da takip edebilirler. Buna göre yaşamın ilk yılında besin alerjileri ve bununla ilişkili olarak AD ve cilt alerjileri, daha sonraki 4–5 yıllık süreçte ise astım görülmektedir. Astım sıklığı 6–8 yaşlar arasında azalma gösterirken bu yaşlardan itibaren AR prevalansı artmaktadır (73).

### 4.3.2. Alerjik Rinit

Rinit, enfeksiyöz, alerjik veya diğer nedenlerle burun mukozasında ortaya çıkan inflamasyon olarak tanımlanmaktadır (74). Alerjik rinitin tıbbi tanımı literatürde ilk kez 1818 yılında Bostock tarafından yapılmıştır. Bostock bunu önceleri mevsimsel burun akıntısı, daha sonrada saman nezlesi olarak tanımlamıştır. 1830 yılında Elliotson otların çiçek açtığı zamanda alerjik kişilerin şikayetlerinin arttığını, daha sonra da azaldığını saptamış ve bunun nedeninin polen olduğunu saptamıştır (75, 76).

Alerjik rinit, duyarlı olunan antijenle karşılaşma sonucu burunda tıkanıklık, kaşıntı, akıntı (rinore), kızarıklık, hapşırma ve geniz akıntısı yakınmalarından biri veya birkaçı ile ortaya çıkan, burun mukozasının IgE aracılığı ile gelişen, eozinofilik enflamasyonla seyreden bir rinit çeşididir (77).

Alerjik rinit belirtileri, alerjen ile karşılaşma sıklığına ve yoğunluğuna, kişinin duyarlılık derecesine göre değişiklik göstermektedir. AR'in en sık görülen belirtileri burun tıkanıklığı, berrak sulu burun akıntısı, hapşırma ve burunda, damakta ve/veya boğazda kaşıntıdır. Klinik tanım için, bu belirtilerin günler boyunca tekrarlaması ve günde en az 1 saat sürmesi gereklidir. Rinit tanısı koyabilmek için bu belirtilerin akut üst solunum yolu enfeksiyonu ile beraber olmaması koşulu vardır (74). AR'li hastaların çoğunda belirtiler gündüz daha şiddetlidir (78, 79). Burun tıkanıklığı hissi iki taraflı olabilmekte veya her iki tarafta sırayla değişiklik gösterebilmektedir. Nazal konjesyon tat ve koku duyusunu etkileyerek zamanla bu duyuların kaybına yol açabilmektedir (79,80). Sık burun çekme ve ağız solunumuna bağlı boğaz ağrısı, nazal konuşma ve horlama gibi bulgular görülebilmektedir. Ağır burun tıkanıklığı, hırıltılı solunum ve obstrüktif uyku apnesi ataklarına neden olabilmekte, bunun sonucunda, uyku bozukluğu, gün içinde yorgunluk, irritabilite, halsizlik, isteksizlik ve depresyon gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilmektedir. AR'li hastaların bilişsel ve fiziksel fonksiyonları olumsuz etkilenebilir. Okul performansında bozulma ve okul günü kaybı olabilir. Burun tıkanıklığı oluştuğunda paranazal sinüslerin ve orta kulağın havalanması etkilenecek baş ağrısı, işitmede azalma, kulaklarda tıkanıklık ve dolgunluk hissi ortaya çıkabilir. Özellikle çocuklarda hapşırma ve sürekli burun ovuşturma nedeni ile tekrarlayıcı burun kanaması gelişebilir. Süreğen postnazal akıntı, kuru öksürüğe ve boğaz temizleme ihtiyacına yol açar (81).

Alerjik rinit, hayatı tehdit etmeyen fakat neden olduğu hastalık hali ile kişinin yaşam kalitesini azaltan, sosyal hayatı, okul başarısını ve iş üretkenliğini olumsuz yönde etkileyen ve dünya genelinde oldukça yaygın bir sağlık sorunudur (78, 82). AR, olguların % 80'inde 20 yaşından önce gelişir. Kırk beş yaşından sonra nadiren ortaya çıkar (83). Son 20 yılda AR yaygınlığında artış gözlenmiştir. AR, insanların doktora başvuru nedeni olan hastalıkların başında yer almaktadır.

Rinitler genel olarak alerjik (IgE - aracılı) ve alerjik olmayan (IgE - aracılı olmayan) rinit şeklinde sınıflandırılmaktadır. AR, burun mukozasında alerjen ve IgE antikoru aracılığı ile ortaya çıkan tip I hipersensitivite reaksiyonudur. Hastalık eozinofilik inflamasyon ile birlikte görülür (74). Rinitli hastaların yaklaşık yarısında neden alerjidir. Alerjik olmayan rinitli hastalarda toplumda sık rastlanan alerjenlere karşı IgE antikoru bulunmamaktadır (74).

#### **4.3.3. Atopik Dermatit**

Atopik dermatit (AD) çoğunlukla başka alerjik hastalıklarla da ilişkili olan, çok kaşıntılı ve kronik seyirli inflamatuvar deri hastalığıdır. AD'li hastaların 2/3'ünde besinsel ve solunumsal alerjenlerle yapılan deri testleri pozitif olarak bulunmuştur. Bununla birlikte atopik dermatit, bazen IgE aktivasyonu bulguları olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir. Patogeneizde rol oynayan bu karmaşık multifaktoriyel ilişkiler ağının gizemi bugün için hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (23).

Atopik dermatit tipik olarak yaşamın ilk aylarında belirtilerini göstermeye başlar ve erkeklerde kızlara göre iki misli daha fazladır. Tüm atopik dermatitlerin % 81'inin 1 yaşından, %91'inin 2 yaşından ve % 96'sının da 3 yaşından önce başladığı bilinmektedir. Olguların yaklaşık %22'sinin hafif, % 44'ünün orta ve % 33'ünün ise ağır olgular olduğu bildirilmektedir. Atopik dermatit, hafif olguların sıklıkla gözden kaçması nedeniyle sıklığını tam olarak tahmin etmenin güç olduğu bir hastalıktır.

Atopik dermatit sıklığı ülkelere ya da yörelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin Yeni Zelanda, İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkelerindeki küçük çocuklarda AD sıklığı %12-20 arasında değişmektedir (23). Bölgesel farklılıklar ve yaş dikkate alınmaksızın genel olarak tüm popülasyonda AD % 0.5-1 arasında görülmektedir. Ancak yaşla birlikte diğer alerjik hastalıkların çoğunda olduğu gibi AD prevalansında da azalma olmaktadır. Ülkemizde atopik dermatit sıklığı ile ilgili çok sağlıklı veriler

olmamakla birlikte, yapılan değişik çalışmalarda %2-7 arasında değişen oranlar saptanmıştır (73).

Atopik dermatitin cilt lezyonlarında çok şiddetli bir kaşıntı, eritematöz papüller, seröz eksüdalı abrazyonlar ön plandayken, kronikleşmiş lezyonlarda noneritematöz deri plakları ve deri izgilenmelerinde belirginleşme mevcuttur. Tanı konulması için özel bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. En sık kullanılan tanı kriterleri Hanifin ve Rajka tarafından konulan kriterlerdir. Tablo-3'te "Hanifin- Rajka" tanı kriterleri gösterilmiştir (84).

Atopik dermatitin şiddeti, etkilenen bölgelerin büyüklüğü, kaşıntının derecesi ve derinin genel görünümü ile derecelendirilmektedir. AD tipik olarak bebeklik döneminde başlamaktadır. Bebeklikte, AD genellikle akutur. Yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzeylelerini tutmaktadır. Daha büyük çocuklarda ekstremitelerin fleksural katlantılarına lokalize kronik AD gelişir. İnfant ve ocuklarda, AD gelişiminde besin alerjileri önemli yer tutar. Atopik dermatitli bir çocukta olası besin alerjileri için besinlere karşı deri testi mutlaka yapılmalıdır. AD genellikle küçük çocuklarda daha şiddetli olup sebat etme eğilimindedir. Hasta büyüdükçe remisyon periyotları daha sık olur. Bebeklikte etkilenen hastaların %40-60'ında beş yaşından sonra spontan düzelme görülmektedir (85).

**Tablo 3.** Hanifin -Rajka Atopik Dermatit Tanı Kriterleri

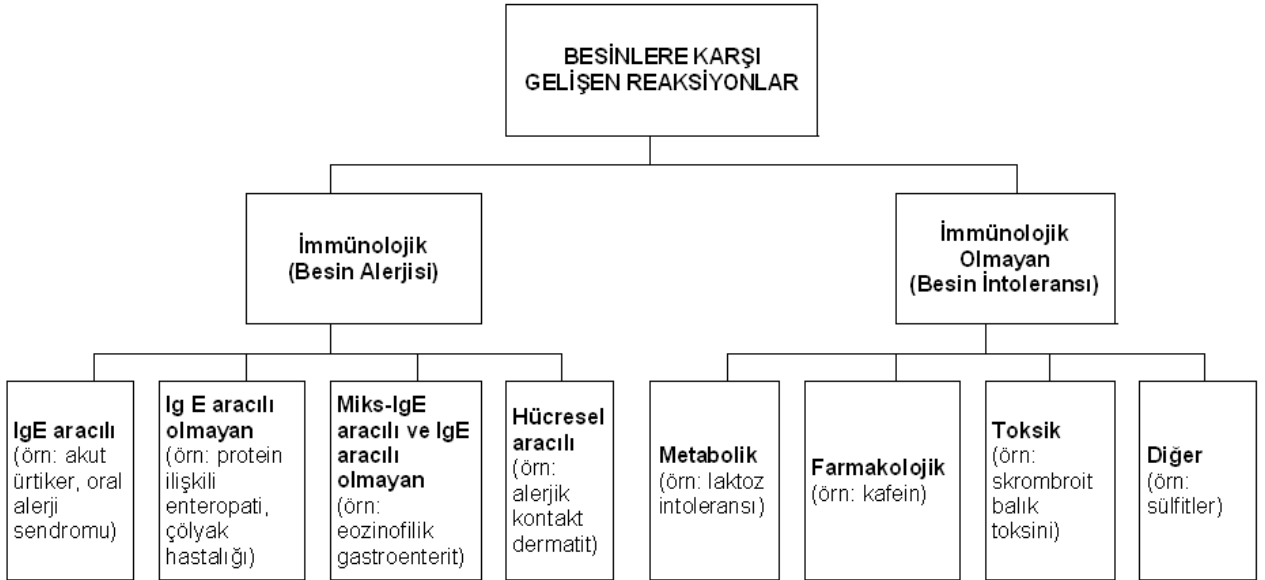
<b>Major kriterler</b>	<b>Minör kriterler</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kaşıntı</li><li>• Tipik morfoloji ve dağılım (fasiyal ve ekstansör tutulum)</li><li>• Kronik tekrarlayan dermatit</li><li>• Kişisel veya ailesel atopi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Serum IgE yüksekliliği</li><li>• Deri testi pozitifliği</li><li>• Beyaz dermografizim</li><li>• Palmar izgilerde artış</li><li>• Dennie-Morgan katlantısı</li><li>• Boyun önünde katlantı</li><li>• Tekrarlayan konjonktivit</li><li>• Subkapsüler katarakt</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Keilitis</li><li>• Kserozis</li><li>• Pitriyazis alba</li><li>• Fasiyal solukluk</li><li>• Keratozis pilaris</li><li>• Nipple AD</li><li>• El ayak dermatiti</li><li>• Emosyonel etkilenme</li></ul>

#### 4.4. Alerjik Hastalıklarda Tanı

Diğer tüm hastalıkların tanısında olduğu gibi anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri alerjik hastalıkların tanısında önemlidir. Anamnezde özellikle tekrarlayan ve/veya persiste eden yakınmalar, yakınmaların alerjen ile temas sonucu oluşumu, mevsimsel veya perennial yakınma varlığı ve nonspesifik tetikleyicilerin varlığı sorgulanmalıdır (86). Alerjik hastalıkların tanısında aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Bir çocukta alerji gelişimi için en önemli faktörlerden biri ailesel yatkınlıktır. Prospektif çalışmalarda bir çocuğun alerjik hastalığının olması riski ebeveynlerden birinin alerjik hastalığı olması durumunda %50 iken, her iki ebeveynin de alerjik hastalığı olması durumunda %66'ya yükseldiği gösterilmiştir (86). Alerjik hastaların tam kan sayımlarında en sık görülen bozukluk eozinofilidir (periferik kanda mutlak eozinofil sayısının  $>450 /\mu\text{L}$  olması) (86). Alerjik hastaların serumunda total IgE seviyesi artmış olarak bulunabilir. Serum IgE seviyeleri ilk yıllarda yükselerek 10 yaşında pik yapar ve daha sonra azalmaktadır. Yaş faktörünün yanı sıra genetik faktörler, ırk, cinsiyet, bazı hastalıklar, sigara dumanı, polen ve diğer alerjenlere maruziyet gibi birçok faktör IgE seviyelerini etkiler. Pek çok çalışmada total IgE düzeyinin alerjik erişkinlerde ve çocuklarda benzer yaşlardaki bireylere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ancak alerjik olmayan bireylerde de IgE düzeyleri yüksek olabilir ve normal IgE düzeyleri, alerji varlığını ekarte etmez. Bu nedenle tanısal değeri kısıtlıdır (87). Epidemiyolojik araştırmalarda atopi göstergesi olarak sıklıkla pozitif epidermal deri testi veya serumda alerjen spesifik IgE varlığı kullanılmaktadır. Ancak bu testler herhangi bir atopik hastalık belirtisi olmadan da pozitif bulunabilmektedir. Atopik hastalığın doğru tanısı için bu testler semptomlar ile birlikte değerlendirilmelidir. Ancak güçlü epidermal deri testi pozitifliği olan asemptomatik bireyler önemsenmelidir. Çeşitli toplumlarda atopi prevalansını araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda atopi, genellikle epidermal deri testi pozitifliği ile daha az bir kısımda ise epidermal deri ve/veya serum spesifik IgE yüksekliği ile tanımlanmıştır (88, 89).

#### 4.5. Besin Alerjisi

Besin alerjisi çocukluk çağında sık görülen alerjik hastalıklar arasındadır. Vücuda alınan besin veya besin katkı maddelerine karşı oluşan çeşitli anormal yanıtlar, besin reaksiyonları olarak adlandırılır (90). NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) tarafından 2010 yılında yayımlanan uzlaşma raporunda besinlere karşı gelişen reaksiyonlar Şekil 2’de görüldüğü gibi immünolojik (besin alerjisi) ve immünolojik olmayan (besin intoleransı) olarak ikiye ayrılmıştır (90).



**Şekil 2.** Besinlere karşı gelişen reaksiyonların sınıflandırılması

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1-58.

Kaynak: (90)

Besin alerjisi, duyarlı kişilerde IgE aracılı veya IgE'ye bağlı olmayan immünolojik mekanizmalarla oluşmaktadır. IgE aracılı reaksiyonlar, klasik olarak besindeki antijenin sunumu ile ortaya çıkan ürtiker, anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlar iken, IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ise besinlerde bulunan proteinlerin uyarımı sonucu gözlenen enterokolit gibi immünolojik hastalıklardır (90-91). Besin

intoleransı (immünolojik olmayan besin reaksiyonları) konağın fizyolojik özelliklerine bağlı olarak gelişmektedir. Örneğin, metabolik bir bozukluk olan laktoz intoleransı, laktaz enzimi yeterli miktarda bulunmayan bireylerde gelişmektedir. Yine bu grup içinde yer alan toksik reaksiyonlar ise besinin özelliklerine bağlı olarak gelişmektedir. Toksik madde içeren (fazla histamin içeren balık) veya farmakolojik madde içeren besinlerin (eski peynirde bulunan tiramin) yenilmesi ile oluşmaktadır (91).

#### 4.5.1. Besin Alerjisinde Tanı

Birçok hastalıkta olduğu gibi besin reaksiyonlarına yönelik tanı işlemi de tıbbi anamnez ve fizik muayene ile başlamalı ve değerlendirmenin ilk evresinde elde edilen bilgilere dayalı olarak çeşitli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (92). Besin alerjisi tanısında patognomonik semptom veya tek bir tanı yöntemi yoktur. Besin alerjisinde kullanılan tanı yöntemleri Tablo-4'te verilmiştir (93).

**Tablo 4.** Besin alerjisinde kullanılan tanı yöntemleri

<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Anamnez-Fizik muayene</li><li>❖ Diyet günlüğü</li><li>❖ Eliminasyon diyeti</li><li>❖ Alerjenlerle deri testi (Prick Testi, Patch Testi)</li><li>❖ Serumda alerjenlere spesifik IgE</li><li>❖ Bazofil histamin salınım testi</li><li>❖ İntestinal mast hücresi histamin salınım testi</li><li>❖ Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi</li><li>❖ Endoskopi altında intragastral provokasyon</li><li>❖ Alerjen eliminasyonu ve beslenme sonrasında intestinal biyopsi</li></ul>
---

Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 116-25.

Kaynak: (93)



**Anamnez:** Alerjik reaksiyona neden olduğu düşünölen besin, alınan miktar, belirtilerin ortaya çıkmasına kadar geçen süre, görölen semptomlar, daha önce benzer reaksiyon olup olmadığı, besinin diyetten çıkarılması ile semptomların kaybolup kaybolmadığı, son reaksiyonun ne kadar süre önce göröldüğü ve reaksiyonu provoke eden egzersiz, alkol veya aspirin kullanımı gibi faktörler sorgulanmalıdır (90).

Hazır besinlerde ana gıda maddesinin yanı sıra gıdanın uzun süre korunmasını sağlayan, tat veren veya probiyotik etki gibi farklı amaçlarla ürüne katılan, ancak miktarı düşük olduğu için ticari etiketin üzerinde belirtilmeyen besin maddeleri bulunabilir. Ayrıca üretim sırasında ortak kullanılan makineler sayesinde bazı besinler ürünlere karışabilir. Bu nedenle hazır gıdalara karşı klinik belirtiler tarif eden hastalarda ürün etiketi dikkatlice gözden geçirilmeli ve gizli kalan besin maddeleri de akla getirilmelidir (90, 92, 93).

**Günlük Diyet Listesi:** Hastanın belirli bir süre içinde yediğı tüm besinleri ve bunlarla gelişen reaksiyonları kronolojik sırasıyla kaydetmesi esasına dayanır. Böylece daha önceden fark edilmemiş bir besin ile reaksiyon ilişkisi kurulabilmekte, anamnezde olduğu gibi hastanın hafızasına bağılı kalınmamakta ve prospektif temele dayalı bilgiler elde edilmektedir (92). Bu yöntem özellikle kronik hastalığı bulunan vakalarda faydalı olmaktadır (94).

**Eliminasyon Diyeti:** Besin reaksiyonlarının hem tanısında hem de tedavisinde kullanılan, reaksiyondan sorumlu besinlerin tamamen diyetten çıkarılma esasına dayalı yöntemdir (92). Ancak eliminasyon diyeti tanıda yeterli değildir. İnek sütü alerjisi olduğu düşünölen çocukta, inek sütü formulanın kesilip, soya veya kazein hidrolizat formulaya geçilmesi ile düzelme olması, inek sütü alerjisine bağılı olabileceğı gibi, laktoz intoleransı da olabilir. Eliminasyon diyetleri özellikle provokasyon testleri öncesi önerilir(92).

**Deri Prik Testleri:** IgE'ye bağılı olan besin alerjilerinin tanısında kullanılan, erken sonuç veren testlerdir. Bu yöntemde 1:10 veya 1:20 dilüsyonundaki gliserinli besin ekstreleri kullanılmaktadır (90, 92). Genel olarak pozitif deri testlerinin hastaların yaklaşık %50'sinde besin alerjisi olasılığını gösterdiği, negatif testlerin ise %95 oranında IgE'ye bağılı besin alerjisinin olmadığını belirttiğı kabul edilmektedir (92, 93). Birçok sebze ve meyvede bulunan alerjenler labil özellik taşımakta olduğundan ticari ekstrelerle yapılan deri testlerinde tanı konulamama olasılığı

vardır. Bu nedenle önce taze meyve ve sebzenin kendisine ve ardından epidermise aynı lanseti batırma esasına dayanan 'prick to prick' yöntemi önerilmektedir (92). Çocukluk çağında deri duyarlılığı düşük olduğu için 1 yaş grubunda besin alerjisi varlığında dahi deri testleri negatif saptanabilmekte, 2 yaş grubunda ise beklenenden daha az reaksiyon görülebilmektedir (90, 92).

**Intradermal Deri Testleri:** Bu yöntem, prik deri testlerine göre daha duyarlı olmakla birlikte özgüllüğü çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testinden (ÇKPKBP) daha düşüktür. Ancak intradermal testler, prik deri testlerine göre daha çok sistemik reaksiyon oluşturduğu için ve bu yöntemde yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğundan genel olarak önerilmemektedir (90, 92, 93).

**Atopi Yama Testi:** Atopik dermatit ve geç reaksiyonlarda önerilir. Aeroalerjenler veya besin alerjenleri ile yapılan epikutanöz bir testtir. T hücre aracılı duyarlılaşmayı gösterdiği düşünülmektedir. Bu yöntemde test edilecek besin, kontakt alerjilerde olduğu gibi, metal keselerin (Finn chamber) içinde sırtta tatbik edilir ve 24 saat sonra çıkarılır. 24-72. saatlerde enflamasyon değerlendirilir. Bu yöntemin besin provokasyonlarına bağlı geç reaksiyonları daha iyi gösterdiği belirtilmektedir (92).

**Serumda Alerjene Spesifik IgE:** RAST (Radyoallergosorbent), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), CAP-Fluoroenzyme Immunoassay (CAP- FEIA) gibi in vitro testler ile besinlere spesifik IgE antikorları belirlenebilmektedir. Bu yöntem IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, özellikle dermografizmi, atopik egzeması bulunan veya antihistaminik ilaç kullanan hastalar gibi deri testlerinin uygulanmadığı vakalarda tercih edilmektedir. Ayrıca hastalığın takibinde serum spesifik IgE düzeyi ölçümleri yararlı olmaktadır. Yüksek konsantrasyonlardaki besine spesifik IgE daha fazla klinik reaksiyon olasılığıyla ilişkilidir. Tanısal değerden daha yüksek IgE değerlerine sahip kişiler %95 olasılıkla alerjik reaksiyon geliştirirler. Genel olarak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, deri testlerinden düşüktür. Eğer bir alerjik reaktivite kuvvetle düşünülüyorsa negatif spesifik IgE ve negatif deri prik testi olsa bile doktor gözetiminde besin provokasyonu ve taze besinlerle prick to prick deri testi yapılarak klinik besin alerjisi ekarte edilmelidir (92,93).

**Besin Provokasyon Testleri:** Besin reaksiyonlarının tanısında kullanılan besin provokasyonları; çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi (ÇKPKBP), açık provokasyon ve tek kör olmak üzere 3 şekilde yapılmakta, bunlar içinde

ÇKPKBP besin reaksiyonlarının tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. ÇKPKBP yönteminde, hem hekim, hem de hasta besin içeriğini bilmemekte, verilen besin üçüncü bir kişi tarafından hazırlanmaktadır. Tek kör provokasyonda ise, hasta için verilen besin gizlenirken, hekim besin içeriğini bilmektedir. Açık provokasyonda hem hekim hem de hasta besin içeriğini bilmektedir. Besin provokasyonundan önce hasta test konusunda bilgilendirilmeli, izin formu alınmalıdır ve tüm acil tedbirlerin alınabildiği deneyimli personelin bulunduğu hastane ortamında yapılmalıdır (93). Katkı maddelerine karşı reaksiyon gelişen hastalarda provokasyon testleri tanı koydurucu tek yöntemdir (90, 92). ÇKPKBP, besin alerjisi deri testi, serumda spesifik IgE testi veya eliminasyon diyeti ile kesinleşmeyen şüpheli vakalarda ve test sonuçları anamnez ile uymayanlarda tanı için yapılmalıdır (90, 92, 93). Şüpheli besin, testten 7-14 gün önce diyetten çıkartılır. Provokasyon aç karna yapılmalı ve semptom oluşturmaya küçük dozla başlanmalıdır (125-500 mg. liyofilize gıda). Doz 15-60 dakikada bir 2 kat artırılarak devam edilir. Böylece 10 gr. dozun tolere edilmesi klinik duyarlılık olmadığını gösterir. Çift kör provokasyon testi negatif bulunursa açık provokasyon ile doğrulanmalıdır. Gözlem süresi IgE aracılığı ile olan reaksiyonlarda 2 saat, inek sütüne bağlı enterokolitte 4-8 saat, eozinofilik özefajit veya gastroenterit için 3-4 gündür (92).

#### **Alerjen Eliminasyonu ve Beslenme Sonrasında İntestinal Biyopsi:**

Besine bağlı enterokolit ve kolit vakalarında üç günlük diyet sonrasında semptomların düzelmesini takiben barsak mukozasından alınan biyopsi ile tanı konulmaktadır. Eliminasyon diyeti ile semptomları düzelmeyen vakalarda açık besin provokasyonu yapılmalıdır (90, 92).

**Diğer Yöntemler:** Bazı araştırmalarda besin spesifik IgE, besin antijen-antikor kompleksleri, lenfosit aktivasyon göstergeleri ve sublingual veya intrakutanöz provokasyon yöntemleri, besin reaksiyonlarının tanısında araştırılmış ancak rutin kullanımının mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır (92, 93). Birçok besin alerjisi üzerindeki 'alerjenik epitop' denilen IgE bağlanan bölgeler detaylı olarak haritalanmış ve hastanın sIgE'lerinin hangi epitoplara bağlandığı gösterilebilmiştir. Yeni gelişmeler, kantitatif sIgE ölçümü yerine, epitopa bağlanan sIgE'leri belirlemenin klinik duyarlılığı daha iyi gösterdiği sonucunu vermektedir (90, 92, 93).

#### 4.6. Enürezis Nokturna

Enürezis terimi, Yunanca idrar yapmak anlamına gelen “enourein” sözcüğünden gelmektedir (95). Tıbbi terminolojide enürezis, mesane kontrolünün kazanılması gereken yaşlarda idrar kaçırmayı tanımlamak için kullanılır (96). Enürezis, Uluslararası Çocuk Kontinans Derneği'ne (ICCS) göre 5 yaşından sonra sosyal olarak uygunsuz yer ve zamanda normal işeme olarak tanımlanmıştır (96). Organik bir nedene bağlı olarak idrar kaçırmaya var ise bunu “inkontinans” olarak tanımlamak daha doğru olur (96). Amerikan Psikiyatri Topluluğu tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu'ndaki (DSM-IV) son tanı ölçütlerine göre enürezis nokturna (EN) beş yaşından büyük çocuklarda uyku sırasında tekrarlayıcı nitelikte istemsiz idrar kaçırmaya, bu davranışın üç ay süreyle en az haftada iki kez ortaya çıkması, okul ya da sosyal yaşantı ile ilgili sıkıntı nedeni olması ve bu durumun tıbbi bir hastalığa bağlı olmaması olarak tanımlanır (97).

Ayrıca EN, üriner kontrolün sağlanması gereken yaşta sağlanamayıp, istemsiz gece idrar kaçırmaya devam etmesi şeklinde de tanımlanmaktadır (3, 4, 5). Erkek çocuklar mesane kontrolünü genellikle kızlardan daha geç kazanmaktadır.

Beş yaşındaki çocukların %20'si ayda en az bir kez gece idrar kaçırmaya, bu nedenle çocuklar 5 yaşını dolduruncaya kadar bu durum EN olarak kabul edilmemelidir. Enürezis nokturna;

- 5-6 yaş arası çocuklarda  $\geq 2$  kez/ay
- 6 yaş üzeri çocuklarda  $\geq 1$  kez/ay idrar kaçırmaya durumudur

(6, 7). Enürezis nokturna; primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır:

- **Primer enürezis nokturna (PEN):** Vakaların %80'ini oluşturur ve mesane kontrolü hiçbir zaman kazanılmamıştır. Daha çok genetik yatkınlık ve gelişimsel etkenler sorumludur.
- **Sekonder enürezis nokturna (SEN):** Vakaların %20'sini oluşturur ve çocuğun en az 6 ay kuru kaldıktan sonra tekrar idrar kaçırmaya başlaması olarak tanımlanır. Genellikle organik ve psikolojik nedenler sorumludur (3, 8, 9).

##### 4.6.1. İdrar Kontrolünün Fizyolojisi ve Biyolojik Gelişimi

Alt üriner sistemin innervasyonu, periferik sempatik ve parasempatik sistemin henüz tam olarak anlaşılammış kompleks ilişkisi ile sağlanır. Bu

sistemler; spinal işeme merkezi, beyin sapı, orta beyin ve serebral korteksin kontrolü altındadır. Mesane kontrolünün fizyolojik gelişimi dört evrede incelenebilir:

#### Birinci Evre

İlk altı aylık dönemde gece ve gündüz işemeleri inhibe edilmemiş refleksler ile sağlanır. Fetus ve yenidoğan, idrarı mesane düz kasının refleks kasılmaları ile sık aralıklarla (20 kez/gün) kontrolsüz olarak boşaltır. Mesanenin doluluğu refleks arkının afferent stimülasyonunu tetikler. Efferent yanıt detrusörün kontraksiyonu ve eş zamanlı olarak eksternal sfinkterin gevşemesi ile sonuçlanır. Bu dönemde alt üriner sistem merkezi sinir sisteminin alt düzeylerinden, otonom sinir sistemi kontrolünde, serebral korteksten bağımsız olarak yönetilmektedir. Alt üriner sistemin otonomik innervasyonu T10 – L2'den çıkan sempatik ve S2-4'ten çıkan parasempatik liflerin karışımından oluşmaktadır.

#### İkinci Evre

Altı - on iki aylık dönemde merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisi ile reflekslerin mesanenin boşalmasında önemi azalmaya başlar. İşeme seyrekleşir ve idrar volümü artar.

#### Üçüncü Evre

Bir - iki yaş döneminde mesane doluşunun bilinçli olarak hissedilmesi ile işeme sayısı giderek azalır. Daha sonra işemeyi erteleyebilme yeteneği kazanılır. Bu dönemde merkezi sinir sisteminin inhibitör etkisi ile mesane kasılmalarının baskılanması artar.

#### Dördüncü Evre

Üç - beş yaş döneminde normal mesane doluş hissi ortaya çıkar. Artık işeme arzusu hem bilinçsiz, hem de istemli olarak inhibe edilebilmektedir. Mesane tam dolu olmasa da istemli olarak işeme başlatılabilir. Ortalama dördüncü yaşla birlikte çocukların büyük çoğunluğu (%85) erişkin işeme paterni geliştirmektedir (98, 99).

Yenidoğan döneminden başlayarak mesane depolama kapasitesinde hızlı bir artış görülür. Bu artış genel gelişimden daha hızlı giden ve sadece mesanenin hacimsel büyümesinden farklı bir gelişmedir. Burada büyüme ile birlikte santral merkezlerin kontrolünün ön plana geçmesi sonucu refleks kasılmaların inhibe edilmesi, depolama süresi ve kapasitesinin artışı söz konusudur. Süt çocuklarında

işeme sıklığının uykudayken uyanık durumdakine göre belirgin az olduğuna inanılmaktadır. Çocuklarda önce gündüz, ardından gece idrar kontrolü sağlanır (98, 99).

Yenidoğanda işeme basit bir spinal refleksle düzenlenir. Mesane duvarındaki gerilme reseptörlerinden doğan uyarı, otonomik afferent sinir lifleriyle medulla spinalise iletilir. Buradan mesaneye gelen otonomik efferent uyarı ise detrusor kontraksiyonuna neden olur. Bu spinal refleks mekanizması periüretral çizgili kaslardan oluşan sfinkterin eş zamanlı gevşemesi ile koordine edilir ve beyin sapının kontrolünde gerçekleşir. Bu refleks süt çocuklarında supraspinal merkezlerin bilinçli ve istemli sistemi aracılığı ile başlatılamaz (100). Süt çocuklarında işeme, spinal kord refleksi olarak spontan oluşur. Yeterli mesane distansiyonu, refleks arkının afferent kolunu stimule ettiğinde detrusor kontraksiyonu oluşur. Hatta bu yaşlarda periüretral çizgili kaslar tamamıyla işeme refleksine katılır, mesane dolduğu zaman inkontinansı önlemek için üriner sfinkter progresif olarak kasılır.

İşeme esnasında çizgili kastan oluşan sfinkter, düşük basınçlı mesane boşalmasına izin vermek için gevşemektedir. İşeme refleksi beyindeki merkezler tarafından inhibe edilebilir. Beyin sapındaki kuvvetli inhibitör ya da kolaylaştırıcı ajanlar ponsta yer almaktadır. Serebral kortekste yer alan birçok merkez daha çok inhibitör etkiye sahiptir. İşeme refleksinin son kontrolü üst merkezler tarafından yapılmaktadır. İşeme refleksi gelişse bile üst merkezler bu refleksi inhibe eder ve dış sfinkter kasılma halinde kalır. İdrar çıkarma istemi olduğunda, üst merkezler sakral merkezler üzerinden işeme refleksinin başlamasına yardımcı olur ve dış sfinkteri inhibe ederek idrarın çıkarılmasını sağlar.

Normal idrar yapma sıklığı yaş gruplarına göre; 6 aydan küçüklerde günde ortalama 20 kez, 6-12 ay arasında 16 kez, 1-2 yaş arasında 12 kez, 2-4 yaş arasında 8-9 kez ve 5 yaşından büyüklerde 4-6 kezdir. İdrar kontrolü ve idrar yapma sıklığı ile yakından ilişkili olan mesanenin fonksiyonel kapasitesi ilk iki yaş için 10 ml/kg idrar miktarına eşdeğer iken 2 yaştan sonra  $(yaş+2) \times 30$  formülü ile mililitre olarak hesaplanabilir (101, 102).

Çocukların çoğunda barsak ve mesane kontrollerinin kazanılması aşağıdaki gibi bir gelişim sırası izler:

- 1-Gece dışkı kontrolü
- 2-Gündüz dışkı kontrolü
- 3-Gündüz idrar kontrolü
- 4-Uykuda idrar kontrolü

Bu sıralama hemen hemen tüm çocuklarda sabit iken son basamak (uykuda idrar kontrolü), bireysel değişiklik gösteren ve dış etmenlerden etkilenen zaman dilimini takiben ortaya çıkar (100). İdrar kontrolünün kazanılması sosyal, çevresel, ailevi, eğitimle ilgili faktörlerden etkilenir. Gündüz idrar kontrolünün kazanılması eğitimle yakın ilişkili olmakla birlikte, gece idrar kontrolü spontan gelişir. Özellikle gece mesane kontrolünün kazanılması hızlandırılmaz, fakat negatif tavırlarla geciktirilebilir (103). İki yaşındaki çocukların %25'inde, 2,5 yaşındaki çocukların %85'inde, 2-4 yaş arası çocukların %98'inde gündüz idrar kontrolü kazanılmıştır (104).

#### 4.6.2. Etyopatogenez

Normalde miksiyon çocuklarda üç döneme ayrılarak incelenmektedir. Bu dönemlerin genel özellikleri Tablo-5'te belirtilmiştir (105).

**Tablo 5.** Çocuklarda miksiyon dönemleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• İnfantil dönem:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Spinal kordda ortaya çıkan vezikovezikal refleks etkindir.</li><li>○ İdrar yapma eşik değeri düşüktür.</li><li>○ Günde yaklaşık 20 kez idrar yapılmaktadır.</li></ul></li><li>• Bir-iki yaş arası dönem:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Vezikovesikal refleks suprese olmaktadır.</li><li>○ Pons ve orta beyin idrar kontrolünde etkin duruma gelmektedir.</li><li>○ Fonksiyonel mesane kapasitesinde artış olur.</li><li>○ Günlük idrar yapma sayısında azalma olmaktadır (~10-12 kez).</li></ul></li><li>• İki-üç yaş arası dönem:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Erişkin tip işeme özellikleri mevcuttur.</li><li>○ İşemeyi istemli olarak erteleyebilme yetisi kazanılmaktadır.</li><li>○ Mesane doluluğunun az olduğu durumlarda dahi miksiyon başlatılabilmektedir.</li></ul></li></ul>
--

Vemulakonda VM, Jones EA. Primer diagnosis and management of uncomplicated daytime wetting in children. Nat Clin Pract Urol 2006; 3(10) : 551-558.

Kaynak: (105)

Enüretik çocuklarda, nörolojik hastalık veya nöroanatomik yollarda hasar olmaksızın; geç yürüme, geç konuşma gibi gelişim basamaklarında gecikmenin daha sık olması, EN etyolojisinde bazı somatik mekanizmaların maturasyonunda gecikmenin rol oynadığını düşündürmektedir (106). Ayrıca EN'lı hastalarda okuma problemleri ve zayıf vizüelmotor, uzaysal algılayış problemleri saptanmıştır (107, 108). Enürezis nokturna ile santral sinir sistemi maturasyonu arasındaki ilişki; EN'lı hastaların mesane stimulusları ile uyanamamaları ve uyku sırasında işeme refleksinin baskılanamaması şeklinde iki mekanizma ile açıklanabilir (109). Bazı çalışmalarda EN'lı hastalarda uyanma eşiğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (110).

Enürezis nokturnanın sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda, kalabalık ailelerde, sosyal ve psikolojik travma geçiren çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (110). Türkiye'de yapılan bir çalışmada EN'nın, ailede enürezis öyküsü, derin uyku, kötü tuvalet alışkanlıkları, anne-baba eğitim düzeyinde düşüklük ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3, 111).

Çocukluk çağındaki enürezisin birçok nedeni vardır. Bunlar arasında, istemli miksiyon refleksine izin veren kortikal mekanizmaların gelişmesinde gecikme, geceleri antidiüretik hormon (ADH) düzeyinde azalma, genetik faktörler (kromozom 12 ve 13q), erkek cinsiyet, organik faktörler (idrar yolu enfeksiyonu, obstruktif üropati), uyku bozukluğu ve psikolojik faktörler gibi durumlar yer almaktadır (112)

#### **4.6.3. Enürezis Nokturna ve Gündüz İdrar Kaçırma İlişkisi**

Enürezis sınıflamasında kullanılan bir diğer yöntem, enürezis-uyku ilişkisine dayanmaktadır. Enürezis nokturna, öğle uykuları da dahil olmak üzere sadece uyku sırasında oluşurken, enürezis diurna yalnızca çocuk uyanırken gündüzleri idrar kaçırmayı tanımlamak için kullanılmaktadır. Gündüz ve gece idrar kaçırma birlikte mevcut ise devamlı enürezis (continuous enuresis) olarak tanımlanmaktadır (7, 8, 113, 114, 115).

Diurnal enürezis, çocuklarda en sık görülen ürolojik şikayetlerden biridir. Ancak aileler sıklıkla hastalığı geç farketmemektedirler. Çocukların %98'i 3 yaşında gündüz idrar kontrolünü kazanmaktadır (105). Yapılan çalışmalarda enürezis diurna



prevalansının 4–6 yaş arası çocuklarda %10, 6–12 yaş arası %5, adolesan dönemde %4, yetişkinlerde %2 oranında olduğu saptanmıştır. Ülkemizde ise diurnal enürezisin, İstanbul'da 5–18 yaş grubunda %1.1, Ankara'da 6–12 yaş grubunda %1.9 oranında görüldüğü bildirilmektedir (105, 116, 117, 118).

Enürezis diurnaya yol açan durumlar altta yatan anatomik ve nörolojik bir problem varlığında **organik nedenler** (epispadias, ektopik üreter, posterior üretral valv, sakral agenezi, serebral palsi gibi), altta yatan anatomik ve nörolojik bir problem yokluğunda **fonksiyonel nedenler** (urge sendromu, disfonksiyonel işeme, miksiyonu erteleme, vaginal reflü gibi) olarak sınıflandırılır. Yapılan çalışmalarda enürezis diurnalı hastalarda idrar yolu enfeksiyonu, konstipasyon ve enkoprezisin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (118). Çocuklarda komplike olmayan enürezis diurna işeme disfonksiyonunu gösterir. Altta yatan organik bir hastalık mutlaka araştırılmalıdır. Öykü ve fizik muayene tanının konulmasında en önemli basamaklardır (105, 117).

#### 4.6.4. Enürezis – Atopi İlişkisi

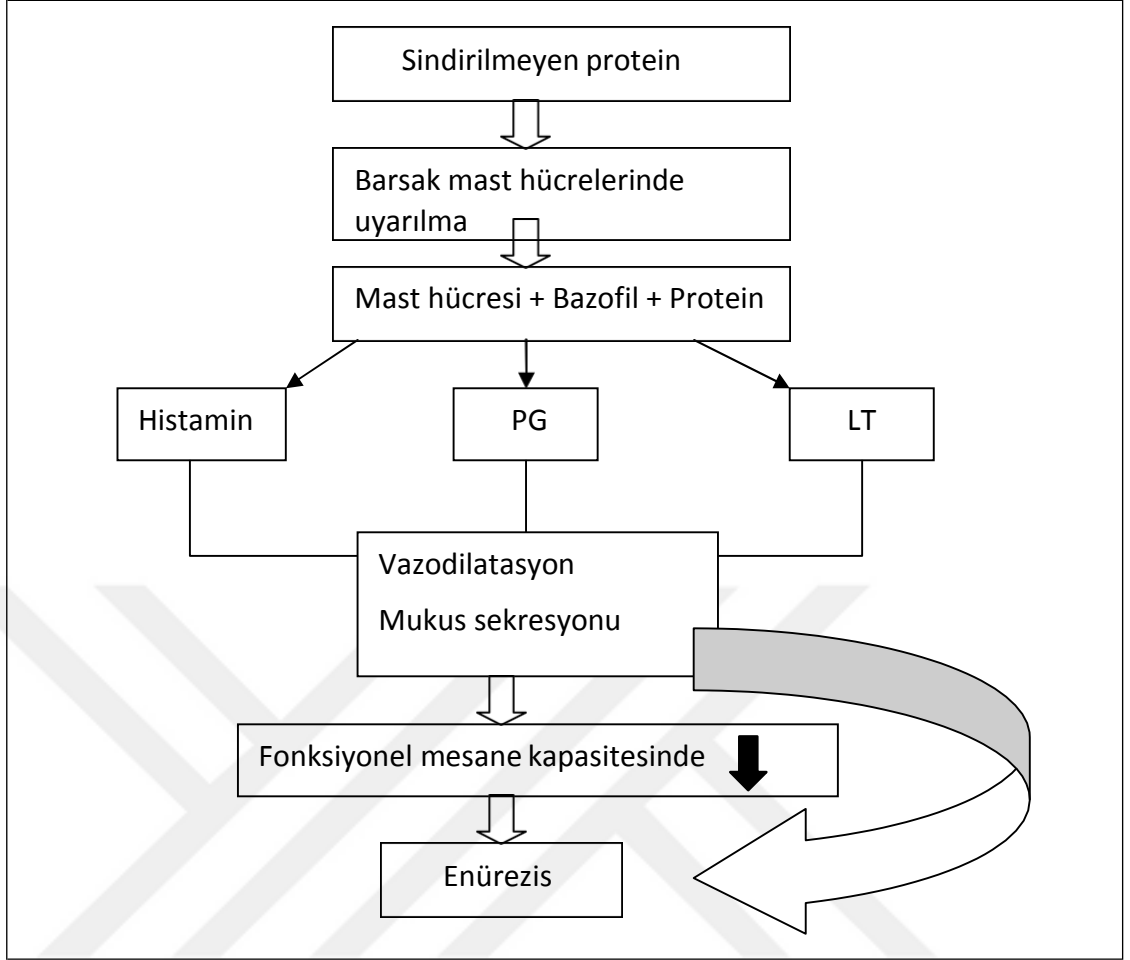
Enürezis nokturanın nedenleri arasında kalıtım, psikolojik problemler, maturasyon gecikmesi, bozulmuş uyanma mekanizması ve detrusor hiperaktivitesinin varlığı sayılmaktadır. Bunlara ek olarak atopinin de enürezis üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Yaklaşık 75 yıl önce Bray, astımlı çocuklarda yiyecek ve inhalan alerjenlerden uzak durmanın hem astım semptomlarında düzelmeye, hem de enüreziste düzelmeye yol açtığını gözlemlemiş ve buna dayanarak enürezisin alerjik bir kökeninin olabileceğini bildirmiştir (119). Daha sonra araştırmacılar tarafından, respiratuvar ve gastrointestinal sistemin sahip olduğu düz kas yapısı nedeniyle, alerjenlerin yoğun olarak bu sistemleri hedef aldığı, düz kas yapısına sahip olan mesanenin de benzer şekilde etkilenebileceği bildirilmiştir. Alerjen maruziyeti sonrası mesane düz kasındaki spazm nedeniyle fonksiyonel mesane kapasitesinin azaldığı ve böylece enürezisin ortaya çıktığı düşünülmektedir (120).

Bazı çalışmalarda, atopik olan enüretik hastalarda, detrusor hiperaktivitesi sonucu gündüz idrar sıklığının arttığı saptanmış ve bu bulgunun alerji ile enürezis

arasındaki ilişkiyi gösterebileceği ileri sürülmüştür (121). Danimarka'da üçüncü basamağa sevk edilen tedaviye dirençli 7-16 yaş arası 298 enüretik çocuk üzerinde yapılan bir incelemede, enüretik çocuklarda astım ( $p<0,05$ ) ve kanıtlanmış alerji öyküsünün ( $p<0,05$ ) kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha sık görüldüğü bildirilmiştir (122).

Ayrıca interstisyel sistitli (İS) birçok hastanın alerjik bir hastalığa sahip olduğu bildirilmektedir. Japonya'da İS'li olgularda yapılan bir çalışmada, hastalardan alınan mesane biyopsi örneklerinde histamin tayini yapılmış, sonucunda astım ile birlikte İS olan olguların %17.7'sinde, astım olmayan İS'li olguların %8.9'unda ve kontrol grubunda %4.5 oranında histamin salınımı tespit edilmiştir. Astım ile birlikte İS tanımlayan 6 olgudan 5'inin mesane biyopsi örneğinde mast hücre sayısının arttığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre astımlı hastalarda lokal veya genel olarak mesanede hipersensitivite olabileceği, alerjik cevabın kimi zaman mesanede kimi zaman solunum yollarında ortaya çıkabileceği düşünülmektedir ve organların hipersensitiviteye eğiliminin parasempatik innervasyon yolu ile yakın ilişkide olduğu ileri sürülmektedir (123).

Yüz beş enüretik çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada; enüretik erkek çocuklarda saman nezlesi ( $p<0.05$ ), ürtiker ( $p<0.01$ ), yiyecek alerjisi ( $p<0.01$ ), ilaç alerjisi ( $p<0.01$ ) ve süte karşı intoleransın ( $p<0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada enüretik kız çocuklarda egzemanın ( $p<0.02$ ) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulunmuştur (120). Bir başka çalışmada ise, enürezisli hastalarda eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyinin ( $p<0,01$ ) kontrol grubuna göre 3–4 kat anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada EN'li hastalarda 10 farklı yiyecek türünden sadece soya fasulyesi ve fındık alerjisi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Bu çalışmadan çıkan sonuca göre, izoflavonlardan zengin olan soya fasulyesinin yenilmesi sonucu idrara fazla miktarda çıkan izoflavonların, mesane duvarına yapışarak hem fonksiyonel mesane kapasitesini azalttığı hem de detrusor instabilitesine yol açtığı ileri sürülmüştür (Şekil 3) (121).



**Şekil 3.** Yiyecek alerjileri ve enürezis ilişkisi

Mungan NA, Seckiner I, Yesilli Ç, Akduman B, Tekin IO. Nocturnal enuresis and allergy. Scand J Urol Nephrol 2005; 39(3): 237-241

Kaynak: (121)

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Kasım 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Genel Pediatri Polikliniği ile İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği' ne başvuran çocuklarda astım, atopi ve enürezis ilişkisini araştırmak üzere, ISAAC faz II alerjik rinit, astım ve egzama sorgulama formu ve gıda alerjisi yönünden kliniğimiz tarafından uygulanan ayrıntılı sorgulama formu derlenerek tarafımızca hazırlanan anket formları kullanıldı (Ek -1) . Aile onayı için her anket formuna aile bilgilendirme ve onam formu eklendi. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Başhekimliği'nden gerekli izinler alındı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (19.11.2015 tarihli ve 2015/26-16 karar numaralı).

### 5.1. Olgu Grubu

Çalışma iki merkezli yürütülmüş olup DEÜTF Çocuk Nefroloji ve Genel Pediatri Polikliniği'nde primer enürezis nokturna ile takip edilen 7–17 yaş arasında bulunan 45 hastaya anket uygulanmıştır. Bu olguların aileleri ile birebir görüşülerek anket formları doldurulmuştur.

Çalışmamızın diğer kaynağı olan İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde aynı tanı ile takip edilen 20 hastaya aynı yöntemle anket uygulanmıştır.

Toplam uygulanan 65 anketin 9'u veri yetersizliği ve 6'sı olgularda eşlik eden üriner sistem patolojisi olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışmamız toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

- Olguların  $\geq 7$  yaş ve  $\leq 17$  yaş arasında olmaları,
- Olguların primer EN'sinin olması,
- Diurnal semptomlarının, idrar yapma probleminin, enkoprezisinin, sistemik herhangi bir hastalığının, ilaç alım öyküsünün olmaması,
- Fizik incelemesinin normal bulunması

Dışlanma kriterleri olarak;

- $< 7$  yaş olması,
- Bilinen alerjik hastalığının olması,
- Enürezisin organik, anatomik nedenlerle ortaya çıkmış olması,
- İmmünsüpresif tedavi alması şeklinde belirlendi.

### 5.2. Kontrol grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran bilinen kronik hastalığı olmayan, üst solunum yolu enfeksiyonu, akut

gastroenterit gibi değişik nedenlerle başvurmuş olan, aktif şikayeti olmayan hastalar arasından rastgele seçilmiş, 50 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

### 5.3. Anket Formu ve Verilerin Tanımlanması

Çalışmamızda kullandığımız anket formu iki bölümden oluşmaktadır (Ek-1).

Birinci bölümde;

- Çocuk ve aileyle ilgili genel bilgiler
  - Çocuğun yaşı, cinsiyeti, medikal problem öyküsü, hastaneye yatış öyküsü
  - Gebelik ve doğum öyküsü, doğum ağırlığı
  - Bebeklikte beslenme öyküsü, anne sütü ve/veya formüle mama alım öyküsü, katı gıdaya geçiş zamanı
  - Aile öyküsü (ailede atopi varlığı)
- Gıda alerjisi sorgulama bölümü
  - Herhangi bir gıda alımı ile ters bir etki yaşanıp yaşanmadığı,
  - Hangi gıda ile sorun yaşandığı ( fındık, fıstık, süt, yumurta, balık vs.),
  - Gıda ile gelişen reaksiyon ( vücutta kaşıntı, dudaklarda veya göz çevresinde şişlik, vücutta kabarıklık, kızarıklık, karın ağrısı, ishal vs.) varlığı,
  - Topikal veya sistemik tedavi alım öyküsü
  - Alerji saptamada kullanılan testler

İkinci bölümünde, uluslararası geçerliliği kanıtlanmış olan farklı coğrafik bölgelerdeki astım, allerjik rinit ve egzamanın prevalansının ve olası etiyolojinin araştırılmasında kullanılan ISAAC Faz II anket formları mevcuttu.

ISAAC anketine göre;

- a) Yaşam boyu veya son 12 ayda wheezing mevcudiyeti ile birlikte ÜSYE ilişkisiz geceleri kuru öksürük,
- b) Son 12 ayda egzersiz ilişkili wheezing,
- c) Son 12 ayda rekürren wheezing tanımlayan olgular astım olarak tanımlandı.

Diğer atopik hastalıklar ise olguların ISAAC anket sorularına vermiş oldukları yanıtlara göre aşağıda gösterildiği gibi sınıflandırılmıştır.

- a) ÜSVE ilişkisiz hapşırık, burun akıntısı veya tıkanıklığı tanımlayan olgular allerjik rinit (AR)
- b) Allerjik burun semptomlarına kaşıntılı-sulu gözler eşlik eden olgular allerjik rinokonjonktivit (ARC)
- c) Vücudunda gelip geçici kaşıntılı, kızarık döküntü tanımlayan olgular atopik dermatit (AD) olarak tanımlandı.

Hastaların semptomları perennial veya mevsimsel olması açısından sorgulandı. Ailede AR, astım ve egzama öyküsünün varlığı, ailede atopi olarak kabul edildi.

Çalışmamızda enürezis nokturna; 7 yaş üzerindeki çocuklarda ayda 1 ve 1'in üzerinde gece idrar kaçırma olarak tanımlandı.

#### **5.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak, kategorik değişkenler frekans ve yüzde dağılımları verildi. Sayısal değişkenlerin bağımlı değişken ile karşılaştırılması "t testi" kullanılarak, kategorik değişkenlerin bağımlı değişken ile karşılaştırılması "ki-kare testi" kullanılarak değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## **6. BULGULAR**

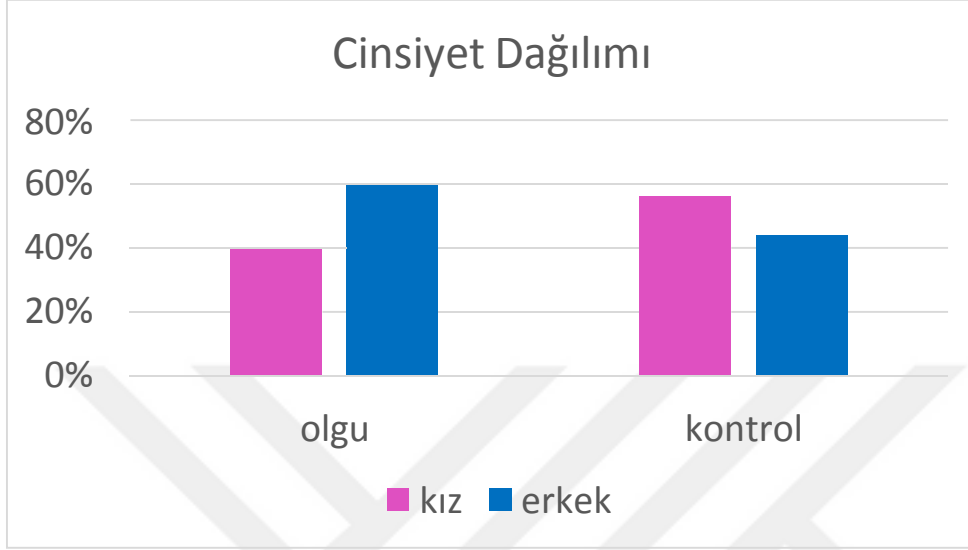
### **6.1. Olguların Demografik Özellikleri**

Çalışmaya Primer Enürezis Nokturna yakınması olan 7-17 yaş arası toplam 50 olgu dahil edildi. Kontrol grubu olarak da aktif hiçbir yakınması olmayan 7-17 yaş arası 50 çocuk alındı.

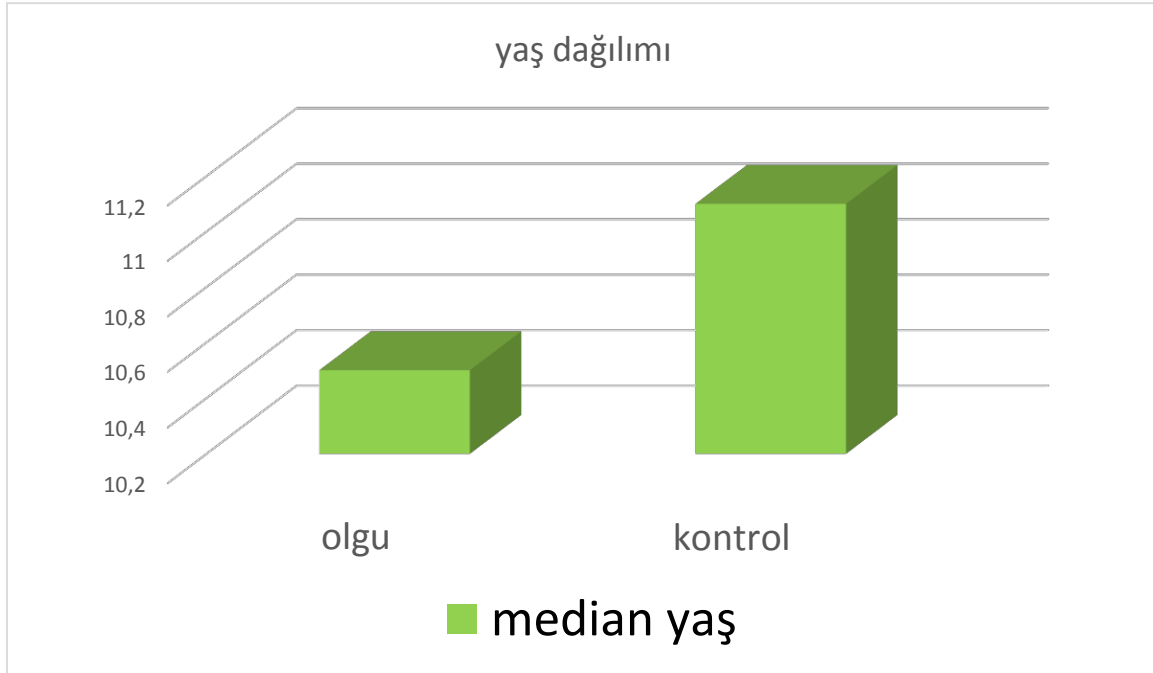
Çalışma grubunu oluşturan 50 çocuğun 20'si' (%40) kız, 30'u (%60) erkekti. Kontrol grubununun 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkekti (Grafik 1).

Olgularla kontroller arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.109$ ).

Olguların %70'i, 7-10 yaş arasında olup ortalama yaş 10,5 yıldı ( $\pm 2,8$  yıl). Kontrol grubunun ortalama yaşı 11,1 yıldı. ( $\pm 2,8$  yıl) (Grafik 2).



**Grafik 1.** Grupların Cinsiyet Dağılımı



**Grafik 2.** Grupların Yaş Dağılımı

Çalışma grubu, yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında yaş ortanca değeri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.26).

Eşlik eden medikal problem açısından incelendiğinde; toplam 50 olgunun 12 (%24)'sinin eşlik eden medikal problemi vardır, 38 (%76)'inin yoktur (Tablo 6). Olguların 2'sinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite, 2'sinde epilepsi, 1 tanesinde basit böbrek kisti, 1'inde kronik immun trombositopeni, 1'inde talasemi majör, 1'inde Çölyak hastalığı, 1'inde ailevi akdeniz ateşi, 1'inde tekrarlayan baş ağrısı, 1'inde hipoplastik sol böbrek, 1'inde barsak paraziti mevcuttu.

Toplam 50 kontrolün; 3 (%6)'ünün eşlik eden medikal problemi vardır, 47 (%94)'sinin yoktur. Kontrol grubunun eşlik eden hastalıkları ise, nefrolitizis, anksiyete bozukluğu, epilepsi olarak kaydedildi.

**Tablo 6.** Eşlik Eden Medikal Problem Varlığı

Eşlik Eden Hastalık	Var	Yok
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Olgu	12 (%24)	38(%76)
Kontrol	3 (%6)	47 (%94)
Toplam	15	85

**Tablo 7.** Eşlik Eden Medikal Problem Varlığı ve Alerji Gelişimi Arasındaki İlişki

	Odds Ratio (OR)	Güven Aralığı (GA)	P değeri
Ek medikal problem varlığı	4,947	1,3-18,8	0,009



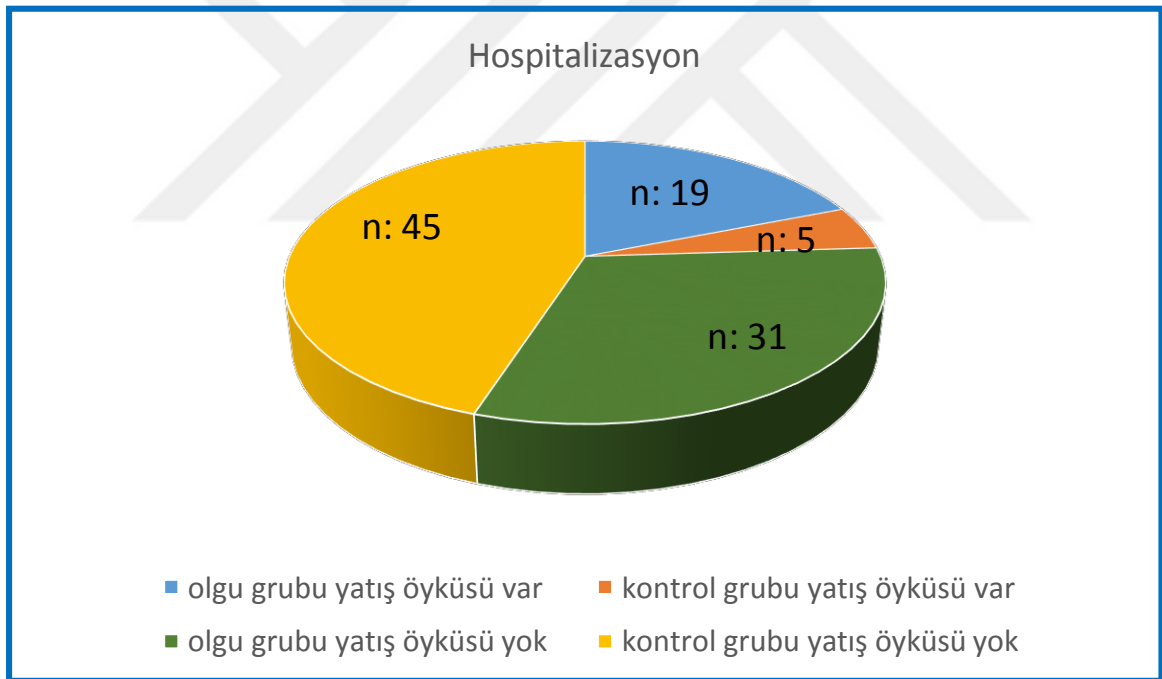
Görüldüğü gibi olgularda kontrollere göre, eşlik eden medikal problem sıklığı 4.94 kat daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.009$ ,  $OR=4.94$ ,  $GA:1.3-18.8$ ) (Tablo 7).

OR=Odds Ratio (olasılıklar oranı)

GA=Güven Aralığı

Hastaneye yatış öyküsü açısından Toplam 50 olgunun; 19 (%38)'unun hastaneye yatış öyküsü vardır, 31 (%62)'nin yoktur. Toplam 50 kontrolün; 5 (%10)'ünün hastaneye yatış öyküsü vardır, 45 (%90)'inin yoktur. (Grafik 3)

Olgularda kontrollere göre hastaneye yatış öyküsü sıklığı 5.51 kat daha sıklık ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ,  $OR:5.51$ , %95  $GA: 1.86-16.34$ ) (Tablo 8)



**Grafik 3.** Hospitalizasyon durumu

**Tablo 8.** Hastaneye yatış öyküsü ile alerji gelişimi arasındaki ilişki

	OR	95% Confidence Interval (GA)	P Değeri
Hastaneye yatış öyküsü	5,516	1,8-16,3	,001

Çalışma, çocukların doğum ağırlığı ve beslenme özelliklerine göre incelendiğinde; olguların ortalama doğum ağırlığı 3370 gr ( $\pm$  639 gr) , kontrol grubundakilerin doğum ağırlığı ortalama 3353 gr ( $\pm$  436 gr ). Olguların ortalama 12 ay anne sütü aldığı (standart sapma değeri:  $\pm$  9,9 ay), kontrol grubundakilerin ortalama 9 ay anne sütü aldığı (standart sapma değeri:  $\pm$  6,8 ay) sonucu çıkarıldı. Formula mama kullanımı açısından olgular ortalama 2,3 ay, kontrol grubundakiler 1,7 ay mama almış. Katı gıdalara geçiş ayı olgularda ortalama 5,9 ay, kontrol grubunda 4,8 ay olarak belirlendi. (Tablo 9)

**Tablo 9.** Doğum Ağırlığı ve Beslenme Özellikleri

		Mean Ortalama	Std. Deviation Standart sapma	P Değeri
Dogum agirligi (gr)	Olgu	3370	639	,875
	Kontrol	3353	436,5	,876
Anne sütü alımı (ay)	Olgu	12,08	9,96	,186
	Kontrol	9,8	6,89	,186
Formula mama alımı (ay)	Olgu	2,3	4,05	,426
	Kontrol	1,72	3,14	,426
Kati gidalara gecis (ay)	Olgu	5,92	1,63	,000
	Kontrol	4,86	,880	,000

Katı gıdalara geçiş ayı olgularda 5.92 ay, kontrollerde 4.86 aydır. Aradaki 1.06 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ).

Diğer sayısal değişkenler için olgular ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

## 6.2. Atopi ve Alerjik Hastalıklar İle İlgili Bulgular

Ailede atopi varlığı değerlendirildiğinde; toplam 50 olgunun; 13 (%26)'ünün ailesinde alerji öyküsü vardır, 37 (%74)'sinin yoktur. 50 kontrolün; 3 (%6)'ünün ailesinde alerji öyküsü vardır, 47 (%94)'sinin yoktur (Tablo 10).

Ailelerdeki alerjik hastalıklar sınıflandırıldığında olgulardan 5'inin ailesinde alerjik rinit, 4'ünün ailesinde astım, 2 olgunun ailesinde egzema, 1'inin ailesinde gıda alerjisi, 1'inin ailesinde ilaç alerjisi öyküsü vardır. Kontrol grubunda; 2 çocuğun ailesinde astım, 1 çocuğun ailesinde alerjik rinit öyküsü mevcuttur.

**Tablo 10.** Ailede Atopi Öyküsü

Ailede Atopi öyküsü	Var	Yok
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Olgu	13 (%26)	37 (%74)
Kontrol	3 (%6)	47 (%94)
Toplam	16	84

Olguların kontrollere göre, ailesinde alerji öyküsü sıklığı 5.5 kat daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,005$ , OR: 5,5, %95 GA:1.46-20.75) (Tablo 11).

Aile enürezis semptomları açısından sorgulandığında olgu grubundakilerin %40'ının aile bireylerinde enürezis nokturna varlığı tespit edildi. Olguların ailesinde astım ve alerjik rinit sıklığı, kontrollerin ailesindekilerden daha fazladır ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( sırasıyla  $p=0.269$ ,  $p=0.112$ ). (Tablo 11)

**Tablo 11.** Ailede atopi ve enürezis öyküsünün çocukta alerji gelişimi ile ilişkisi

Aile Bireylerinde Alerji ve EN Varlığı	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
Astım	4 (%8)	2 (%4)	0,269
Alerjik Rinit	5 (%10)	1 (%2)	0,112
Egzema	2 (%4)	0	- -
Gıda Alerjisi	1 (%2)	0	- -
İlaç Alerjisi	1 (%2)	0	- -
Enürezis Nokturna	20 (%40)	1 (%2)	<b>0,008</b>

	Değer (OR)	95% Confidence Interval (GA)	P Değeri
Ailede atopi öyküsü	<b>5,505</b>	1,46-20,7	<b>,005</b>

Aile bireylerinde kronik hastalık öyküsü sorgulamasına göre;14 olgunun (%28) , 5 kontrol grubu üyesinin (% 10) aile bireyinde kronik hastalık mevcuttur. Olguların kontrollere göre, aile bireylerinde ek hastalık (kronik hastalık) bulunma sıklığı 3.50 fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.020, OR:1.152, %95 GA: 1.15-10.63).

Enürezis ve atopi ilişkisini değerlendirmek adına özellikle Çocuk Alerji Polikliniği'ne başvuran hastalar çalışmaya alınmadı. Ancak yine de alerji öyküleri

sorgulandığında; toplam 13 olgunun (%26) önceden alerji tanısı almış olduğu saptandı. 37 olguda (%74) tanı konmuş alerji olmadığı belirlendi. Kontrol grubunda ise 5 çocukta (%10) alerji tanısı mevcut olup 45 çocukta (%90) alerji tanısı yoktur.

**Tablo 12.** Önceden bilinen alerji tanısı olma durumu

	Değer (OR)	95% Confidence Interval (GA)	P Değeri
Tanı konulmuş alerji varlığı	3,162	1,03-9,68	0,035

Olgularda, kontrollere göre daha önceden alerji tanısı almış olma sıklığı 3.16 kat fazladır.

Görüldüğü gibi olgularda kontrollere göre, önceden aldığı alerji tanısı daha siktir (sırasıyla %26, %10) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.035, OR=3.16, %95 GA 1.03-9.68) (Tablo 12).

Alerji tanısı almasa da çalışmaya katılan çocuklarda alerjinin varlığını değerlendirmek için yapılan sorgulamaya göre; toplam 4 olguda (%8) astım, 4 olguda (%8) egzema, 4 olguda (%8) ürtiker, 4 olguda (%8) gıda alerjisi, 2 olguda (%4) alerjik rinit, 1 olguda (%2) anjioödem, 1 olguda (%2) ilaç alerjisi, 1 olguda (%2) venom alerjisi öyküsü mevcuttur.

Kontrol grubunda; 1 vakada (%2) astım, 1 vakada (%2) rinit, 2 vakada (%4) ürtiker, 2 vakada (%4) gıda alerjisi, 1 vakada (%2) venom alerjisi öyküsü mevcut olup hiçbirinde anjioödem veya egzema öyküsü yoktur.

Hem olgu hem kontrol grubunda lateks alerjisi öyküsüne rastlanmamıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** Alerji öyküsü varlığı

Alerji öyküsü varlığı	Olgu	Kontrol	P değeri
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Astım	4 (%8)	1 (%2)	0,155
Alerjik Rinit	2 (%4)	1 (%2)	- -
Egzema	4 (%8)	0	0,117
Ürtiker	4 (%8)	2 (%4)	0,678
Anjioödem	1 (%2)	0	- -
Gıda Alerjisi	4 (%8)	2 (%4)	0,678
İlaç Alerjisi	1 (%2)	1 (%2)	- -
Venom Alerjisi	1 (%2)	1 (%2)	- -
Lateks Alerjisi	0	0	- -

Olgularda kontrollere göre, astım, egzema, ürtiker ve gıda alerjisi tanıları daha sıktır. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla  $p=0.155$ ,  $p=0,117$ ,  $p=0.678$ ,  $p=0.678$ ).

Astım tanısı olan 4 olgunun hepsinin astım nedeniyle hastaneye başvurusu vardır. Astım tanısı olan 1 kontrol ise bu nedenle hastaneye başvurmamıştır. Alerji tanısı alan 7 olgunun; 4'ü deri testi ile 3'ü diğer yöntemlerle tanı almıştır. Alerji tanısı alan 3 olgunun; 1'i deri testi ile 2'si diğer yöntemlerle tanı almıştır. Olgularla kontroller arasında alerji tanısı konma yöntemi açısından anlamlı bir fark yoktur ( $p=1.000$ ).

### 6.3. Gıda Alerjisi ile İlişkili Veriler

Gıda alımı ile gelişen alerjik reaksiyon açısından incelendiğinde toplam 50 olgunun; 7 (%14)'sinin gıda alımı sonrası semptom gelişimi vardır, 43 (%86)'ünün yoktur (Tablo 14).

Beş olguda gelişen reaksiyon kaşıntı ve döküntüdür. Olguların 2 tanesinde ishal tariflenmektedir. Reaksiyon gelişimine neden olan gıdalar: 3 olguda inek sütü, 1 olguda yumurta, 1 olguda çilek ve deniz ürünleri, 1 olguda ay çekirdeği, 1 olguda çikolatadır. Toplam 50 kontrolün; 2 (%4)'sinin gıda alımı sonrası semptom gelişimi vardır, 48 (%96)'inin yoktur (Tablo 15). Kontrol grubunda reaksiyon gelişimine neden olan gıdalar: fıstık ve yumurtadır.

**Tablo 14.** Gıda ilişkili alerji sıklığı

Gıda ilişkili alerji	Var	Yok	P değeri
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Olgular	7 (%14)	43 (%86)	0,160
Kontrol	2 (%4)	48 (%96)	
Toplam	9	91	

Olgularda kontrollere göre, gıda sonrası semptom gelişimi daha sıktır. Ancak bu fark anlamlı değildir ( $p=0.160$ ).

### 6.4. Astım Semptomları ile İlişkili Veriler

Olgular ile kontroller arasında, geçmişte wheezing/hırıltı/solunum sıkıntısı, son 12 ayda wheezing yakınması, son 12 ayda wheezing nedeni ile uykudan uyanma, son 12 ayda konuşmayı aksatıcı wheezing atağı geçirme, son 12 ayda egzersiz sonrası gelişen hırıltılı solunum, son 12 ayda enfeksiyondan bağımsız geceleri kuru öksürük gelişmesi, astım atağı geçirme sıklığı ve aktif olarak astım tedavisi görme açılarından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Sırasıyla p değerleri:  $p=0.362$ ,  $p=0.617$ ,  $p=0.617$ ,  $p=0.112$ ,  $p=0.362$ ,  $p=0.617$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Astım semptomlarına göre hastaların değerlendirilmesi

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	<i>P</i> <i>değeri</i>
	Sayı ( % )	Sayı ( % )	
Wheezing öyküsü			
Var	4 (%8)	1 (%2)	
Yok	46 (%92)	49 (%98)	0,362
Son 12 ayda wheezing öyküsü			
Var	3 (%6)	1 (%2)	
Yok	47(%94)	49(%98)	0,617
Son 12 ayda wheezing atağı sayısı			
Hiç	47 (%94)	49(%98)	
1-3	2 (%4)	1 (%2)	
4-14	1 (%2)	0	
Son 12 ayda wheezing nedeni ile uyanma			
Hiç	48 (%96)	49(%98)	
Haftada 1'den az	2 (%4)	1 (%2)	
Haftada 1 veya daha fazla	0	0	
Son 12 ayda konuşmayı aksatıcı wheezing			
Var	2 (%4)	0	
Yok	48(%96)	50 (%100)	
Son 12 ayda egzersiz sonrası wheezing			
Var	3 (%6)	1 (%2)	
Yok	47(%94)	49(%98)	0,617
Son 12 ayda enfeksiyondan bağımsız geceleri kuru öksürük			
Var	6 (%12)	1 (%2)	
Yok	44(%88)	49(%98)	0,112
Herhangi bir zamanda astım öyküsü			
Var	4 (%8)	1 (%2)	
Yok	46(%92)	49(%98)	0,362
Şu anda astım ilacı kullanımı			
Var	3 (%6)	1 (%2)	
Yok	47(%94)	4(%98)	0,617

## 6.5. Alerjik Rinit Semptomları ile İlişkili Veriler

Olgularda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olan bulgular şu şekildedir:

- Grip olmadan gelişen hapşırma burun akıntısı, burun tıkanıklığı sıklığı 5.26 kat fazladır (p=0.020, OR:5.25, %95 GA:1.07- 25.7).
- Son 12 ayda grip olmadan gelişen hapşırma, burun akıntısı, tıkanıklık sıklığı 9.33 kat fazladır (p=0.31, OR:9.93, %95 GA:1.12- 77.7).
- Son 12 ayda burun akıntısına eşlik eden gözlerde kaşıntı, sulanma sıklığı 5.26 kat fazladır (p=0.020, OR: 5.26, %95 GA:1.07- 25.7) (Tablo16).



**Tablo 16.** Alerjik rinit semptomlarına göre hastaların değerlendirilmesi

	Olgu	Kontrol	OR	GA	P
	Sayı (%)	Sayı (%)			
Grip olmadan gelişen hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı varlığı					
Var	9 (%18)	2(%4)			
Yok	41(%82)	48(%96)	5,26	1,07- 25,7	0,020
Son 12 ayda grip olmadan gelişen burun akıntısı, burun tıkanıklığı varlığı					
Var	8 (%16)	1(%2)			
Yok	42(%84)	49(%98)	9,33	1,12-77,7	0,031
Son 12 ayda bu şikayetlere ek olarak gözlerde kaşıntı, sulanma					
Var	9 (%18)	2(%4)			
Yok	41(%82)	48(%96)	5,26	1,07- 25,7	0,020
Mevcut şikayetlerin geliştiği mevsim					
Kış	3 (%6)	1 (%2)			
İlkbahar	6 (%12)	2 (%4)			
Yaz	3 (%6)	0			
Sonbahar	3 (%6)	1 (%2)			
Şikayetlerin günlük aktiviteyi etkileme düzeyi					
Hiç	41(%82)	48(%96)			
Az	4 (%8)	1 (%2)			
Orta	4 (%8)	1 (%2)			
Çok	1 (%2)	0			
Herhangi bir zamanda alerjik rinit öyküsü					
Var	9 (%18)	2(%4)			
Yok	41(%82)	48(%96)	5,26	1,07- 25,7	0,020

Sonuç olarak olgularda kontrollere göre alerjik rinit görülme sıklığı fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.020, OR: 5.26, %95 GA:1.07- 25.7)

## 6.6. Egzema Semptomları ile İlişkili Veriler

Vakalar egzema semptomları açısından değerlendirildiğinde; olgulardan 2'sinde (%4) geçmişte en az 6 ay süren kaşıntılı döküntü öyküsü mevcuttur. 3 olguda (%6) son 12 ayda gelişen kaşıntılı döküntü mevcuttur. Bu 3 olgudaki döküntüler vücut kıvrımları, kulak, göz çevresi, boyun etrafı gibi egzemaya spesifik yerlerdedir.

Kontrol grubunda herhangi bir egzema öyküsü yoktur.

Olgularda kontrollere göre egzema görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 17).

**Tablo 17.** Egzema semptomlarına göre hastaların değerlendirilmesi

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu
	Sayı ( % )	Sayı ( % )
Geçmişte en az 6 ay süren kaşıntılı döküntü		
Var	2 (%4)	0
Yok	48 (%96)	50 (%100)
Son 12 ayda en az 6 ay süren kaşıntılı döküntü		
Var	3 (%6)	0
Yok	47(%94)	50 (%100)
Döküntülerin vücut kıvrımları, kulak, göz, boyun etrafı gibi yerlerde olması		
Var	3 (%6)	0
Yok	47(%94)	50 (%100)
Bahsi geçen döküntülerin meydana geldiği yaş		
2 yaş altı	0	0
2-4 yaş	1 (%2)	0
5 yaş ve üstü	3 (%6)	0
Son 12 ayda döküntülerde Tamamen iyileşme		
Var	3 (%6)	-
Yok	1 (%2)	-
Son 12 ayda kaşıntı nedeniyle uykudan uyanma sıklığı		
Hiç	1 (%2)	-
Haftada 1'den az	1 (%2)	-
Haftada 1 veya daha fazla	1 (%2)	-
Herhangi bir zamanda egzema öyküsü		
Var	4 (%8)	0
Yok	46(%92)	50 (%100)

**Tablo 18.** Alerjiye yatkınlık durumu

Alerjiye yatkınlık	Var	Yok	OR	GA	P değeri
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>			
Olgu	17 (% 34)	33 (% 66)			
Kontrol	6 (% 12)	44 (% 88)	3,778	1,343	0,008
Toplam	33 (%33)	77 (%77)			

Tüm alerji sorgulama verilerine göre alerjiye yatkınlık açısından olgular ve kontroller değerlendirildiğinde; olguların 17'sinde (%34) ve kontrol grubunun 6'sında (%12) alerjiye yatkınlık veya alerji varlığından söz edilebilir.

Sonuç olarak; olgularda kontrollere göre, alerji sıklığı 3.77 kat fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.008, OR:3.77, %95 GA:1.34-10.62) (Tablo 18).

## 7. TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalar, geniş populasyonlar üzerinde tüm dünyada genellikle çeşitli anket yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır. Anket yöntemi ile yapılan çalışmaların bazı dezavantajları olmakla birlikte araştırılan hastalığın özellikleri ve genel populasyonda görülme sıklığı hakkında önemli verilere ulaşılmış yardımcı olmaktadır.

Bizim çalışmamızda her iki merkezde de anket formları aile ile birebir yapılan görüşmeler esnasında doldurularak enürezis ile alerji birlikteliği daha sağlıklı olarak saptanmaya çalışılmıştır.

Primer enürezis nokturna pediatristlerin sık karşılaştıkları bir sorundur. Psikososyal açıdan uygunsuz koşullarda yaşamını sürdürenlerde daha sık görülmekle beraber beş yaşın üzerindeki çocukların %15-20'sinin enüretik olduğu kabul edilir<sup>7</sup>.

Saha çalışmaları enürezisin çok yaygın bir sorun olduğunu göstermektedir. Yapılmış çalışmalara göre enürezis prevalansı; Kore'de 7-12 yaş arası çocuklarda %12.8, İran'da 5-18 yaş arası çocuklarda %6.8 olarak saptanmıştır.<sup>121,122</sup> Türkiye'de yapılmış çalışmalarda ise; İzmir'de 9-12 yaş arası 1024 çocukta enürezis %24.1 (%10.1'i EN, %10.8'i ED, %3.2'i devamlı enürezis) oranında bulunmuştur<sup>124,125,126</sup>. Özden ve arkadaşları tarafından Ankara'da, 6-12 yaş arası 1339 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada enürezis nokturna %17.5, enürezis diurna %1.9 olarak saptanmıştır<sup>116</sup>. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda PEN sıklığını, Gümüş ve arkadaşları<sup>128</sup> %13,7, Öge ve arkadaşları<sup>128</sup> % 11,6 olarak bulmuştur. Şahin ve arkadaşları<sup>129,130,131</sup> 3204 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada bu oranı % 26,6 olarak saptamıştır. Bu oran Amerika'da %1–6, Finlandiya'da % 8,2 ve Batı Avrupa'da ise %3–23 arasında tespit edilmiştir. Ülkeler arasında farklılık ailelerin eğitim seviyesine ve sosyoekonomik seviyeye bağlı olabilir.

Serel ve arkadaşları Türkiye'de PEN prevalansını saptamak için 7–12 yaş arası 5754 çocuk üzerinde daha kapsamlı ve daha geniş bir topluma yayılmış başka bir çalışma yapmışlardır<sup>127</sup>. PEN sıklığını %11,5, diurnal enürezisin sıklığını ise %0,5 olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızdaki anketler enürezisi olan ve olmayan iki ayrı gruba yapıldığından, çalışmanın sonunda enürezisin sıklığı hakkında yorum yapılamamıştır.

Literatürde mevcut çalışmalarda, enürezis ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren farklı sonuçlar bulunmaktadır. Özellikle erkek çocuklarda, kızlardan daha sık PEN gözleendiğini bulmuşlardır.

Enürezis nokturnanın görülme sıklığı erkeklerde % 11,7–16,9 kızlarda ise % 6,8–10,6 arasında değişmektedir<sup>132,133,134</sup>. EN erkeklerde daha fazla görülmeyle birlikte, ED kızlarda daha fazladır. Erkek / kız oranı 1.5/1 ile 2/1 arasında değişmektedir. Kızlar mesane kontrolünü erkeklerden daha önce kazanır<sup>131,132</sup>.

Çalışma grubumuzdaki olguların % 60'i erkek, % 40'ı kızdı. Çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerde daha çok PEN olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Enürezis tanımına girme yaşı tartışmalıdır. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) tanı sistemine göre, beş yaşından büyük çocukların, diğer bir tanı sistemi olan International Classification of Mental Disease (ICD-10)'a göre ise dört yaşından büyük çocuklar olarak kabul edilmektedir<sup>131,135</sup>.

Çalışmamızın tanımlayıcı bir çalışma olması için yedi yaş ve üzeri çocuklar alınarak çalışma grubumuz oluşturuldu. Çalışma grubunun yaşı 7–17 yıl ( $10,5 \pm 2,8$  yıl), kontrol grubunun yaşı 7–17 yıl ( $11,1 \pm 2,8$  yıl)'dı.

Yaş arttıkça EN sıklığının azaldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hansakunachai ve arkadaşlarının<sup>136</sup> enürezisin önemli bir toplumsal sorun olduğunu göstermek için 3453 okul çağındaki 5-15 yaş arası Taylandlı çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada enürezisin %4,7 oranında gözleendiği ve bunun da %3,9'unun EN olduğunu saptamıştır. Yaş grubu olarak incelendiğinde ise, beş yaşındakiler %10, yedi yaşındakiler %5,3, on yaşındakiler %3, oniki yaşında olanlar %1,2'sini oluşturmaktadır. 13–15 yaş arasında ise hiç enüretik çocuk saptamamışlardır. Çalışmanın sonunda yaş ilerledikçe enüreziste azalma olduğunu gözlenmiştir. Vulliamj ve arkadaşları<sup>137</sup> ile Brock ve arkadaşları<sup>138</sup> EN sıklığının yaş ile azalmakta olduğunu göstererek küçük yaş grubunda prevalansın çok yüksek olması ve yaşla birlikte prevalansın düşmesi teorisini desteklemektedir. PEN beş yaşındakilerin yaklaşık %20'sinde görülürken, altı yaşındakilerin %10 kadarında görülür ve yıllık %15 gibi spontan düzelme gözlenir<sup>136,137,138</sup>.

Bizim çalışmamızda olgu grubunun %70'i 7-10 yaş arasında idi. Yaptığımız çalışma da yaş arttıkça enürezis sıklığının azalmakta olduğunu desteklemektedir.

Primer enürezis nokturnanın etiolojisinde aile öyküsünün rolü yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Wang ve arkadaşları<sup>131,139</sup> Çin'de PEN etiolojisinde aile öyküsünün etkisini araştırmak için 411 PEN'li çocuk üzerinde bir çalışma yapmıştır. Bu çocukların 235'i erkek ve 176'sı kız olduğu gözlemiştir. Erkek / kız oranını 1.3/1 olarak saptamıştır. Bu çocukların 94'ünde (%22,87) pozitif aile öyküsü tespit etmiştir.

Ferguson ve arkadaşlarının<sup>139</sup> sekiz yıl süren,1265 çocuğu kapsayan PEN'deki aile öyküsünü araştıran prospektif çalışmasında idrar kontrolünün kazanılmasında en önemli faktörün aile öyküsü olduğu saptanmıştır. Anne-baba ya da kardeşlerin iki veya daha fazlasında enürezis öyküsü varsa idrar kontrolünün normal çocuklara göre bir buçuk yıl daha geç kazanıldığını göstermişlerdir.

Loeys ve arkadaşlarının<sup>140</sup> PEN'li 32 ailede yaptıkları genetik araştırmada dokuz ailede 22 q 11, altı ailede 13q 13–14 ve 4 ailede 12 q kromozomları ile ilişki bulmuşlardır. EN'nin bazı ailelerde daha sık görülmesi altta yatan genetik bir zemin olduğunu göstermektedir. Ayrıca immunogenetik yönden yapılan çalışmalarda HLA-DQ1'in hasta grubunda % 77,7 gibi yüksek bir oranda bulunduğu saptanarak (kontrol grubunda % 38 olan bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş) EN ile HLA-DQ1 arasında birliktelik olduğu gösterilmiştir<sup>141</sup>.

Bizim çalışmamızda da enürezisi olan grubun %40'ının ailesinde enürezis nokturna öyküsü mevcut olup bu konuda yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalık olan astım; yaşam kalitesini kısıtlayan nedenlerin başında gelmektedir. Astımın prevalans ve morbiditesi kentsel toplumlara etkilemesi açısından gittikçe büyüyen bir problemdir. Epidemiyolojik çalışmalar, tüm bilgi birikimi ve ilerlemiş tedavi olanaklarına rağmen astım ve allerjik rinit gibi atopik hastalıkların prevalansında son 30 yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, hızlı bir artış olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ABD' de 1980 yılından itibaren günümüze kadar astım prevalansında %60 gibi bir artış olduğu bildirilmektedir.<sup>142</sup> Bu artışla bağlantılı olarak coğrafi, ırksal, genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Türkiye’de 2004 yılında 14 ilde 6-15 yaş arası 25.843 çocuk üzerinde yapılan ISAAC faz 1 anket çalışmasında, ortalama astım prevalansı % 13.3 (%8.3- %18.3) olarak saptanmıştır. Alerjik hastalık prevalansı; özellikle İstanbul, Samsun, Tarsus, gibi deniz kenarı illerimizde ortalamanın üzerinde, buna karşılık Isparta, Eskişehir, Erzurum gibi illerimizde ortalamanın altında bulunmuştur.<sup>143</sup>

Bizim çalışmamızda ise İzmir ilinde çocuklarda astım prevalansı %10 olarak bulundu. Türkiye’de yapılan ISAAC anket çalışmalarına göre değerlendirildiğinde, İzmir’de yaşayan çocuklarda astım prevalansının ortalamaya yakın olduğu görüldü.

Çocukluk çağında en sık görülen alerjik hastalık, alerjik rinit (%20-40). Literatürde alerjik rinit ve astımın sıklıkla bir arada bulunabileceği bildirilmektedir. Ülkemizde ISAAC anket metoduyla yapılan ilköğretim çağındaki çocukları kapsayan çalışmalarda alerjik rinit oranı %8.6-17.6 arasında bulunmuştur.<sup>145,146</sup>

Bizim çalışmamızda ise alerjik rinit sıklığı %22 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre İzmir’de alerjik rinit sıklığının Türkiye ortalamasına benzer olduğu görüldü.

Literatürde egzemanın astımın gelişimi ve devamı ile ilişkisi bildirilmektedir.<sup>147</sup> Sole ve arkadaşları tarafından, 21 merkezde yaklaşık 80.000 çocuk üzerinde yapılan ISAAC anket çalışmasında 6-7 yaş arası egzema prevalansı %7.3-13.3, doktor tanılı egzema %7.9-15.4 ve 13-14 yaş arası egzema prevalansı %6.3-11.8, doktor tanılı egzema %2.2-14.2 oranında bulunmuştur.<sup>148</sup>

Bizim çalışmamızda ise 7-17 yaş arası çocuklarda atopik egzema prevalansı %8 ile literatürle uyumlu bulundu.

Amerika Birleşik Devletleri’nde NHANES’in (National Health and Nutrition Examination Survey) 2005-2006 yılları arasında genel popülasyonda (çocuk ve erişkin) 8203 katılımcıda anket yöntemiyle yaptıkları çalışmada besin alerjisi sıklığı %16,8 olarak saptanmıştır. En yüksek prevalans 1-5 yaşlarında %28,1 olarak saptanmıştır.<sup>93</sup>

Verilerimize göre gıda ilişkili semptom geliştirme sıklığı, gıda alerjisi tanısı tartışmalı olmakla birlikte, Türkiye'deki diğer çalışmalarla uyumlu şekilde %18 olarak saptandı.

Çalışmamızın son kısmında astım, atopi ve enürezis arasındaki ilişki literatür ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Literatürdeki çoğu çalışma kan İmmunglobulin E ve eozinofilik katyonik protein düzeyi bakılarak yapılmıştır. Mungan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada enürezisli hasta grubunda, kontrol grubuna göre eozinofilik katyonik protein düzeylerinin 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>121</sup> Literatürde 7-16 yaş arası tedaviye dirençli enürezisi olan ve üçüncü basamağa refere edilen çocuklar üzerinde yapılan bir incelemede astım öyküsü ve kanıtlanmış alerji öyküsünün kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha sık ( $p<0.05$ ) görüldüğü saptanmıştır.<sup>122</sup>

Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak astım ve AR'li olgularda EN sıklığının, astım ve AR olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.01$ )

Alerjik hastalıklar ile enürezis ilişkisini araştıran bu çalışma, literatürde az sayıda benzer çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. Çalışmamızda astımlı olgularda EN sıklığının, astım olmayan gruba göre daha yüksek oranda olduğu saptandı. Bu sonuç astımlı çocuklarda; uyku bozukluğu ve sistemik alerjen cevabına bağlı düz kas spazmının hem direkt (mesane düz kasında kasılma) hem de indirekt etkisi (fonksiyonel mesane kapasitesinde azalma) sonucu gece idrar kaçırmanın daha sık görülebileceğini düşündürmektedir.

Tanımlayıcı, kesitsel olarak yaptığımız bu anket çalışmamızın kısıtlılıklarına örnek olarak astım tedavisi sonrası enürezisin düzeliş düzelmediği sorgulanmaması, dolayısıyla astım tedavisinin enürezis üzerine olan etkisi hakkında yorum yapılamaması sayılabilir. Bu çalışmanın sonucunda ayrıca, astımın eşlik ettiği ve geleneksel enürezis tedavilerine cevap vermeyen hastalarda, astım tedavisinin düzenli kullanılıp kullanılmadığının sorgulanması gerektiği yorumu çıkarılabilir. Ayrıca 7-17 yaş arası 100 çocuğun çalışmaya alınması sonucu örneklem grubunun küçük olması da sonuçlardaki %95 güven aralığının geniş olmasına ve veri güvenilirliğinin azalmasına yol açmıştır. Öte yandan çalışmamızda 7-17 yaş arası



çocukların seçilmesinin nedeni, alerjilerin ortaya çıktığı ve enürezis ile birlikte çocuk ve ailesi için uzamış bir probleme dönüşerek psikososyal açıdan daha sorunlu hale geldiği zaman dilimi olmasıdır.

Yeni çalışmalarda enürezis sorgulamasında uyku bozuklukları ve obezitenin etkisine yer verilebilir. Öte yandan uyku bozukluklarının altında yatan alerjik hastalıkların varlığı da sorgulanabilir. Etiyolojide önmeli bir yeri olan anogenital bozuklukları ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları da iyi irdelenmelidir. Biz çalışmamızda bu özellikleri taşıyan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışmanın saha çalışması olmaması ve çalışmanın üçüncü basamak sağlık kurumlarında seçilmiş vakalarla yapılmış olmasının sonuçları etkilemiş olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar daha geniş kapsamlı ve heterojen gruplarla yapılırsa sonuçların daha değerli olacağı kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda alerjinin tespiti için iyi bir anamnez ve doğru sorgulama yapılmasının önemi vurgulanmak istenmiştir. Mevcut alerjiyi ortaya çıkarabilecek şekilde hazırlanmış sorgulama formları ile tedavi ve takipte doğru yol izlenme ihtimali yükselecek ve gereksiz yere yapılan girişimsel ve maliyeti yüksek olan tetkiklerden kaçınılmış olacaktır.

Sonuç olarak, doğru bir metodoloji ile alerjik hastalıklar ve enürezis arasında gerçekten bir birliktelik olup olmadığını saptamak mümkündür. Bunların tedavi edilebilir ve önlenabilirliği incelenmelidir. Bu da ancak iyi bir öykü ve hastaların uzun dönem izlemi ile gerçekleştirilebilir.

## 8. SONUÇLAR

Primer enürezis nokturna ile alerjik hastalıkların birlikteliğinin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada, DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi ve Genel Pediatri Poliklinikleri'ne başvuran enürezis şikayetli 50 çocuk çalışma evrenini oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda aktif yakınması olmayan 50 çocuk alınmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışma grubundaki çocukların yaşı 7–17 yıl ( $10,5 \pm 2,8$  yıl), kontrol grubundakilerin yaşı 7–17 yıl ( $11,1 \pm 2,8$  yıl)'dı. Çalışma grubunu oluşturan 50 çocuğun 20'si (%40) kız, 30'u (%60) erkekti. Kontrol grubununun 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkekti.
2. Erkeklerde kızlara göre daha fazla PEN olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p=0.109$ ).
3. Olgu grubundaki çocukların %80'i 7-10 yaş arasında idi. Yaş arttıkça EN sıklığının azaldığı görüldü.
4. Enürezisi olan grubun %40'ının ailesinde enürezis nokturna öyküsü mevcut olup bu konuda yapılan çalışmaları desteklediği görüldü.
5. Çocuklarda astım prevalansı %10, alerjik rinit prevalansı %22, atopik egzema prevalansı %8, gıda alerjisi sıklığı %18 olarak bulundu.
6. Astım ve AR'li olgularda EN sıklığının, astım ve AR olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.01$ ).
7. EN'lı çocuklarda astım, egzema, ürtiker ve gıda alerjisi tanılarının daha sık olduğu görüldü.
8. EN 'lı olgularda alerji sıklığı 3.77 kat fazla olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ( $p=0.008$ ).

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Van Hoecke E, De Fruyt F, De Clercq B, Hoebeke P, Vande Walle J. Internalizing and Externalizing Problem Behavior in Children with Nocturnal and Diurnal Enuresis: A Five-Factor Model Perspective. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(5): 460–468.
- 2- Barret DM, Wein AJ. Voiding dysfunction: Diagnosis, classification and management. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howard SS, Duckett
- 3- Dönmez O. Çocuklarda Nokturnal Enürezis. *Güncel Pediatri* 2004; 2(3) : 134-136.
- 4- Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology*. 2006 Aug;68(2):406-9.
- 5- Ergüven M, Çelik Y, Deveci M, Yıldız N. Primer enürezis nokturnada etiyolojik risk faktörleri. *Türk Pediatri Arsivi* 2004; 39(2) : 83-87.
- 6- Boris NW, Dalton R. Vegetative disorders. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Baskı, Saunders:Elsevier, 2007: 113-114.
- 7- Schmitt BD. Nocturnal Enuresis. *Pediatr Rev* 1997; 18(6) : 183-91.
- 8- Naçar N, Isık P. Enürezis noktürna. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 895-912.
- 9- Ramakrishnan K. Evaluation and Treatment of Enuresis. *Am Fam Physician*. 2008; 78(4): 489-496.
- 10- Şahin AH, Şahin H, Tatar H, Sancar S. Detecting the prevalence of the enuresis and associated factors among the primary school aged children in Bursa City Center Turkey 2007.
- 11- Rushton HG. Nocturnal Enuresis: Epidemiology, evaluation and available treatment options. *J Pediatr* 1989;114:691–6.
- 12- Bendiner E. Baron von Pirquet. The aristocrat who discovered and defined allergy. *Hospital practice* 1981; 198:137-58.
- 13- Cohen SG. Avicenna on food aversions and dietary prescriptions. *Allergy Proceeding*. 1992; 13: 199-20.3
- 14- Cohen SG. Discovery and Rediscovery *Allergy Proceeding*. 1992;13:97-104.
- 15- Cohen SG. The American Academy of Allergy, historical review. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 332-474.
- 16- Cohen SG. Evars R III. Asthma, allergy and immunotherapy: a historical review. *Allergy Proceeding* 1991; 12: 407-15.
- 17- Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, et al. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: A whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2003; 108(2): 1-8

- 18-** Wahn u, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-99.
- 19-** Wuthrich B. What is atopy? Condition, disease or syndrome? *Curr Probl Dermatol* 1999; 28: 1-8
- 20-** Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8 (3):483—91
- 21-** Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J*. 1998; 12 (2): 432-71
- 22-** Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (2Pt 1): 224-31.
- 23-** The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1232-55.
- 24-** Ones U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006; 61: 1448-53.
- 25-** Turktas I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Türk J Pediatr*. 2001; 43:1-11
- 26-** Kuyucu S. Uluslar arası çocukluk çağı astma ve alerjileri (ISAAC) faz I çalışması sonuçlarına göre Ankara ili 9-11 yaş çocuklarında astma prevalansının belirlenmesi.
- 27-** Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Güler N, Yalcın I. Prevalence of childhood asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy*. 1997; 52: 570-5.
- 28-** Ones U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006; 61:1448-53.
- 29-** Karaman Ö, Türkmen M and Uzuner N. Allergic disease prevalence in İzmir. *Allergy* 1997; 52: 689-90.
- 30-** Karaman Ö, Turgut CS, Uzuner N, Ölmez D, Babayiğit A, Köse S and Tezcan D. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9 to 11 year old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:319-24

- 31-** Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. In: Ciba Foundation Editör. The Rising Trends in Asthma. John Wiley & Sons, Chicester 1997;122-39.
- 32-** Von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma- still amatter of controversy? Q J Med 1998; 91:767-771.
- 33-** Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
- 34-** Christiansen SC. Day care, siblings and asthma: please, sneeze on my child. N Engl J Med 2000;343:574- 575.
- 35-** Rook JAW, Standford JL. Give us this day our daily germs. Immunol Today 1998;19:113-116.
- 36-** Björkstén B, Kjellman B, Zeiger RS. Development and prevention of allergic disease in chilhood. In: Middleton E, Reed CE, Ellis, Adkinson FN, Yunginger JW, Buse WW editors. Allergy:principles and practice volume 2.5th ed.St Louis: Mosby, 1998; 12: 816-87.
- 37-** Michel FB, Bousquet J, Greillier P, et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentration and matemal allergy fort the prediction of atopic diseases in infancy. J Allergy Clin Immunol 1980; 65: 422-30.
- 38-** Johnson CC, Ownby DR, Peterson EL. Parental history of atopic disease and concertration of cord blood IgE. Clin Exp Allergy 1996; 26: 624-9.
- 39-** Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma: Dose mother confer more risk than father? Am J Respir Çare Med 1998; 158: 176-81.
- 40-** Siy MR. Allergic disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, Philedelphia 2000; 17th edition, chapter 134, 614- 8.
- 41-** Wirght RJ, Weis ST Epidemiology of allergic disease. In:Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM editors. Allergy. 2nd ad. London: Mosby, 2001; 19: 203- 12.
- 42-** Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 9-19.
- 43-** Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, et al. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune sysetem. J Allergy Clin immunol 1998; 102: 539-54.
- 44-** Halken S, Hoşt A, Nilsson L, et al. Passive smoking as a risk factor for development

- of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50:95-105.
- 45-** Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 44-52.
- 46-** Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-9.
- 47-** Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-92.
- 48-** Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: 102-8. 62.
- 49-** Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, et al. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861-5.
- 50-** Woods RK, Thein FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: 625-6.
- 51-** Forastiere F, Pistelli R, Setsini P, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children the Environment). *Thorax* 2000; 55:283- 8.
- 52-** Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects primary and secondary allergy prevention *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (Suppl.16): 9-32.
- 53-** Gemicioğlu B. Bronş astımı. In: Erk M.ed. *Göğüs Hastalıkları*, 1st.ed. İstanbul. İ.Ü. Yayınları No 4297, 2001; 621-658.
- 54-** Platts-Mills TAE, Pauwels RA, Holgate ST. Asthma. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM editors. *Allergy*. 2nd ed. London: Mosby, 2001; 32: 17-35.
- 55-** Uyan AP, Gözükara A, Yeşildal N. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in Duzce, Turkey : ISAAC Phase One. *The Int J Epidemiol* 2003; 1(1).
- 56-** Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests.

Pediatr Pulmonol 2004; 38(2): 107-114.

- 57-** Gill M, Walker S, Khan A, et al. Exhaled nitric oxide levels during acute asthma exacerbation. *Acad Emerg Med* 2005; 12(7): 579-586.
- 58-** Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (4 Pt 2): 169-174.
- 59-** Martinez FD. Virüs and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (3 Pt 2): 95-99.
- 60-** Jones CA, Holt PG. Immunopathology of allergy and asthma in childhood. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 2) : 36-39.
- 61-** Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Respir J* 1993; 23(5) : 360-369.
- 62-** Romagnani S. Th1 and Th2 cells: role in human disorders. *European Congress of Allergology and Clinical Immunology 1995; Proceeding book: 5-9.*
- 63-** Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB. Respiratory syncytial virüs-induced chemokine expression in the lower airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6) : 1918-24.
- 64-** Bosquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47(1): 3-11.
- 65-** Wilson N, Silverman M. Bronchial responsiveness and its measurement. Silverman M (editor). *Childhood asthma and other wheezing disorders.* Chapman and Hall Medical 1995: 141-174.
- 66-** Pamukçu A, Baskın E. Bronşial hiperreaktivite. *Medical Network Klinik Bilimler* 1996; Kasım: 231- 234.
- 67-** Montgomery GL, Tepper RS. Changes in airway reactivity with age in normal infants and young children. *Am Rev Res Dis* 1990; 142(6 Pt 2) : 1372-1376.
- 68-** Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, et al. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. *Pediatrics* 2000; 106(6) : 1442-1446.
- 69-** Yüksel H. Astım patogenezi. *Çocuk Göğüs Hastalıkları Sempozyumu Bildiri Kitabı Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 2004: 21-25.*

- 70-** Caffarelli C, Bacchini PL, Gruppi L, Bernasconi S. Exercise-induced bronchoconstriction in children with atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(8) : 655–661.
- 71-** Corren J. The connection between allergic rhinitis and bronchial asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(1) : 13–18.
- 72-** de Groot H, Brand PL, Fokkens WF, Berger MY. Allergic rhinoconjunctivitis in children. *BMJ* 2007; 335(7627) : 985-988.
- 73-** Çokuğraş H. Allerjik hastalıklar ve atopik dermatit prevalansı. *Güncel Pediatri* 2005; 3(1) : 15.
- 74-** Andersson M, Greiff L, Svensson C. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Busse WW, Holgate ST (eds). *Asthma and rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995, S145-146.
- 75-** Tripathi A, Booth BH. Diagnosis of immediate hypersensitivity. In: Grammer L.C, Greenberger P.A, eds. *Patterson's Allergic Disease*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2002. p.45-159.
- 76-** Marby RL. Blending Skin End Point Titration and in vitro methods in clinical practice. *Otolaryngologic Clin of N.A* Feb 1992; 25(1): 61 -70.
- 77-** Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 350-35.
- 78-** Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA Workshop Report). *J Allergy Clin Immunol* November 2001;108(5)suppl: S147-334.
- 79-** Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul; 108(1 Suppl): S9-15. Review.
- 80-** Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FE, Ailen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3 Pt 2):S390-413.
- 81-** Sakarya, Allerjik Rinitli Çocuklarda Serum Antioksidan Vitamin ve Magnezyum Düzeyleri, Ondokuz mayis üniversitesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı uzmanlık tezi, haziran 2006.
- 82-** Passalacqua G, Baiardini I. Quality of life in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2006; 6 (3): 62-66.



- 83-** Skoner DP: Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S2-8.
- 84-** Ong PY, Lenung DYM. Atopic dermatitis. In: Gramer LC, Greenberger PA editors. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 12: 297-88.
- 85-** Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(suppl): 114-22.
- 86-** Siy MR. Allergic disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia 2000; 17th edition, chapter 134, 614-8.
- 87-** Bumez P, Malmberg E, Chin S, et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (3): 314-22.
- 88-** Hoş A, Andrea S, Chanrkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-69.
- 89-** Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques and interpretation. In: *Allergy. Principles and practice volume 1* Middleton E, Reed CE (eds) 1998; 11: 433.
- 90-** Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1-58.
- 91-** Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. 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: 813-24.
- 92-** Sampson HA, Burks AW. *Adverse Reactions to Foods*. Middleton's *Allergy: Principles and Practice*: 7th edition. China: Elsevier; 2009. 1139-67.
- 93-** Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-25.
- 94-** Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
- 95-** Perlmutter AD, Enuresis. In: Kelasis PP, King LR (eds). *Clinical Pediatric Urology*. 2nd ed. Philadelphia: N.B. Saunders Co, 1985: 311-25.
- 96-** Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. ICCS. *Br J Urol*

1998;81:1-16.

- 97-** American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. American Psychiatry Press. WashingtonDC,1995:1537-41.
- 98-** Ruhston HG. Wetting and functional voiding disorders. Urol Clin North Am 1995;22(1):75- 93.
- 99-** Schmitt BD. Toilet training basics. Your Child Healthy, 1 th ed. New York: Bantam Books, 1994: 333- 37.
- 100-** Guyton AC, Hall JE. Human Physiology and Mechanisms of the Bladder, Micturation. Human Physiology and Mechanisms of Disease, 6 th ed. Philadelphia: N.B. Saunders Co; 1997. 264- 65.
- 101-** Green M. Enuresis. In: Green M (ed). Pediatric Diagnosis, 6th ed, Indiana: WB Saunders Company 1998: 425- 26.
- 102-** Schmitt BD. Enuresis. In: Berman S (ed). Pediatrics Decision Making, 3 th ed, Colorado: A Times Mirror Company, 1996: 38- 9.
- 103-** Koff SA. Enuresis. In: Koff SA (ed). Campbells Urology, Seventh edition,W.B. Saunders Company, 1990; 2055- 68.
- 104-** Austin PF, Ritchey ML. Dysfunctional voiding. Pediatr Rev 2000;21: 9-10.
- 105-** Vemulakonda VM, Jones EA. Primer diagnosis and management of uncomplicated daytime wetting in children. Nat Clin Pract Urol 2006; 3(10) : 551- 558.
- 106-** Düşünsel R. Enürezis Nokturnalı Çocuğa Yaklaşım. Güncel Pediatri 2008; 6(1) :109-111.
- 107-** Von Gontard A, Freitag CM, Seifen S, Pukrop R, Rohling D. Neuromotordevelopment in nocturnal enuresis. Dev Med Child Neurol 2006; 48(9) : 744–750.
- 108-** Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related tothe age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. Pediatrics 1986; 78(5) : 884–990.
- 109-** Joinson C, Heron J, Butler R, et al. A United Kingdom Population-Based Study of Intellectual Capacities in Children With and Without Soiling, Daytime Wetting, and Bed-wetting. Pediatrics 2007; 120(2) : 308-316.

- 110-** Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr.* 1997; 86(4) : 381–384.
- 111-** Gümüş B, Vurgun N, Lekili M, et al. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7–11 years in Turkey. *Acta Paediatr* 1999; 88(12) : 1369-1372.
- 112-** Elder JS. Voiding dysfunction. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Baskı, Saunders:Elsevier, 2007: 2249-2253.
- 113-** Bodur Ş, Soysal ŞA. Enürezis Nokturna: Yalnızca Bir Tuvalet Eğitimi Sorunu mu?. *Sted* 2005; 14(7) : 165.
- 114-** Moffatt MEK. Enuresis. Outcomes During Childhood. *Ambulatory Pediatr* 1995; 33: 406- 412.
- 115-** Demirören K, Özel A, Demirören S. Enürezisli çocuklarda üriner sistem anormallikleri. *Fırat University Journal of Health Sciences (Tıp)* 2006; 20(2) : 133-138.
- 116-** Ozden C, Ozdal OL, Altinova S, et al. Prevalence and Associated Factors of Enuresis in Turkish Children. *Int Braz J Urol* 2007; 33(2) : 216-222.
- 117-** Bernard-Bonnin AC. Diurnal enürezis in childhood. *Can Fam Physician* 2000; 46: 1109-1115.
- 118-** Gür E, Turhan P, Can G et al. Enuresis: Prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatrics International* 2004; 46(1) : 58–63.
- 119-** Bray GW. Enuresis of allergic origin. *Arch Dis Child* 1931; 6(34) : 251-253.
- 120-** Zaleski A, Shokeir MK, Gerrard JW. Enuresis: familial incidence and relationship to allergic disorders. *Can Med Assoc J.* 1972; 106(1) :30-31.
- 121-** Mungan NA, Seckiner I, Yesilli Ç, Akduman B, Tekin IO. Nocturnal enuresis and allergy. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(3) : 237-241.
- 122-** Rawashdeh F, Hvistendahl GM, Kamperis K, Hansen MN, Djurhuus JC. Demographic of enuresis patients attending a referral centre. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(5): 348-353.
- 123-** Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Bladder hypersensitivity of interstitial cystitis complicated by allergic diseases. *Urology.* 2001; 57(6 Suppl 1): 125.

- 124-** Lee SD, Sohn DW, Lee JZ, Park NC, Chung MK. An epidemiological study of enuresis in Korean children. *BJU Int.* 2000 ; 85(7) : 869-73.
- 125-** Safarinejad MR. Prevalence of nocturnal enuresis, risk factors, associated familial factors and urinary pathology among school children in Iran. *J Pediatr Urol.* 2007; 3(6) :443-452.
- 126-** Arslan N, Soylu A, Türkmen M, Kavukçu S. Tuvalet konforunun üriner inkontinans üzerine etkisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 21- 24.
- 127-** Serel TA, Akhan O, Koyuncuoğlu HR, Öztürk A, Doğruer K, Ünal S, Çelik K. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:537–9.
- 128-** Gümüş B, Vurgun N, Lekili M, Işcan A, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Paediatr.* 1999;88(12):1369-72.
- 129-** Öge Ö, Koçak İ. Gemalmaz H: Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2001;43(1):38-43.
- 130-** Şahin AH, Şahin H, Tatar H, Sancar S. Detecting the prevalence of the enuresis and associated factors among the primary school aged children in Bursa City Center Turkey 2007.
- 131-** Kaplan GW, Wallace WW, Orgel HA, Miller JR. Serum immunoglobulin E and incidence of allergy in group of enuretic children. *Urology.* 1977;10(5):428-30.
- 132-** F. Enürezis Nokturna. *Katkı Pediatri Dergisi Çocuk Ruh sağlığı.* 1996;5:789-802.
- 133-** Forstythe WL, Redman A. Enuresis and spontaneous cure rate: Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child* 1974;49:259-63.
- 134-** Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;21:248.
- 135-** Wang QW, Wen JG, Zhang RL, Yang HY, Su J, Liu K, Zhu QH, Zhang P. Family and segregation studies: 411 Chinese children with primary nocturnal enuresis. *Pediatr Int.* 2007;49(5):618-22.
- 136-** Kliegman, Behrman, Jensen. Diagnosis of allergic disease In Nelson *Textbook of Pediatrics.* 18th. ed.Am, 2005:941.
- 137-** Hansakunachai T, Ruangdaraganon N, Udomsubpayakul U, Sombuntham T,

- Kotchabhakdi N. Epidemiology of enuresis among school-age children in Thailand. *J Dev Behav. Pediatr.* 2005;26(5):356-60.
- 138-** Vulliamj D. The day and night output of urine in enuresis. *Arch Dis Child* 1956;3(1):439-43.
- 139-** Brock WA, Kaplan GW. Voiding dysfunction in children. *Curr Prob Pediatr* 1980;10,1-63.
- 140-** Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics.*
- 141-** Loeys B, Hoebeke P, Raes A, Messiaen L, De Paepe A, Vande Walle J. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *British Journal of urology Int.* 2002; 90(1):76-83.
- 142-** Jacobson JS, Mellins RB, Garfinkel R, et al. Asthma, body mass, gender, and Hispanic national origin among 517 preschool children in New York City. *Allergy.* 2008Jan;63(1):87-94.
- 143-** Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):566-574.
- 144-** Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6): 565-574.
- 145-** Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(7):524-526.
- 146-** Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy.*
- 147-** Kut A. Dünyada ve Türkiye’de çocuklarda astım epidemiyolojisi. Dağlı E, Karakoç F (editörler). *Çocuk Göğüs Hastalıkları.* 1. Baskı, Nobel, 2007: 69-72.
- 148-** Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(6):367-376.

## 10. EKLER

### Ek-1

#### ALERJİ SORGULAMA ANKETİ

- Herhangi bir gıda alımı sonrası çocuğunuzda oluşan semptomlardan uygun olanları işaretleyiniz. (Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)  
Ürtiker                      Bayılma                      Hışıltı      Şok      Egzama /Atopik dermatit  
Davranış değişikliği      Mide bulantısı      Kusma      Kaşıntı      İshal      Anafilaksi  
Diğer.....
- Çocuğunuzda herhangi bir probleme neden olan gıdayı ve gelişen problemi belirtiniz.  

<u>Gıda</u>	<u>Problem</u>
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
- Çocuğunuz daha önce aşağıdaki tanılardan birini/birkaçını aldı mı?  
Astım                      Egzama  
Rinit                      Ürtiker/Anjioödem  
İlaç alerjisi              Gıda Alerjisi  
Lateks alerjisi              Venom alerjisi ( Arı/Yabanarısı)
- Eğer çocuğunuzda astım tanısı varsa, hangi sıklıkta salbutamol (ventolin) ile kurtarma tedavisi uygulanmanız gerekmektedir?  
Haftada birden az  
Haftada iki  
Günde bir  
Hiç
- Çocuğunuz astım nedeni ile hastaneye başvurdu mu?  
Hayır  
1 gecelik yatış  
Acil serviste gözlem  
Yoğun Bakım Ünitesinde yatış
- Çocuğunuz egzama tanısı aldı mı?  
Evet  
Hayır
- Eğer egzama tanısı varsa, aşağıdaki tedavilerden hangisine ihtiyaç duyuldu?  
Steroidli kremler  
Antibiyotik  
Nemlendiriciler  
Oral steroidler  
Antihistaminikler  
Diğer kremler  
Hepsi

- Hiçbiri
8. Çocuğunuzun alerjisi hangi testler ile saptandı?  
Deri testi  
Kan tahlili  
Sonuçlar:
9. Çocuğunuzun başka medikal problemi var mı?  
Akciğer hastalığı  
Böbrek hastalığı  
Kalp hastalığı  
Mide problemleri  
Davranış problemleri  
Deri hastalığı  
Diğer.....

10. Çocuğunuz daha önce hiç hastaneye yattı mı?

Hayır

Evet

Tarih                      Neden

.....  
.....  
.....

11. Doğum öyküsü

- a. Gebelik döneminde herhangi bir problem oldu mu? Evet..... Hayır.....  
b. Doğum sırasında herhangi bir problem oldu mu? Evet..... Hayır.....

12. Doğum ağırlığı .....

Bebeklikte nasıl beslendi?

Anne sütü ( Kaç ay?.....)

Formula mama ( Hangisi?.....)

13. Katı gıdalara ne zaman (kaç aylıkken) geçildi?

### AİLE ÖYKÜSÜ

1. Ailenizde aşağıdaki tanılardan herhangi biri mevcut mu?

Gıda alerjisi

Saman nezlesi

Egzama

Astım

İlaç alerjisi

2. Aile bireylerinde eşlik eden ek hastalık öyküsü var mı?

Kalp hastalığı

Akciğer Hastalığı

Mide Hastalığı

Cilt hastalığı

Diğer.....

### **“Wheezing” Sorgulaması**

1. Geçmişte çocuğunuzda wheezing veya hırıltılı solunum yakınması oldu mu?

Evet

- Hayır  
(Eğer cevabınız "hayır" ise 6. Soruya geçiniz.)
2. Son 12 ayda çocuğunuzda wheezing veya hırıltılı solunum yakınması oldu mu?  
Evet  
Hayır  
(Eğer cevabınız "hayır" ise 6. Soruya geçiniz.)
3. Son 12 ayda çocuğunuzda kaç kez wheezing atağı oldu?  
Hiç  
1-3  
4-12  
12'den fazla
4. Son 12 ayda ortalama kaç kez çocuğunuz wheezing nedeni ile uykudan uyandı?  
Hiç  
Haftada bir geceden az  
Haftada bir veya daha fazla
5. Son 12 ayda çocuğunuzda nefes alıp verişler arasında bir veya iki kelime söyleyebilecek kadar konuşmayı aksatıcı ağır wheezing atağı oldu mu?  
Evet  
Hayır
6. Çocuğunuz hiç astım atağı geçirdi mi?  
Evet  
Hayır
7. Son 12 ayda çocuğunuzda egzersiz sonrası gelişen hırıltılı solunum veya wheezing oldu mu?  
Evet  
Hayır
8. Son 12 ayda çocuğunuzda soğuk algınlığı veya akciğer enfeksiyonundan bağımsız geceleri kuru öksürük yakınması oldu mu?  
Evet  
Hayır

#### **"Rinit" Sorgulaması**

*Tüm sorular çocuğunuzun grip veya soğuk algınlığı olmadığı dönemler için geçerlidir.*

1. Geçmişte çocuğunuzda grip veya soğuk algınlığı olmadan hapşırma, burun akıntısı veya tıkanıklığı şikayeti oldu mu?  
Evet  
Hayır  
(Eğer cevabınız "hayır" ise 6. Soruya geçiniz.)
2. Son 12 ayda çocuğunuzda grip veya soğuk algınlığı olmadan hapşırma, burun akıntısı veya tıkanıklığı şikayeti oldu mu?  
Evet  
Hayır
3. Son 12 ayda çocuğunuzda bu tip burun tıkanıklığı/akıntısı problemine eşlik eden gözlerde kaşınma veya sulanma şikayeti oldu mu?  
Evet  
Hayır



4. Son 12 aydan hangisi veya hangilerinde bu tip şikayetleriniz oldu?  
Ocak                      Mayıs                      Eylül  
Şubat                      Haziran                      Ekim  
Mart                      Temmuz                      Kasım  
Nisan                      Ağustos                      Aralık
5. Son 12 ayda bu şikayetler çocuğunuzun günlük aktivitesini ne kadar etkiledi?  
Hiç  
Az  
Orta  
Çok
6. Çocuğunuz hiç saman nezlesi oldu mu?  
Evet  
Hayır

#### **“Egzama” Sorgulaması**

1. Geçmişte çocuğunuzda en az 6 ay süren kaşıntılı döküntü şikayeti oldu mu?  
Evet  
Hayır  
(Eğer cevabınız “hayır” ise 7. Soruya geçiniz.)
2. Son 12 ayda çocuğunuzda kaşıntılı döküntü şikayeti oldu mu?  
Evet  
Hayır  
(Eğer cevabınız “hayır” ise 7. Soruya geçiniz.)
3. Bu kaşıntılı döküntüler aşağıda belirtilen vücut bölgelerinin herhangi birinde gelişti mi?  
(Dirsek kıvrım yerleri , dizlerin arkası , ayak bileğinin ön yüzü, kalça , boyun etrafı , kulaklar, gözler )  
Evet  
Hayır
4. Bahsi geçen döküntüler hangi yaşta meydana geldi ?  
<2 yaş  
2-4 yaş  
5 yaş ve üstü
5. Son 12 ayda bu döküntülerin tamamen iyileştiği oldu mu?  
Evet  
Hayır
6. Son 12 ayda çocuğunuz bu kaşıntılı döküntüler nedeni ile ne sıklıkta geceleri uyanık kalmak zorunda oldu?  
Hiç  
Haftada bir geceden az  
Haftada bir veya daha fazla
7. Çocuğunuz hiç egzama oldu mu?  
Evet  
Hayır

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 862

20.11.2015

Sayın Prof.Dr.Özden ANAL,

Kurulumuz tarafından 19.11.2015 tarih ve 2364-GOA protokol numaralı 2015/26-16 karar numarası ile görüşülen "Çocukluk Yaş Grubunda Primer Enurezis Nokturna ile Alerjik Hastalıkların Birlikteliği " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL  
Başkan

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

<b>ETİK KOMİSYONUN ADI</b>	<b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>
<b>AÇIK ADRES</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
<b>TELEFON</b>	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
<b>FAKS</b>	0 232 412 22 43
<b>E-POSTA</b>	etikkurul@deu.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>DOSYA NO:</b>	2364 -GOA	
	<b>ARAŞTIRMA</b>	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Çocukluk Yaş Grubunda Primer Enurezis Nokturna ile Alerjik Hastalıkların Birlikteliği	
	<b>ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU</b>		
	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI</b>	Prof.Dr.Özden ANAL DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Hastanesi Çocuk İmmunoloji B.D	
	<b>DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ</b>	-	
	<b>DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ</b>	-	
	<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Versiyon Numarası</b>	<b>Dili</b>		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>



KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/26-16	Tarih: 19.11.2015
	Prof.Dr.Özden ANAL'ın sorumlusu olduğu "Çocukluk Yaş Grubunda Primer Enurezis Nokturna ile Alerjik Hastalıkların Birlikteliği" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	