

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA
ASTİM, ATOPIK DERMATİT
VE GIDA ALERJİSİ SEMPTOMLARININ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hümevra BOZOĞLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cengiz KIRMAZ

Manisa, 2011

ÖNSÖZ

İç hastalıkları Ana bilim dalında geçen asistanlık sürem boyunca; bilgi ve deneyimleriyle bana örnek olan, bilimsel ve mesleki anlamda eğitimime katkıda bulunarak bakış açımı genişleten, asistanlığım süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR, Prof. Dr. Ülkü ERGENE, Prof. Dr. Timur PIRILDAR, Doç. Dr. Ender ELLİDOKUZ, Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY, Doç. Dr. Bilgin ÖZMEN, Doç. Dr. Gamze GÖKSEL, Yard. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU ve Yard. Doç. Dr. Elmas KASAP'a tek tek teşekkürlerimi sunarım. Bilime olan dinamik ve geniş bakış açısıyla ufkumu genişleten, mesleki anlamda çok şey öğrendiğim, enerjisi ve olumlu tavırlarıyla çalışma motivasyonumu arttıran ve tezimin hazırlanma aşamalarında sabırla bana destek olan saygıdeğer hocam Doç. Dr.Cengiz KIRMAZ' a çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde bana destek veren Uzm. Dr. Papatya BAYRAK DEĞİRMENCİ'ye, Uzm. Dr. Ferda BİLGİR'e ve Alerji İmmunoloji Poliklinik Hemşiresi Dilek OPAN'a teşekkür ederim. Mesleki ve insani açıdan çok şey öğrendiğim ve çok şey paylaştığım, bana gerçek anlamda ablalık yapmış olan Uzm. Dr. Ayça İNCİ'ye, yine destekleri ile hep yanımda olan Uzm. Dr. Dilek KUTSAL'a ve Uzm. Dr. Müjdat ZEYBEL'e teşekkür ederim.

Meslektaş ve çalışma arkadaşı olmanın çok ötesinde, benim için birer dost, birer kardeş olan; mutlu anlarımda olduğu kadar enerjimin ve umudumun tükendiği anlarda da hep yanımda olan Uzm. Dr. Elçin BAYRAM ve Dr.Hale AKAN'a, asistanlığım sürecinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum, birçok güzelliği paylaştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma, İç hastalıkları kliniğinde çalışan adını saymadığım tüm uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve personele ayrıca teşekkürler ediyorum.

Ve son olarak bendeki emeklerini ve desteklerini hiçbir kelime ile ifade edemeyeceğim canım annem ve babama, biricik kardeşime, desteği ile her zaman yanımda olan eşime çok teşekkür ediyorum.

Dr. Hümeyra BOZOĞLAN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Allerjik Rinit	3
2.1.1 Tanım ve İnsidans	3
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.3. İmmunopatogenez	5
2.1.4. Allerjik Rinit Sınıflaması ve Klinik	7
2.1.5. Tanı Yöntemleri	9
2.1.5.1. Anamnez.....	9
2.1.5.2. Fizik Muayene.....	11
2.1.5.3. Laboratuvar,İnvitro testler	12
2.1.5.4. Laboratuvar,İnvivo testler	13
2.1.6. Ayırıcı Tanı	15
2.1.7. Tedavi Prensipleri ve Yöntemleri	16
2.1.7.1. Allerjenden Korunma.....	17
2.1.7.2. Farmakoterapi.....	17
2.1.7.3. Allerjen Spesifik Immunoterapi	19
2.1.8. Allerjik Rinit ve Komorbid Patolojiler.....	19
2.1.8.1. Allerjik Rinit ve Astım.....	20
2.1.8.2. Allerjik Rinit ve Atopik Dermatit	23
2.1.8.3. Allerjik Rinit ve Gıda Alerjisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Gurubu	27
3.2. Kontrol grubu	27
3.3. Deri Prick Testi	27
3.4. Alerjik Rinit Semptom Skorlaması	28
3.5. Anket	28
3.6. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET.....	47
7. SUMMARY	48
8. KISALTMALAR	49
9. KAYNAKLAR.....	50

1. GİRİŞ

Alerjik rinit, nazal mukozanın alerjen maruziyeti sonrasında, immünglobulin E (IgE) aracılı inflamasyonuna bağlı olarak gelişen, semptomatik bir hastalıdır. Alerjik rinit (AR), atopik hastalıkların en sık görüleni olup tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıdır. Dünya nüfusunun % 10- % 25'ini etkilediği ve prevalansının özellikle son 10 yılda artma eğiliminde olduğu bilinmektedir.

Alerjik rinit; sinüzit, otitis media, nazal polip.larenjit gibi diğer birçok solunum yolu enfeksiyonu ile ve atopik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Alerjik rinit, astım ve atopik dermatit triadı 'atopik hastalıklar'ı meydana getirmektedir. Alerjik hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörü olarak 'atopi' kabul edilmektedir.

Astım, alt hava yollarının kronik inflamasyonu ve hiperreaktivitesiyle karakterize genellikle reversibl bronş obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Risk faktörleri, nazal ve bronşial mukozadaki benzerlikler, patofizyolojide yer alan mekanizmaların benzer olması ve çoğu hastada astım ile alerjik rinit birlikteliğinin olması 'tek havayolu, tek hastalık' konseptinin oluşmasına neden olmuştur

AR ve astım birlikteliği birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Riniti olmayan hastalarda astım prevalansı genellikle %2'nin altında iken, AR'li hastalarda astım prevalansı %10 ile %40 arasında değişmektedir. AR astım gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.

Atopik Dermatit, çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen , tekrarlayıcı, kronik, inflamatuvar,nonenfeksiyöz bir hastalıdır. Ailesel veya kişisel astım, saman nezlesi, mevsimsel rinit öyküsü ve serum IgE seviyelerinde yükselme genellikle vardır.

Atopik yürüyüş (atopik march) konsepti atopik hastalıkların progresyonunu ifade etmek için geliştirilmiş bir kavramdır. İnfantlardaki atopik dermatitin, çocukluk çağında alerjik rinit ve astıma ilerlemesini ifade eder.

Gıda alerjisi, besine karşı istenmeyen reaksiyon; bir besinin alımından sonra ortaya çıkan herhangi bir anormal reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu immunolojik reaksiyonlar IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan mekanizmalarla gelişebilir.

Gıda tarafından indüklenen alerjik rinitin gerçek prevalansının bilinmesi zordur. Çünkü, gıda ile tetiklenen alerjik rinit çoğunlukla astım, egzama, oral alerjik manifestasyonlar, ürtiker ve gastrointestinal sistem semptomlar gibi diğer gıda alerjisi semptomlarıyla birlikte bulunmaktadır.

Bu çalışmada; alerjik rinit tanısı almış hastalarda astım, atopik dermatit ve gıda alerjisi semptomlarının sıklığını saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALERJİK RİNİT

2.1.1. TANIM VE İNSİDANS

Alerjik rinit, nazal mukozanın alerjen maruziyeti sonrasında, immünglobulin E (IgE) aracılı inflamasyonuna bağlı olarak gelişen, semptomatik bir hastalıdır (1).

Alerjik rinit küresel bir sağlık sorunudur. Tüm ülkelerde, tüm etnik gruplarda ve her yaşta görülür. Sosyal yaşamı, okul ve iş hayatını etkiler (2).

Alerjik rinit (AR), atopik hastalıkların en sık görüleni olup tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır. Dünya nüfusunun % 10- % 25'ini etkilediği ve prevalansının özellikle son 10 yılda artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (3). Prevalansı coğrafi bölgelere bağlı olarak % 4- 40 arasında değişmektedir. Kuzey Avrupa ülkelerinde %7, Güney Amerika'da % 9- 21, Avusturalya'da % 27,6 olarak bulunmuştur. Amerika'da ise kronik hastalıklar sıralamasında 6. sırada yer almaktadır (4). Ülkemizdeki sıklığı % 9- 20 arasında değişmektedir (5). Ülkemizde farklı illerde European Community Respiratory Health Survey anketi kullanarak (ECRHS) yapılan çalışmalarda elde edilen veriler tablo 1'de özetlenmiştir (6). Manisa' da yapılan bir çalışmada AR prevalansı % 14.5 oranında saptanmıştır (7).

Semptomlarını hekime başvuracak kadar ciddiye almayan hastaların varlığı da göz önüne alınırsa bu rakamların gerçeği yansıtmadığı, alerjik rinitin daha yaygın bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketi kullanarak yapılan çalışmalarda illere göre alerjik rinit sıklığı (6)

İL	OLGU SAYISI	% RİNİT
Ankara	1056	12
İzmir	3457	14,3
Trabzon	1506	16,7
İstanbul	1100	20,9
Adana	7575	8,9

2.1.2.ETYOLOJİ

Alerjenler; spesifik IgE antikorunu oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler, genelde protein ve glikoprotein yapıdadır. Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi ‘epitop’ veya ‘antijenik determinant’ olarak adlandırılır (8). Alerjenler solunum yolu, oral yol ya da parenteral yolla vücuda alınabilirler.

Alerjik rinitte çok çeşitli etyolojik ajanlar bildirilmiştir.

Ev tozu akarları AR ve astıma en sık neden olan alerjenlerdir. Ev tozu akarı 0,2– 0,3 mm boyutunda, saydam kancalı bir artropottur. Başlıca besin kaynağı insan deri döküntüsüdür. Akarlar içinde en önemlileri *Dermatophagoides farinea* ve *Dermatophagoides pyterony sinus*’ dur. 25°C, % 55 nem ve karanlık ortam yaşamaları için uygun koşullardır. Deniz kenarı ve nem oranı yüksek alanlarda daha yüksek orandadırlar (9).

Polenler; çim, yabancı ot ve ağaç polenleri alerjiye neden olur. Boyutları 2 µ- 250 µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre anemophilous (rüzgârla taşınan- çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri) ve entomophilous (böceklerle taşınan- renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri) polenler olarak ayrılırlar. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceğı için polen miktarı azalır. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı artış gösterir (10, 11).

Ülkemizde, zengin bitki örtüsüne sahip olması ve iklimler arası geçiş konumu nedeniyle çok değışik türde polene rastlanabilir. En sık akçaağaç, kızılbaş, ladin, göknar, kayın, meşe, ıhlamur ve huş ağacına rastlanır (12). Ege bölgesinde ise, AR’ e en fazla neden olan alerjenlerden biri zeytin polenidir (13).

İklim ve bölgeye göre değışmekle birlikte farklı polen gruplarının polenizasyonunun mevsimsel özellik gösterdiği bilinmektedir. Ağaç polenleri Mart-Nisan aylarında, çayır polenleri Mayıs-Temmuz başı arasında dış ortamda bulunurlar. Ağustos sonu ve sonbahar ise ortamda yabancı ot ve hububat polenlerinin bulunma zamanıdır. Polenizasyon dönemi ve polenin havada bulunma süresi bölgeden bölgeye değışebilmektedir.

AR'te semptomların havadaki polen sayısı ile korele olduğu bildirilmiştir. Bir polenin alerjiye neden olabilmesi için 1 m³ havada 25-50 polen olması gerekir. Sıcak, kuru, rüzgarlı havalarda ve sabah erken saatlerde atmosferde en yüksek seviyelere ulaşır.

Mantarlar klorofil içermeyen ancak atmosfere çok sayıda alerjenik spor yayan canlılardır. Gelişimleri çok düşük ısıda ve karda engellendiği için bu bölgeler dışında hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler. Üremeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar (10,14). Mantar sporları 3– 10 µm gibi çok küçük olduğu için alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astımı provoke edebilirler.

Birçok hayvanın sekresyonu ve tüyü ciddi hipersensitiviteye neden olacak kadar fazla alerjen içermektedir. Kedinin majör alerjeni olan Fel d 1 kedinin başlıca derisindeki sebace bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur. Kedi alerjenlerinin boyutu 1 µm ile 20 µm arasında değişir. Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Majör alerjeni Can f 1'dir (15). Hayvan çıkartılarına karşı gelişen alerji, en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer.

2.1.3. İMMUN PATOGENEZ

Alerjik rinitte temel patoloji; mukozaya gelen alerjenin immün sistem tarafından tanınıp, normalden farklı olarak abartılı yanıt verilmesidir. Verilen bu hücrel yanıtın gerçekleşmesi için çeşitli mediyatörler, sitokinler, kemokinler, nöropeptitler, adhezyon molekülleri ve hücreler karmaşık ilişkiler ağı içinde birlikte hareket ederler. Salınan mediyatörlerin etkisi ile vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus artışı ve birçok inflamatuvar olay meydana gelir (16,17).

AR, iki fazlı alerjik reaksiyondan oluşur. Bunlardan birinci faz “duyarlaşma fazı”dır. Bu faz kişinin karşılaşılan alerjenlere karşı sensitizasyon geliştirmesiyle başlar. Maruz kalınan alerjenler mukozada depo edilir ve burada bulunan Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücreler (ASH) tarafından fagosite edilirler. Proteolizis ile 7– 14 aminoasit uzunluğunda peptitlere bölünürler. ASH içinde hazırlanmış olan peptitler, Majör Histocompatibility Complex (MHC) Class II moleküllerine bağlanır ve hücre yüzeyine taşınır (18). ASH'lerde daha sonra tonsiller dokuya ve lokal lenf nodlarına taşınırlar. ASH tarafından farklılaşmamış yardımcı T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleşir (19).

Atopik olan kişilerde Th0 hücrelerinin reseptörleri ASH üzerindeki MHC class II tarafından sunulan antijenik peptiti tanıyarak Th2 hücrelerine dönüşümü gerçekleştirir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör) salgılar. Sitokinler IgE sentezi, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofillerin aktifleşmesi gibi proinflatuar süreçleri başlatır. Sentezlenen özgül IgE antikorları mast hücreleri üzerindeki reseptörleri üzerine yerleşmeye başlar. IgE, mast hücresi üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlandıktan sonra alerjenlere tekrar karşılaşıldığında, alerjen IgE molekülleri arasında köprüleşmeye yol açar. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerden hem sentezlenmiş olarak bekleyen mediatorlerin salınımı olur, hem de yeni mediator sentezi başlar (20).

Tekrarlayan antijen uyarımına bağlı semptomların olduğu ikinci faz “klinik hastalık fazı”dır. Klinik hastalık fazı kendi içinde de iki ayrı faza ayrılır. Bunlar; büyük kısmı mast hücreleri tarafından yürütülen “erken faz” ve hücrel infiltrasyon ile mediyatör salgılanmasının gözlendiği “geç faz” dır (21).

Erken faz reaksiyonu, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Erken faz reaksiyonunda başrolü mast hücresi oynar. Alerjen ile karşılaşma sonrası alerjen mast hücreleri üzerindeki IgE molekülleri ile köprüleşme tarzında birleşerek hücrenin aktive olmasına ve degranülasyonuna yol açar (17). Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin, lökotrienler (cysteinil-LT, LT-C4, LT-D4, LT-E4), protoglandinler (PG-D2, PG-I2, PG-E2, PG-F2 α), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar (22). Mast hücrelerinde önceden sentezlenip depolanmış olan histamin, triptaz gibi mediyatörlerin salınımı nasal mukozada mukus sekresyonunun artmasına, miyelinsiz C liflerinin ve trigeminal sinir uçlarının uyarılmasına neden olarak alerjik rinitin hışırtı, akıntı ve kaşıntıdan oluşan erken semptomlarını ortaya çıkarır. Bu dönemden sorumlu en önemli mediyatör histamindir (19).

Geç cevap ise alerjenle karşılaşmadan 4– 8 saat sonra gerçekleşir ve bazofillerin, eozinofillerin, nötrofillerin, mast hücrelerinin ve mononükleer hücrelerin sellüler infiltrasyonu ile gerçekleşir.

Geç fazda başrolü eozinofiller oynar. Eozinofiller proinflatuar mediyatörlerin (cysteinil lökotrienler, katyonik proteinler, eozinofil peroksidaz, major basic protein, IL-1, IL-5, IL-3 ve GM-CSF) salınımını gerçekleştirirler. Mast hücre aktivasyonu ile PG-D2, LT-C4, LT-D4, LT-E4, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 gibi yeni inflammatuar mediyatörlerde hızla sentezlenip

salınır. SRS- A (anaflaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi), ECF- A (eozinofil kemotaktik faktör), PAF (trombosit agregasyonu yapan faktör) ve diğer bir kısım kininler ve vazoaaktif maddelerin etkisi ile burunda kapiller permeabilite artışı, vazodilatasyon ve mukoza salgılarında eozinofil hücre artışı olur (23).

Akut fazın süregelen hapşırık ve burun akıntısına bu dönemde burun tıkanıklığı da katılarak AR' in tüm klinik tablosu tamamlanmış olur. Burun kaşıntısı histamin ve prostoglandinler ile, hapşırma ve burun akıntısı da başlıca histamin ve lökotrienler ile tetiklenir. Nasal konjesyona ise histamin, kininler, lökotrienler ve TNF alfa yol açar (24). Mediyatörlerin burun damarları üzerine direkt etkileri yoktur, ancak burun fonksiyonlarını kontrol eden otonom sinir sistemine etki ederler. Alerjik rinitte submukozal salgı yapılarında da artış vardır. Normal kişilerde, glandüler yapı lamina proprianın % 15'i iken, alerjik riniti olan kişilerde bu oran % 25'e yükselmektedir. Bu da alerjide hava yolu hipersekresyonunun varlığını teyit etmektedir (18).

Geç faz reaksiyonda lenfositler de yer alır. AR hastalarda kronik rinitli hastalara göre nazal mukozada Th2 tip yanıt ile uyumlu olarak CD4⁺ T helper hücrelerinde, CD4⁺ CD45⁺ memory T hücrelerinde ve aktive T hücrelerinde (CD25⁺ =IL-2 reseptörü taşıyan) artışlar gösterilmiştir (25).

2.1.4. ALERJİK RİNİT SINIFLAMASI VE KLİNİK

AR semptomların ortaya çıkma süresine göre mevsimsel ve yıl boyu olarak iki grupta incelenmektedir;

- a) mevsimsel alerjik rinit,
- b) perennial (yılboyu süren) alerjik rinit.

Mevsimsel alerjik rinit (MAR) en sık çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Etyolojisinde en sık karşılaşılan polenler, çimen ve ağaç polenleridir. Mevsimsel AR'e neden olan en sık mantar sporları ise alternaria ve hormadendrium'dur (26). Oküler ve nazal semptomlar sıklıkla bir aradadır. En karakteristik semptom daha çok sabahları ortaya çıkan ve arka arkaya 10– 20 kez tekrarlayan hapşırmadır. Burunda kaşıntı hissi, berrak sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığı diğer semptomlar arasındadır. Hapşırma atağı nazolakrimal refleks aktivasyonuna yol açarak göz yaşarmasına neden olur. Bu semptomlar duyarlı olunan

bitkilerin polen dönemlerinde ortaya çıkar, polenler gün doğumundan sabahın geç saatlerine kadar olan sürede yoğun şekilde etrafa yayılır. Bu nedenle semptomlar sabah en üst düzeydedir. Sıcak ve kuru günlerde, polen sayısının artmaya başladığı sabah saatlerinde daha belirgin olur. Yağmurlu günlerde semptomlar azalır. Burun akıntısı tipik olarak çok miktardadır, yoğunluğu az olup sürekli. Ödemli konkalar nedeniyle burun tıkanıklığı ortaya çıkar (27,28).

Perennial alerjik rinitte (yıl boyu süren- PAR) semptomlar yıl boyu sürer. Hastalığın başlama yaşı mevsimsel alerjik rinitten daha geçtir ve astım ile birlikteliği iki misli daha fazladır. Nazal obstrüksiyon ve bunun yol açtığı komplikasyonlar (ağızdan nefes alma, seröz otitis media, koku almada azalma) sık görülmektedir. En önemli nedeni akar alerjisidir. Tropik ve alt tropik ülkelerde yıl boyu süren alerjinin en sık nedeni polen alerjisidir (29,30). Perennial AR'de önde gelen semptom genellikle burun tıkanıklığıdır. Burun kaşınması, burun akıntısı, hapşırma şikayetleri mevcuttur. Semptomlar, genelde değişkenlik göstermeksizin devam etmekle beraber yoğun alerjen maruziyeti ile alevlenmeler gösterebilir. Perennial AR'de sekresyonlar mevsimsel AR'e göre genellikle daha kıvamlıdır (26).

Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen 'Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi' (ARIA) ile alerjik rinite yeni bir sınıflama getirmiştir (31). Tablo 2'de gösterildiği gibi bu yeni sınıflama semptomların sürekliliğine göre intermittant ve persistan; şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak yapılmıştır.

Tablo 2: Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) tarafından geliştirilen AR sınıflandırılması (31)

<p>İntermittan Semptomların süresi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haftada 4 günden az ya da • 4 haftadan kısa 	<p>Persistan Semptomların süresi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haftada 4 günden fazla ya da • 4 haftadan uzun
<p>Hafif</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal uyku • Normal günlük aktivite • Normal iş ve okul verimliliği • Rahatsız edici belirti yok 	<p>Orta-ağır bir ya da daha fazlası)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uyku bozukluğu • Günlük aktivitelerin kısıtlanması • İş veya okulda sorunlar • Rahatsız edici belirtiler var

2.1.5. TANI YÖNTEMLERİ

2.1.5.1. Anamnez

Anamnez alerjik rinit tanısı; asıl olarak hastanın semptomlarının sorgulanmasına ve ayrıntılı bir anamnez alınmasına dayanmaktadır.

Ataklar halinde gelen sabah hapşırımları ile beraber olan burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır.

Anamnez alınırken; semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi araştırılmalıdır (32).

Atopi öyküsü; alerjik rinitli hastaların ailesinde ya da kendisinde astım, atopik dermatit, egzema, ilaç ve besin alerjisi gibi atopik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Alerjik rinit için en önemli risk faktörü ailesel atopidir. Perennial alerjik rinitli hastaların % 49,4'ünde, mevsimsel alerjik rinitli hastaların % 46,3'ünde ailesel atopi olup istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmektedir (33).

AR'in sık görülen kronik bir hastalık olması, hastanın yaşam kalitesini bozması ve astım ile olan ilişkisi nedeniyle tanı kriterleri hakkında çalışmalar yapılmıştır. ARIA ilk olarak 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çalıştay sırasında, 1999 yılına kadar elde edilen geniş bir literatür değerlendirmesi sonucunda kanıta-dayalı bir doküman olarak oluşturulmuştur. Böylelikle alerjik rinit ve astım ilişkisi, alerjik rinit tanı ve tedavisinin klinisyenlere kanıta dayalı ve algoritmik bir şekilde sunulması hedeflenmiştir (31).

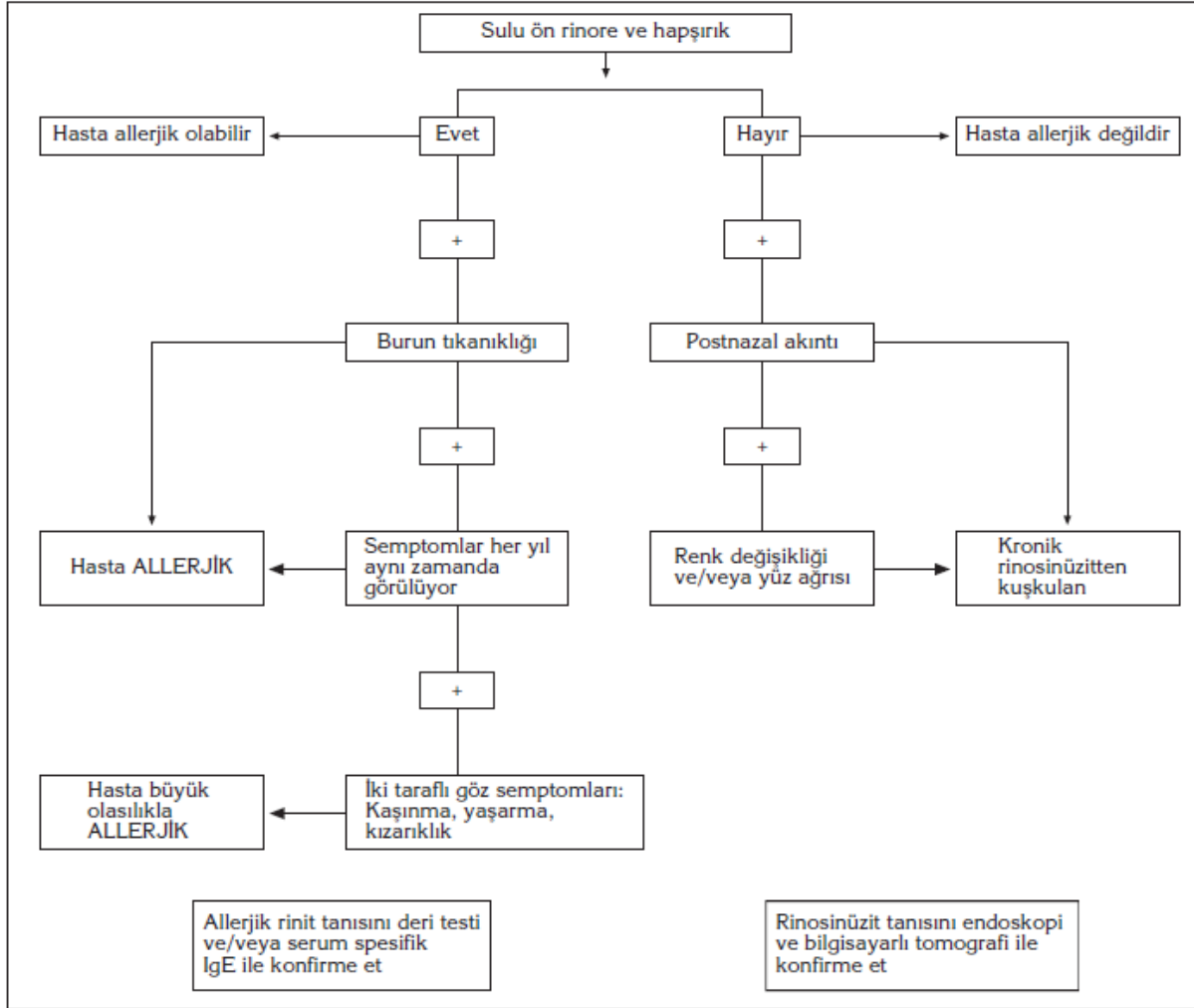
2008 yılında güncellenen ARIA raporunda klinisyenlere AR semptomlarını sorgulayabilecekleri ve diğer rinit nedenlerini dışlayabilecekleri semptom sorgulama önerileri yayınlanmıştır (Tablo 3) (34).

Tablo 3: Alerjik Rinit semptom sorgulama

SORU	YANIT	
1. Aşağıda sıralanan semptomlardan herhangi biri sizde var mı?		
- Şikayetleriniz yalnızca burnunuzun bir tarafında	Evet	Hayır
- Burun tıkanıklığında başka şikayetiniz yok	Evet	Hayır
- Burnun arkasından genize akıntı ile koyu kıvamlı mukus ve/veya burun akıntısı	Evet	Hayır
- Yüz ağrısı	Evet	Hayır
- Tekrarlayan burun kanamaları	Evet	Hayır
- Koku hissinde azalma	Evet	Hayır
2. Aşağıdaki bulgulardan biri günlerin çoğunda en az bir saat (veya şikayetleriniz mevsimlere bağlı ise mevsimin çoğu gününde) mevcut mu?		
- Sulu burun akıntısı	Evet	Hayır
- Hapşırma, özellikle şiddetli ve nöbetler halinde	Evet	Hayır
- Burun tıkanıklığı	Evet	Hayır
- Burunda kaşıntı	Evet	Hayır
- Konjonktivit (kızarıklık ve kaşıntı)	Evet	Hayır

Bu soruların değerlendirmesinde hasta eğer birinci soruda yer alan semptomlardan herhangi birinden şikayetçi ise genellikle tanı AR değildir. Ayırıcı tanıda yer alabilecek alternatif diğer tanımlar düşünülmelidir. Eğer hasta ikinci soruda yer alan semptomlardan herhangi biri ile sulu burun akıntısından şikayetçi ise tanı AR olabilir. Buna yönelik değerlendirme planlanmalıdır. AR tanısında izlenecek algoritim şema halinde tablo 4’de verilmiştir (34).

Tablo 4: Alerjik Rinit Tanı Algoritmi



2.1.5.2. Fizik muayene

Alerjik rinitli bir hastanın muayenesinde burun, gözler, kulaklar, deri, ağız başta olmak üzere üst ve alt solunum sistemi ve akciğerlerin muayenesi önemlidir. Sıklıkla uzun, ince kirpikler, konjunktivit, gözlerde kaşınma, sulanma gözlenir. Alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgilere Dennie– Morgan çizgileri denir. Yine alt göz kapağında kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanması, alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasına ‘alerjik shiner’ olarak adlandırılmaktadır (32).

Burunda kaşıntı, burun solunumunda güçlük, burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon, refleks olarak, yüz ve burun buruşturma gözlenebilir. Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu

hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Böylelikle burun supratipinde bir çizgi oluşur. Oluşan bu çizgiye 'alerjik selam' adı verilir. Bu çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapılıyor olması gerekir.

Devamlı burnu silmeye yüzünde ve burun çevresinde silmeye bağlı kızarıklık ve kabuklanma olan ve öksüren hasta ilk bakışta alerjik rinit düşündürebilir. Burun yerine ağız solunumu kronik konjesyon göstergesidir.

Burun muayenesinde anterior rinoskopi ve nasal endoskopi ile burun anatomik yapısı, septum, inferior turbinate ve orta meatus değerlendirilir. Mukoza açık mor renkten soluk renge değişen görüntüde ve ödemli, şiş sulu sekresyonla kaplı alt konka görülebilir (31,35,36).

Postnasal akıntı posterior farengeal duvarda submukozal lenfoid dokuda hipertrofiye yol açar, buda farenks mukozasında kaldırım taşı görüntüsüne sebep olur (37). Damak ve genizde kaşıntı, dental ark ve damakta gelişim hataları, ağız solunumu ve ağız açıklığı (adenoid yüz) mevcut olabilir. Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümleri gelişebilir (32).

Ayrıca fizik muayenede AR'e sıklıkla eşlik eden sizüzit, astım, atopik dermatit gibi patolojilere ait bulgular açısından da hasta mutlaka değerlendirilmelidir.

2.1.5.3. Laboratuvar, İn- vitro testler

Periferik kan sayımı:

Alerjik hastalarda dolaşımda bulunan eozinofillerin sayısı artmaktadır. Periferik kanda eozinofillerin oranı % 10 ve üzerinde ise ya da 450 adet/mm³ ve üzeri ise eozinofiliden söz edilir. Paraziter enfeksiyonlar, tbc, kolajen doku hastalıkları, sarkoidoz, kronik aktif hepatit ve maligniteler gibi çok farklı klinik durumlarda da yükselebileceği akılda tutulmalıdır (32).

Total IgE Ölçülmesi:

IgE düzeyi alerjik hastaların, yaklaşık % 50'sinde normal bulunabilir, dolayısıyla bu testin tanısallık değeri sınırlıdır. Total IgE yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral

enfeksiyonlar, parazitoz vs.). Fakat total IgE değeri yüksek bulunan hastaların, ileri tetkikler ile IgE duyarlılıklarının araştırılması gereklidir (32).

Alerjen Spesifik IgE:

Serum içindeki alerjen spesifik IgE'nin tespitinde immunoradiometrik metodlar (RAST, F/N mRAST, ELISA, kemilüminometrik analiz vb.) kullanılır. Wide ve arkadaşları tarafından tarif edilen RAST (Radio Allergo Sorbent Test) bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin sensitivitesi % 60-80 olup, spesifitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise hastaların büyük bir çoğunluğu IgE sensitiftir.

Bebekler ve küçük çocuklar, Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar (nörodermatitis, eritrodermi, ürtiker, dermatografizm) ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalarda (yüksek dozda kortikosteroid, antihistaminik, immunosüpresif ilaç alanlar), primer alerji testi olarak deri testi yerine RAST yapılması gerekir (32,38).

Cilt reaktivitesinden etkilenmemesi, ilaç etkileşimi olmaması, daha spesifik olması ve sistemik reaksiyon riski taşıyamaması avantajları arasındadır. Ancak geç sonuç vermesi, sensitivite azlığı bazı alerjenlerin eksik olması gibi dezavantajları vardır.

Nazal smear:

Alerjik ve nonalerjik rinitlerin özellikle enfeksiyona bağlı gelişen rinitin ayırıcı tanısında kullanılan bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemsa boyası ile boyanır ve ışık mikroskopu ile incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin % 15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Eozinofilinin astım, nazal polip, aspirin sensitivitesi ve Nonalerjik eozinofilik rinit sendromunda (NARES) da görülmesi nedeniyle patognomonik değildir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Nötrofil hakimiyeti görülmesi ise enfeksiyon lehine değerlendirilir (39-41).

2.1. 5. 4 Laboratuvar, İn- vivo testler

Cilt testleri alerji pratiğinde önemli yeri olan testlerdir. Bu testlerin temeli, derideki duyarlanmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesine dayanmaktadır. Alerjenin cilt altına uygulanmasıyla oluşacak kabarıklık ve

eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanmaktadır ve bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (42).

Oluşan bu reaksiyonun spesifikliği ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır. Pozitif deri testi sonuçları o kişide her zaman hastalık bulunduğu anlamına gelmez. Toplumda birçok kişinin deri testinde birçok alerjene karşı duyarlılık saptandığı (spesifik IgE bulunduğu) halde bu kişiler herhangi bir alerjik hastalık olmadığı görülmektedir. Böyle kişiler “asemptomatik atopik” olarak tanımlanır. Bu nedenle negatif test sonuçları (spesifik IgE bulunmaması) hastalık olmadığı anlamına gelmemektedir (43).

Scratch Test:

Bu yöntemde oldukça konsantre antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Derideki reaksiyon, 0'dan 4'e kadar olan bir skala ile değerlendirilir.

Prick test:

Uygulama ön kolun iç yüzüne yapılır. Çocukluk yaş grubunda genellikle sırt bölgesi tercih edilir. Uygun bir dezenfeksiyondan sonra test uygulanacak yerler bir kalemle aralarında 2– 3 cm mesafe olacak şekilde işaretlenir. Test uygulanmasında, derinin üst tabakası, ucu sivri ve keskin olan bir alet, sık olarak bir iğne ile bir noktasından kaldırılır. Bu işlem için standart iğneler kullanılmalıdır.

Yaklaşık 45 derece açıyla cildin 1 mm kadar altına gidecek şekilde epidermis delinir. Amaç cildin yüzeysel tabakasında bir çizik oluşturmak ve antijenin epidermis ile temasını sağlamaktır. Cildin çizilen bu noktası üzerine antijen solüsyonu damlatılır ve sonuçlar 15–20 dakika beklendikten sonra okunur. Cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilir.

Prick testinin değerlendirilmesinde farklı yaklaşımlar mevcuttur. Klinik pratikte ödem reaksiyonunun 3 mm'den büyük olması testin pozitif olduğunu gösterir. Bir yöntemeye göre (Scherman sınıflaması) 3 mm' den küçük olan kabarıklık (endurasyon) negatif kabul edilirken, 3 ile 5 mm arası (+), 5 ile 7 mm arası (++), 7- 10 mm arası (+++) ve 10 mm'den büyük olan

kabartılar da (++++) olarak değerlendirilmektedir. İkinci bir yol olan karşılaştırma yönteminde ise, reaksiyon histamin yanıtına eşit ise (+++), salin reaksiyonuna eşitse negatif kabul edilir. Histamin reaksiyonunun yarısı kadar ise (++) , negatif kontrolden büyük ise (+) olarak değerlendirilir. Bu testler sırasında sistemik yan etki ortaya çıkmaz, ölüm bildirilmemiştir. Buna rağmen anafilaksi önlemleri alınmadan test yapılmamalıdır (42).

İntradermal Test

Ön kolun volar yüzü veya sırtın üst bölgesine uygulanabilir. Steril dispoziabl tüberkülin enjektör ucu ile 0,02 ml'lik ekstrat intrakütanöz olarak enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası yaklaşık 3 mm'lik kabarcık (endürasyon) oluşmalıdır. Negatif kontrol yanında 0,1 mg/ml'lik histamin pozitif kontrol olarak uygulanmalıdır (42).

Endürasyon 5 mm' den küçük ise negatif,
Eritem 11– 20 mm ve 5– 10 mm arası (+),
Eritem 21– 30 mm ise (++) ,
Endürasyon 10– 15 mm ve psödopodlar oluşursa veya eritem 31– 40 mm ise (+++),
15 mm' den büyük endürasyon veya psödopodların olması ve 40 mm'den büyük eritem (++++) olarak değerlendirilir.

Cilt testleri yapılmadan önce kullanılan bazı ilaçlar test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlardan H1 antihistaminikler testten 1 hafta önce, H2 antihistaminikler en az 24 saat önceden kesilmelidir (44).

2.1.6. AYIRICI TANI

Rinit; alerjik rinit ve alerjik olmayan rinit olmak üzere 2 ayrı grupta incelenmektedir. Rinit ayırımı her zaman kolay olmamakla birlikte tedavi ve takip açısından gereklidir. AR ayırıcı tanısında alerjik olmayan rinit nedenleri değerlendirilmelidir.

Alerjik olmayan rinit nedenleri;

- Vazomotor rinit
- Enfeksiyöz; viral, bakteriyel, mantar
- İlaç ile ilgili
- Mesleki; zirai ürünler, tahta tozu, lateks, kimyasal maddeler

- Hormonal; puberte, hamilelik, menstrasyon, endokrin bozukluklar
- Diğer nedenler; yiyecekler, iritanlar, emosyonel nedenler, gastroözefagial reflü, atrofik, NARES, idyopatik olarak özetlenebilir (45).

NARES, alerjik olmayan ve burunda bol eosinofil varlığı ile karakterize bir sendromdur. Hastalar genellikle orta yaşlı kişilerdir ve hapşırma, kaşıntı, rinore gibi perennial belirtiler gösterirler. Ancak yapılan deri testleri ve IgE seviyeleri tayininde hiçbir alerjik hastalık bulgusu göstermezler.

Çalışma ortamında havada bulunan ajanların (laboratuar hayvanları, tahıl ve zirai ürünler, tahta tozu, lateks ve asid anhidrid, platin tuzları, yapıştırıcı maddeler ve bazı soventler gibi kimyasal maddelerin) neden olduğu rinit 'mesleksen rinit'tir.

Fiziksel aktivite burunda noradrenalin salınımıyla vazokonstriktör etki gösterir. Yaklaşık bir saat kadar süren bu etki daha sonra normale döner. Emosyonel faktörler arasında stres ve seksüel uyarı sayılabilir.

İlaça bağlı rinitlere ihmal edilemeyecek ölçüde sık rastlanır. Rinite neden olan başlıca ilaçlar; antihipertansif ilaçlar (Reserpin, Guanetidin, Metildopa, ACE inhibitörleri), alfa adrenoseptör antagonistleri, topikal oftalmik beta blokörler, aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptiflerdir (46). Rinitis medikamentoza ise nazal vazokonstriktör spreylein kronik kullanımı veya kokain kullanımı sonucunda ortaya çıkar (47).

Rinitlerin ayırıcı tanısında polipler, septum deviasyonu, konka hipertrofileri, adenoid hipertrofisi, osteomeatal kompleksin anatomik bozuklukları, yabancı cisimler ve koanal atrezi gibi mekanik nedenler ile iyi ve kötü huylu tümörler, tüberküloz ve lepra gibi enfeksiyöz hastalıklar, beyin omurilik sıvısı kaçağı gibi hastalıklar da akılda tutulmalıdır (46).

2.1.7. TEDAVİ PRENSİPLERİ ve YÖNTEMLERİ

Alerjik rinit tedavisinde yaklaşım hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi 3 başlık altında incelenebilir;

1. Alerjenden korunma,
2. Farmakoterapi,
3. Alerjen Spesifik İmmunoterapi.

2.1.7.1. Alerjenden Korunma:

Alerjenden korunma AR tedavisinde başarı için ilk koşuldur. Önlem alınması gereken alerjenler polenler, mantar sporları, ev tozu akarları, kedi ve köpek gibi ev hayvanlar alerjenleri ve böcek alerjenleridir.

Genellikle güneşli, rüzgarlı ve nemin az olduğu günlerde havadaki polen konsantrasyonu yüksektir. Özellikle böyle günlerde ve polen mevsiminde dış ortamdaki aktiviteler minimuma indirilmeli, eve döndükten sonra duş alınarak saç ve ciltteki polen artıkları temizlenmelidir (48).

Ev tozu akarlarına karşı alerjisi olan hastaların, oturma ve yatak odalarında halı olmamalıdır. Eğer halı varsa akarisit veya tanik asit ile temizlenmelidir. Ev temizliklerini kendi yapan hastalar, temizlik sırasında ve takip eden 10– 15 dakika süresince maske takmalıdır. Klimalarda HEPA (high efficiency particulate air) filtresi olmalıdır (49). Ev içinde mantar kaynağı olabilecek nemli ve ıslak alanlar kontrol edilmelidir. Ev içi hayvanlar uzaklaştırılmalıdır. Hayvanlar uzaklaştırılsa bile alerjen partiküller 3– 6 ay boyunca ev halısında veya giyeceklerde bulunabilir.

2.1.7.2.Farmakoterapi:

AR tedavisinde sıklıkla ilaçlara başvurulmaktadır. İlaç tedavisiyle sadece semptomatik kontrol sağlanmakta fakat hastalığın seyri etkilenmemektedir. Hastanın semptomlarına hızlı yanıt alınabilmesi ve yan etkilerinin az olması ilaç tedavisinin avantajlarıdır. İlaç tedavisini planlarken dikkat edilmesi gereken önemli noktalar arasında hastanın yaşı, gebelik durumu, mesleği, birlikte bulunan hastalıkların ortaya konması; hastanın başlıca şikayetinin belirlenerek tedavinin buna göre yönlendirilmesi ve gerekirse ilaç kombinasyonlarına gidilmesidir.

Alerjik rinit medikal tedavide aşağıdaki ajanlar kullanılmaktadır.

1. Oral ve topikal antihistaminikler,
2. Topikal nazal steroid spreyler,
3. Sistemik steroidler,
4. Oral veya topikal nazal dekonjestanlar,
5. Mast hücresi stabilizörleri,

Antihistaminiklerin etki mekanizmaları; histaminle kompetitif inhibisyona girip onun etkisini hızla azaltmaktır. Bu inhibisyon sonucu alerjik rinit semptomları olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşıntısı hafifler (50). Antihistaminikler, sedasyon yapıcı etkileri esas alınarak sedasyon yapan ve yapmayan olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu etki, ilacın kan-beyin bariyerini geçiş hızına bağlıdır. Birinci kuşak adı verilen klasik antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, klemastin vb.) sedatif ve antikolinergik yan etkilere karşı ikinci kuşak antihistaminiklerde (terfenadin, astemizol, loratadin, setirizin vb.) bu etkiler yok denecek kadar azdır (51). Yan etkiler arasında iştah kaybı, bulantı, kusma, kabızlık, diyare, karın ağrısı görülebilir. Özellikle sedatif olan grupta önemli antikolinergik ve antimuskarinik etkiler ortaya çıkabilir.

Intranazal steroidler, hem mevsimsel hem perennial alerjik rinit semptomlarının çoğunu kontrol altına alırlar. Flunisolid, flutikazon propiyonat, budesonid, triamsinolon asetonid ve beklamethazon topikal olarak kullanılan preparatlardır. Alerjenlere karşı oluşan erken ve geç cevabı inhibe ederler, nazal mukozadaki eozinofil sayısını düşürürler, burun mukozasındaki mast ve T hücrelerini ve enflamatuar mediatör salınımını azaltırlar. Yapılan kontrollü çalışmalarda, topikal steroid spreylere uzun süre kullanılmalarına rağmen sistemik yan etkilerinin yok denecek kadar az olduğu ve nazal mukoza atrofisi oluşturmadığı gösterilmiştir (52).

Sistemik steroidler alerjik rinit tedavisinde kesinlikle ilk başvurulacak ajanlar değildir. Ancak, önceki ilaç tedavilerinin etkisiz kaldığı, şiddetli semptomlarla seyreden, nazal polipozisle birlikte olan ve özellikle anosmi gelişmiş hastaların tedavisinde sistemik steroidlerin kullanılması gerekebilir.

Dekonjestanlar alerjik rinitli hastaların en önemli yakınmalarından biri olan burun tıkanıklığı (konjesyon) üzerinde kısa sürede etkili olmaktadır. Bu nedenle tedavi süresinin başında hastada hızlı semptomatik düzelme yaratmak ve uygulanacak topikal steroid spreylere daha etkili olabilmesi amacıyla kısa süre kullanılabilirler.

Alerjik hastalıkların tedavisinde yeni bir alternatif rekombinan insan monoklonal anti-IgE antikoru olan omalizumab'tır. Anti-IgE'nin etkisinin yalnızca IgE aracılı hipersensitivitenin baskılanması olmadığı aynı zamanda allerjen spesifik Th üzerindeki immünomodulatuar etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Özellikle astım ve AR'nin birlikte

bulunduğu hastalarda gerek semptomlar üzerine gerekse yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

2.1.7.3.Alerjen Spesifik İmmunoterapi

Alerjen spesifik immunoterapi (SIT), hastanın duyarlı olduğu alerjenlerin idame doza ulaşınca kadar giderek artan dozlarda subkutan veya sublingual verilmesi ve idame dozda 5 yıl devam edilmesi esasına dayanan, hastanın duyarlı olduğu alerjen ile karşılaşması durumunda reaksiyon göstermemesini amaçlayan bir tedavi şeklidir. Bu tedavi ile ilgili ilk bilimsel makale 1911 yılında yayınlanmıştır (53).

İlaç tedavisi alerjik yanıtın sonunda ortaya çıkan mediatörlerin etkilerini yok etmeye yönelik olmasına karşın; immunoterapi alerjene karşı oluşmuş periferik T lenfosit yanıtını değiştirmeye yönelik etki gösterir. Alerji, Th2 lenfosit yanıtının daha baskın olduğu immün bir yanıtıdır. Alerjen spesifik immunoterapinin primer amacı alerjenlere karşı T hücre toleransı geliştirmektir. Bir kez T hücre toleransı tetiklenirse alerjen spesifik regülatuar T hücreler tarafından IL10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar (54,55). Ayrıca blokan özellikteki alerjen spesifik IgG4 antikörlerde de artmaya yol açar.

Diğer bir deyişle, alerjik hastalıkların temel fizyopatolojik mekanizmasına etki etmektedir. Bu nedenle semptomları gidermeyi amaçlayan ve kullanıldığı sürece etki eden, uzun süreli ve kalıcı etkisi olmayan, alerjik hastalıkların doğal gidişini değiştirmeyen ilaç tedavisinden daha etkili ve kalıcı bir tedavi yöntemidir.

2.1.8. ALERJİK RİNİT VE KOMORBİD PATOLOJİK DURUMLAR

Son dekatlarda giderek artan sıklıkta görülmeleri ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri nedeniyle alerjik hastalıklar bilimsel çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Özellikle alerjik rinit, alerjik hastalıklara arasında gerek prevelansındaki artış, gerek diğer birçok patolojik durum ile birlikteliği, gerekse yaşam kalitesi üzerine olan etkileri nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir.

Alerjik rinit; sinüzit, otitis media, nazal polip, larenjit gibi diğer birçok solunum yolu enfeksiyonu ile ve atopik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. “Alerjik rinit, astım ve atopik dermatit” triadı ‘atopik hastalıklar’ı meydana getirmektedir. Alerjik hastalıkların gelişiminde

en önemli risk faktörü olarak 'atopi' kabul edilmektedir. Atopi genel olarak çevresel ve/veya besin allerjenlerine karşı ailesel yatkınlık, allerjik deri testleri pozitifliği ve allerjenlere karşı yüksek spesifik IgE seviyeleriyle birlikte Tip 1 ani duyarlılık reaksiyonu oluşturma kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (56).

Ortak risk faktörlerinin bulunması, genetik ve çevresel faktörlerin benzerliği ve benzer patofizyolojik mekanizmalarla gelişiyor olmaları atopik hastalıklar arasındaki etkileşimi ortaya koyma açısından önemlidir. Burada allerjik rinit ile astım, atopik dermatit ve gıda allerjisi birlikteliği üzerinde durulacaktır.

2.1.8.1.ALERJİK RİNİT VE ASTİM

2006'da yapılan The Global Initiative for Asthma (GINA) tanımlamasına göre astım "pek çok hücreyel elemanın rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hava yollarının kronik inflamasyonu hava yollarında aşırı duyarlılığa yol açarak, ataklar halinde gelen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissine neden olur. Bu semptomlar genellikle gece veya sabaha karşı oluşur. Hava yolu obstrüksiyonu değişik derecelerde olup, genellikle reversibildir, spontan veya tedavi ile düzelebilir" (57).

AR ise; üst hava yollarının artmış IgE'ye bağlı olarak gelişen kronik inflamasyondur. Her iki hastalıkta da hava yollarındaki kronik inflamasyon söz konusu olması, burundan bronkoalveolar bileşkeye kadar benzer epitelyal-mezenkimal tropik ünitenin yerleşmiş olması ve havayolu inflamasyonunda aynı inflamatuvar hücrelerin rol oynuyor olması bu iki hastalığın birbirinin devamı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bir başka deyişle astım ve rinit, solunum yolunda aslında tek bir hastalığın farklı evrelerdeki belirtileri olarak kabul edilmektedir (58).

Bununla birlikte epidemiyolojik veriler astım ve allerjik rinit birlikteliğini ortaya koymaktadır. AR olgularının %60-70'inde bronş hiperreaktivitesi gözlenirken, astımın %40 oranında saptandığı bildirilmektedir, oysa genel popülasyonda astım görülme oranı %3-5'dir. Yine astımlı hastaların büyük bir kısmında (yaklaşık %80'inde) mevsimsel veya perennial AR semptomları bulunmaktadır (31). Olguların pek çoğunda önce rinitin başladığı, sonra astım geliştiği gözlenir. Tablo 5'de astım ve AR ilişkisi gösteren son çalışmalar verilmiştir.

Tablo 5: AR ve astım ilişkisini ortaya koymak için yapılmış olan çalışmalar (109 no’lu referanstan alınarak adapte edilmiştir.)

Çalışma	Yapıldığı bölge	Olgular	Rinitli olgu sayısı	astım prevalansı
Pariante et al	Fransa	Adult	1367	Riniti olanlar: 13.4 Riniti olmayanlar: 3.8
Leynaert et al	ECRHS; Montpellier/Paris,	Adult	262	Riniti olanlar: 22.5 Riniti olmayanlar: 4.0
Wright et al	Tucson, Ariz	Çocuk	129	Riniti olanlar: 32.0 Riniti olmayanlar: 5.0
Settipane et al	Providence, RI	Kolej öğrencileri	162	Riniti olanlar: 10.5 Riniti olmayanlar: 3.6
Sibbald and Rink	London, England	Adult	319	Mevsimsel Rinit: 23.0 Perennial Rinit: 26.0 Miks Rinit: 43.0

ARIA’ da Rinit, astım gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (34). Yapılan bir çalışmada kolej öğrencileri 23 yıllık takip edilmiş ve sonucunda AR’li kişilerde, AR olmayanlara göre 3,6 kat daha fazla astım geliştiği saptanmıştır (59). Özellikle perennial AR’li hastalarda daha sık astım geliştiği görülmüştür (60).

Rinit ve astım için ortak risk faktörlerinin başında atopi gelmektedir. Erişkin astımlıların %50’si atopiktir, bu oran çocuklarda %90’a varmaktadır. Atopik kişilerde AR gelişiminde olduğu gibi astım gelişimi için de primer risk faktörü alerjen maruziyetidir, buna bağlı olarak astımlı bazı hastalar yüksek serum IgE değerlerine sahiptir (61).

Risk faktörleri, nazal ve bronşial mukozadaki benzerlikler, patofizyolojide yer alan mekanizmaların benzer olması ve çoğu hastada astım ile alerjik rinit birlikteliğinin olması ‘tek havayolu, tek hastalık’ konseptinin oluşmasına neden olmuştur (62).

Üst ve alt solunum yollarına ait fizyopatolojiyi daha iyi kavrayabilmek için “Kronik alerjik inflamatuvar hava yolu sendromu” tanımı incelenebilir. Bu tanımlamada spektrumun bir ucunda tek başına AR; diğer ucunda ise her ikisi de şiddetli bir astım ve rinit birlikteliği vardır. AR’nin tek başına görüldüğü başlangıç döneminde, semptom olmamasına rağmen alt hava yollarında da patolojik bozukluk mevcuttur (63,64). Bir kez AR ve astım klinik olarak prezente olduktan sonra her iki hastalık zaman içinde birbirine paralel seyir izlemektedir. Birinin şiddetindeki artışa diğer hastalığın semptomlarında da artış eşlik etmektedir. Sadece riniti olan hastaların üst hava yolu inflamasyonunun AR+astım birlikte olanlara göre daha hafif olduğu, yine AR + astım birlikte olan kişilerde nazal semptomların sadece rinitlilere göre daha şiddetli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Her iki patolojinin bu paralel seyrini açıklamak için bazı mekanizmalar ortaya atılmıştır.

Bunlar;

- 1- İnflamatuar Materyal Aspirasyonu
- 2- Ağız Solunumuna Geçiş
- 3- Nazofarengobronşial Refleks
- 4- İnflamasyonun Sistemik Yayılımı

Allerjenle temas sonrasında, üst hava yolu mukozası veya paranazaller tarafından salınan inflamatuvar maddelerin akciğerlere aspire edilmesinin astıma neden olabileceği düşünülmüş fakat bu konuda elde destekleyici veri sağlanamamıştır (65).

AR'deki nazal konjesyon nedeniyle ağız solunumuna geçilmesinin nazal yollardaki koruyucu etkenlerden uzak kalarak alt hava yollarını olumsuz olarak etkilediği ve böylece tüm hava yolunun homeostazının bozularak, hassas kişilerde bu durumun inflamatuvar değişikliklere ve BHR'de artışa neden olabileceği düşünülmüştür (66).

Mekanik veya kimyasal olarak burun, trakea, larinks veya respiratuvar ağacın herhangi bir yerindeki reseptörlerin uyarılması hapşırık, öksürük veya bronkokonstriksiyona neden olarak allerjen veya iritanların daha derin hava yollarına penetrasyonunu önler. Nazal mukozanın duysal sinirlerinin irritasyonu sonrasında nazobronşial refleks yoluyla bronkokonstriksiyon gelişebilir. Riniti ve astımı olan hastalarda nonspesifik BHR ile nonspesifik nazal yanıtın derecesi arasında bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Nazobronşial çapraz etkileşimi kanıtlamak amacı ile nazal ve bronşial mukozanın allerjen provakasyonu sonrasında oluşan inflamasyon ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu incelenmiştir. Bir çalışmada endobronşial allerjen ile uyarılmasının hem nazal hem de bronşial semptomlar arttırdığı gibi, pulmoner ve nazal fonksiyonlarda azalma yaptığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada bronş provakasyonundan 24 saat sonra bronş mukozasında, nazal mukozada ve periferik kanda eosinofillerde artış saptanmıştır (67). Ayrıca AR'li hastalarda da metokolin veya histamine karşı artmış bir bronş hipersensitivitesi mevcuttur (68). Bu hipersensitivite özellikle polen sezonu sırasında ve sonrasında artış göstermektedir (69).

ECHRS epidemiyolojik çalışmasında da riniti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, rinitli hastalarda nonspesifik bronş reaktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (70).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çarpıcı bir şekilde desteklenen son hipotezde ise üst veya alt hava yollarının herhangi birindeki allerjen maruziyeti ve sonucunda gelişen inflamasyonun sistemik inflamasyona neden olup, sonuçta her ikisinin ortak etkilendiği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları ve bu verilere dayanılarak düzenlenen tedavi yaklaşımları da hipotezi desteklemektedir (63,71).

Her iki hava yolunda da immünopatogenez ortaktır. Nazal ve bronşial mukozadaki inflamasyonun benzer inflamatuvar infiltrasyonla karakterize olduğu gösterilmiştir. Bu benzer inflamasyonda; eozinofil, mast hücresi, T lenfosit ve monosit serisinden hücreler; benzer proinflamatuvar mediatörler (histamin, sisteinil lökotrienler); T helper 2 sitokinler (IL4, IL5, IL13 ve GM-CSF); kemokinler (Rantes ve eotaksin) ve adezyon molekülleri rinit ve astımlı hastaların nazal ve bronşial mukozasında saptanmıştır (72,73).

Alerjik hastalardaki sistemik inflamasyonun diğer bir kanıtı da allerjen provakasyonunun kemik iliğinde inflamatuvar hücrelerde artışının çalışmalarda gösterilmiş olmasıdır (74).

2.1.8.2.ALERJİK RİNİT VE ATOPIK DERMATİT

Atopik Dermatit (AD), çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli allerjenlerle tetiklenebilen , tekrarlayıcı, kronik, inflamatuvar,nonenfeksiyöz bir hastalıktır (75). Ailesel veya kişisel astım, saman nezlesi, mevsimsel rinit öyküsü ve serum IgE seviyelerinde yükselme genellikle vardır (76).

AD tanısında kullanılabilen spesifik ve rutin bir laboratuvar yöntemi olmadığı için öykü ve klinik özelliklere göre tanı konulmaktadır. Bugün tüm dünyada kullanılan AD tanı kriterleri , ilk 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir. AD, infant ve erken çocukluk döneminde daha etkin bir hastalıktır. Hastaların %60'ında başlangıç yaşı yaşamın ilk bir yılı, %85'inde ise 5 yaş altındadır (77).

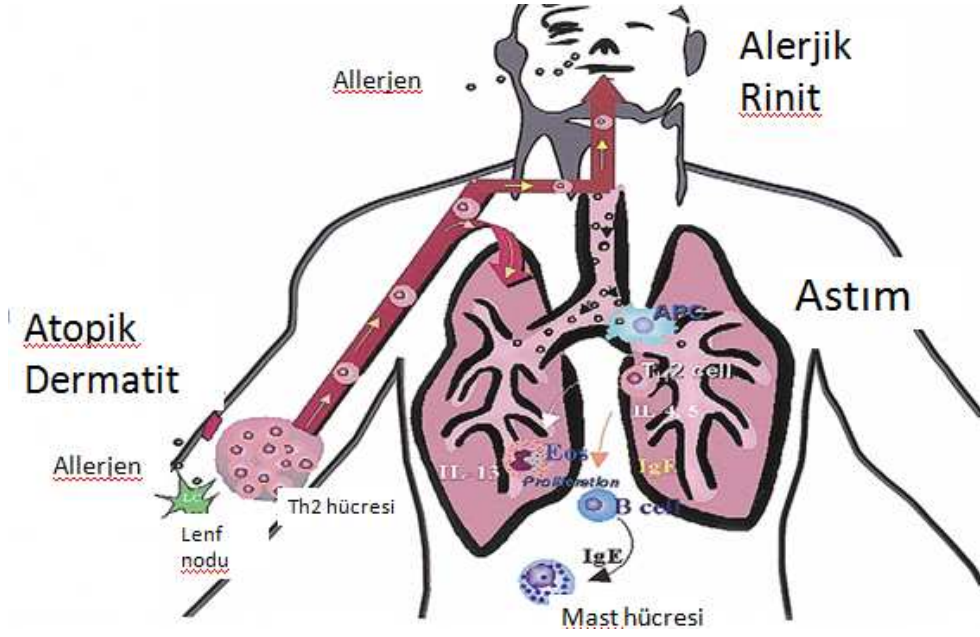
Atopik yürüyüş (atopik march) konsepti atopik hastalıkların progresyonunu ifade etmek için geliştirilmiştir. İnfantlardaki atopik dermatitin, çocukluk çağında allerjik rinit ve astıma ilerlemesini ifade eder (78). Altta yatan atopi varlığı, atopik dermatitin allerjik rinit ve astıma ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır (78,79). Atopik yürüyüş kavramında ilk adımın sıklıkla atopik dermatit olduğu birçok çapraz-kesitsel ve longitudinal çalışma ile gösterilmiştir.13 prospektif kohort çalışmanın Van der Hulst ve ark. tarafından yapılan

değerlendirmesinde AD olan çocuklarda , AD olmayanlara göre 2.14 kat daha fazla astım geliştiği saptanmıştır (80). Kapoor ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada 2270 AD'li çocukta AR ve astım prevalansı araştırılmış ve AD kontrolü iyi olmayan çocukların %66'sında 3 yaşından itibaren AR veya astım veya her ikisinin birlikte geliştiği gözlenmiştir (81). The Tuscon Children's Respiratory çalışmasında yaşamın ilk yılında gelişen egzama persistant wheezing için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın devamında çocukluk çağında gelişen astımın egzama ile ilişkili olduğu, erişkin yaşta başlayan astımın ise egzama ile bağlantılı olmadığı saptanmıştır (82,83).

AD ve diğer atopik hastalıklar ortak bir patogeneze ve genetik temeli paylaşmaktadır. Yapılan 7 çalışmada astım ile ilişkili 9 farklı kromozom bölgesi tanımlanmıştır (84). Bu genlerden bir kısmı immün fonksiyonlarda görev alan İnterlökinleri, MHC proteinleri ve yüksek afiniteli IgE resptörlerin komponentlerini içeren proteinlerin kodlanmasında rol oynamaktadır. Yine astım ve AD arasında ortak kromozomal bağlantılar 5q31-33, 11q13 ve 13q12-14. kromozomlarda gösterilmiştir (85).

Atopik hastalıkların tümünde olduğu gibi AD'de de artmış IgE, periferik ve lezyonel eozinofili, Th2 sitokinleri ve epitelyal disfonksiyon gibi ortak immunolojik özellikler ve benzer alerjenik tetikleyiciler bulunmaktadır (86).

AD ile AR ve astım ilişkisi değerlendirildiğinde bütünlüğü bozulmuş ciltte duyarlanmanın, üst ve alt havayollarındaki duyarlanmayı da içine alan sistemik alerjik yanıtın uyarılmasında rolü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (87). Cilt duyarlanmasının sistemik alerjik yanıtı tetiklediğine dair an açık kanıtlar deneysel fare modellerinde gösterilmiştir (88). Deri sensitizasyonundan sonra sistemik immün yanıtın gelişmesinde ve immatür T hücrelerinin deride karşılaştıkları antijenlere (Ag) karşı duyarlanmasında langerhans hücreleri önemli rol oynar. Langerhans hücreleri, epitelyal yüzeyde karşılaştıkları Ag'i FcεR1 reseptörüne bağlayarak lenfoid dokuya taşır ve T hücrelerine Ag sunumunu yapan MHC class-II'yi oluşturur (89, 90). Böylelikle Th2 yanıtı uyarılmış olur. Burun ve bronş mukozasına bellek Th2 hücreleri göç eder. Alerjenin inhalasyonu sonrasında antijen sunan hücreler tarafından Th2 uyarılarak havayollarında immün yanıtın sorumlu sitokin salınımı tetiklenmiş olur (91, 92). Bu etkileşimler eozinofil aktivasyonuna, IgE üretiminin uyarılmasına, mast hücre aktivasyonuna, mukus hipersekresyonu ve astım da görülen düz kas proliferasyonuna neden olmaktadır. Şekil 1'de atopik dermatitte deri sensitizasyonunun sistemik etkileri özetlenmiştir.



Şekil 1: Atopik dermatitte deri sensitizasyonunun sistemik etkileri (79' nolu referanstan alınarak adapte edilmiştir.)

2.1.8.3. ALERJİK RİNİT VE GIDA ALERJİSİ

Gıda alerjisi, besine karşı "istenmeyen reaksiyon" bir besinin alımından sonra ortaya çıkan herhangi bir anormal reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. İstenmeyen besin reaksiyonları iki kategoride incelenmektedir; besin alerjisi ve besin intoleransı. Besin ilişkili alerjik reaksiyonlar immunolojik reaksiyonlardır ve deri, gastrointestinal sistem ve respiratuar sistemi etkilemektedir. Gelişen bu immunolojik reaksiyonlar IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan mekanizmalarla gelişebilir (56). Gıda alerjisinin prevalansı yaşa, kültüre ve toplumlara göre değişmektedir. Gerçek prevalans bilinmemekle birlikte erişkinlerin yaklaşık %1-2'sinde ve 6 yaş altındaki çocuklarda %8 meydana gelmektedir. Son yıllarda bilinmeyen nedenlerle gıda alerjisinde artış olmuştur (93-95).

Gıda alerjisinin neden olduğu respiratuar semptomlar akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut reaksiyonlar genellikle IgE aracılı mekanizmalarla gelişirken kronik reaksiyonların gelişmesinde ise IgE aracılı mekanizmalarla sellüler mekanizmalar birlikte rol oynamaktadır.

Gıda tarafından indüklenen alerjik rinitin gerçek prevalansının bilinmesi zordur. Çünkü, gıda ile tetiklenen alerjik rinit çoğunlukla astım, egzama, oral alerjik manifestasyonlar, ürtiker ve gastrointestinal sistem semptomlar gibi diğer gıda alerjisi semptomlarıyla birlikte bulunmaktadır. Ayrıca inhale edilen polenlere gelişmiş olan sensitizasyon homolog meyve ve sebze proteinleriyle çapraz reaksiyonlara neden olabilir (96,97). Çocuklarda yumurta alerjisi ile ilgili yapılan bir çalışmada yumurta alerjisi olan çocuklarda 4 yaşından itibaren rinit ve astım gelişme riskinin belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir (98). Ek olarak , gıda ile tetiklenen rinitin erişkinlerden ziyade infant ve erken çocukluk döneminde görüldüğü belirtilmektedir(99).

Son dönemde yapılan bir çalışmaya göre gıda alerjisi olan çocuklarda astım atopik dermatit ve respiratuar alerji gelişme riski 2 ile 4 kat artmıştır (100). Buna göre bu hastalarda gıda alerjisi olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında astım 4 kat, atopik dermatit 2.4 kat ve respiratuar alerjiler 3.6 kat daha fazla görülmektedir. Birçok başka çalışmada da gıda alerjisinin diğer alerjilerle birlikteliği gösterilmiştir. Gıda alerjisi olanlarda AD %35-75, AR %33-40, astım %34-49 birlikteliği rapor edilmiştir (101, 102). Bununla birlikte AD ve gıda alerjisinin birlikte görüldüğü hastalarda başka bir alerjik durumun bulunma oranı %75'e çıkmaktadır (103).

Astım, gıda ilişkili reaksiyonların nadir bir manifestasyonu olmakla birlikte akut bronkospazmla daha sık karşılaşılmaktadır. Havayolu hiperreaktivitesi hayatı tehdit edici bir şekilde alerjenin az bir miktarının bile alınmasıyla gelişebilir. Gıda ilişkili astım, atopik dermatit, gastro-özofagial reflü varlığında veya tedaviye dirençli astmatik semptomlar görüldüğünde akla gelmelidir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğine Aralık 2010- Nisan 2011 tarihleri arasında burun akıntısı, tıkanıklık, hapşırık semptomları ile başvuran ve anamnez, fizik muayene, deri prick testi dahil diğer laboratuvar bulguları ile alerjik rinit tanısı alan 200 hasta çalışmaya olgu grubu olarak dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak hastanın alerjik rinite ait semptomlarının olması, deri prick testi öncesinde prick testinin değerlendirmesini etkileyecek antihistaminik, antitusif, antidepresan vs. ilaç kullanımı olmaması, intradermal prick testi ile kanıtlanmış alerji varlığı, araştırma öncesinde immünoterapi uygulanmamış olması ve tanı almış malignite, gebelik durumunun bulunmaması olarak belirlendi. Negatif deri prick testi varlığı ve daha önceden immünoterapi gibi immünomodulatuvar bir tedavi almış olması olgu grubu için dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

3.2 Kontrol grubu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğinde alerjik rinit tanısı ile alerjen spesifik immünoterapi 5 yıl süreyle görmüş veya en az 3 yıldır immünoterapisi devam etmekte olan 200 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. Deri Prick Testi

Deri prick testi EAACI rehberine uygun olarak alerji tanısını desteklemek ve sorumlu alerjen ve/veya alerjenleri saptamak için hastaların ön kol iç yüzüne lanset kullanılarak uygulandı. Bu testte ticari olarak elde edilebilen alerjen (çayır otu polenleri: *Hulus lanatus*, *Lolium perene*, *Fectuca pratensis*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, hububat polenleri: *Hordeum vulgare*, *Avena sativa*, *Secale cereale*, *Triticum sativum*, yabancı ot polenleri: *Artemisia vulgaris*, *Urtica dioica*, *Taraxacum vulgare*, *Plantago lanceolata*, ağaç poleni: *Olea europaea*, *Fraxinus excelsior*, *Ulmus scabra*, *Alnus glutinosa*, *Quercus robur*,

akarlar: Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, mantarlar, kedi köpek tüyü) (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Almanya) ekstreleri kullanıldı (105).

Pozitif kontrol olarak standardize histamin (histamine 1.7 mg/mL) ve negatif kontrol olarak gliserinli salin (9mg NaCl, 4 mg phenole, 563 mg gliserol/mL) (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Almanya) kullanıldı. Prick testi, alerjen ve kontrol solüsyon uygulamasından 15 dakika sonra değerlendirildi. Deri prick testlerinin herhangi birinin ve histaminin neden olduğu kabarıklık en az 3 mm veya daha üstünde olan hastalar akar, polen veya hayvan epiteline karşı alerjik olarak kabul edildi.

3.4 Alerjik Rinit Semptom Skorlaması

Alerjik rinokonjonktivit semptom skorları, hastaların değerlendirildiği dönemde alındı. Rinit için burunda tıkanıklık, kaşıntı, su gibi akıntı, hapşurma şikayetlerinin her biri ayrı ayrı sorgulanarak skorlaması yapıldı ve 0 ile 15 puan arasında değerlendirildi (106). Semptomatik olmayan mevsimsel alerjik rinit hastaların skoru 0; günde 1 saatten az semptomu olan hastaların skoru 1; günde 1-2 saat semptomu olan hastaların skoru 2; günde 2 saatten fazla semptomu olan hastaların skoru 3 olarak değerlendirilip bu skorların toplamı esas alındı.

3.5 Anket

ARIA 2008 tanı kriterlerine göre AR tanısı alan ve deri prick testinde alerjen saptanan olgu grubundaki hastalara ve kontrol grubuna tarafımızca hazırlanan anket polikliniğimizde yüzyüze uygulandı.

Anketin ilk kısmı hastanın yaşı, eğitim durumu, yaşadığı yer, meslek gibi sosyodemografik verilerden oluşmaktaydı. İkinci kısmında AR semptomları sorgulanarak semptom skoru alındı. Hastaların semptomlarının perennial veya mevsimsel olması açısından sorgulandı. Ailede AR, astım ve egzama öyküsünün varlığı, ailede atopi olarak kabul edildi.

Astım semptomlarının sorgulamak için ECRHS faz I anket formu ve Atopik dermatit semptomlarını sorgulamak için United Kingdom Working Party (UKWP) anket formundaki sorular temel alınarak modifiye bir anket formu hazırlandı. Orjinali İngilizce olan ECRHS faz

I anketi ve UKWP anket soruları Türkçeye çevrildi. Gıda alerjisi olup olmadığı, hangi gıdalarla, ne tür reaksiyonlar yaşandığına dair sorular eklendi.

ECRHS faz I anketi baz alınarak hazırlanan bölümde;

- son 1 yıl içerisinde göğsünüzde herhangi bir nedenle hışıltılı veya hırıltılı solunum (nefes alıp verirken göğüste hırıltı veya hışıltı) varlığı, hırıltı ile birlikte nefes darlığı, grip veya nezle olmadan da hırıltılı solunum varlığı,
- Son bir yıl içinde herhangi bir zamanda göğüste sıkışma hissi,
- Son bir yıl içinde herhangi bir zamanda nefes darlığı atağı ile uyanma,
- Son bir yıl içinde herhangi bir zamanda öksürük atağı ile uyanma,
- Son bir yıl içinde astım atağı öyküsü,
- Hayatınızda herhangi bir zamanda astım atağı öyküsü,
- Şu anda astım için herhangi bir ilaç (inhaler, aerosoller veya tablet) kullanımı soruldu.

Bu sorulardan sadece ilk dördüne 'evet' yanıtı veren; hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, nefes darlığı ve öksürük ile uyanma tarifleyen hastalar 'astım benzeri semptomu olanlar', son bir yıl içinde astım öyküsü olanlar ve/ veya şu an ilaç kullanımı olanlar 'şimdiki astım (current astım)', yaşamının herhangi bir döneminde astım atağı geçirmiş olanlar 'kümülatif astım' olarak değerlendirildi.

Atopik dermatite ait semptomları sorgulamak için UKWP anketi baz alınarak hazırlanan sorularda;

- Kaşıntılı dermatit ve / veya egzama öyküsü,
- Son 12 ay içinde vücutta kaşıntı şikayeti
- Cildin özellikle kıvrımlı yerlerinde (el ve ayak bilekleri, kol ve bacakların iç yüzlerinde, göz çevresi, yüz, boyun ve gövdenin üst kısmında) kaşıntı, kuruluk veya döküntü varlığı,
- Ciltte kuruluk varlığı,
- Cilt şikayetlerinin başlangıç yaşı sorgulandı.

Daha önce atopik dermatit/ egzama tanısının varlığı ve/ veya ailede atopi varlığı ile ciltte özellikle katlantı yerlerinde kaşıntı, kuruluk, döküntü tarifleyen hastalar atopik dermatit / egzama olarak kabul edildi.

Gıda alerjisi açısından;

- 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,
- çocuklukta beslenme problemi varlığı soruldu.

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin İstatistiksel olarak değerlendirilmesi Statistical Package for Social Sciences Version (SPSS) 11.0 programı ile yapıldı. Verilerin analizinde normal dağılım gösteren parametrelerde parametrik testler, normal dağılım göstermeyen parametrelerde nonparametrik testler uygulandı. Bağımsız grupların karşılaştırılması için parametrik testlerden Independent t-test, nonparametrik testlerden ise Mann Whitney U testi, nominal veriler için ise Chi Square testi kullanıldı. Nicel verilerin ortalama, std ve median değerleri belirtildi. Anlamlılık 0.05 düzeyinde alındı. 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. İstatistiksel sonuçlar %95 güven düzeyinde hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Alerji ve İmmunoloji polikliniğinde takip edilen 400 hasta dahil edildi. Bu hastalardan aralık 2010- nisan 2011 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş, ARIA 2008 tanı kriterlerine göre alerjik rinit tanısı almış ve intradermal prick testinde alerjen saptanmış olan 200 hasta olgu grubu olarak alındı; kontrol grubu ise polikliniğimizde ortalama 4.2 yıl alerjen spesifik immunoterapi uygulanmış olan 200 hastadan oluştu.

Olgu grubunda 108 kadın (%54), 92 erkek (%46) hasta, kontrol grubunun ise 129 kadın (%64,5), 71 erkek (%35,5) hasta mevcuttu. Olgu grubundaki hastaların yaş ortalaması 32,6 yıl (17-67 yıl) iken, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 39,7 (20-63 yıl) yıl idi. Çalışmaya katılan hastalara ait ayrıntılı demografik veriler tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Sosyodemografik Veriler

	Olgu Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet				
Kadın	108	%54	129	%64,5
Erkek	92	%46	71	%35,5
Eğitim Durumu				
İlköğretim	54	%27	76	%38
Lise	79	%39,5	72	%36
Üniversite	67	%33,5	52	%26
Yaşadığı yer				
İl	143	%71,5	131	%65,5
İlçe	54	%27	63	%31,5
Kasaba/köy	3	%1,5	6	%3
Sigara kullanımı				
Olan	43	%21,5	34	%17
Olmayan	157	%78,5	166	%83

Çalışmaya alınan hastalar semptomlarının yıl içindeki sürelerine göre perennial (yıl boyu süren) ve mevsimsel AR olarak değerlendirildi. İntradermal prick testinde saptanan duyarlı oldukları alerjene göre ev tozu, polen ve miks (hem ev tozu, hem polen) olmak üzere üç grupta incelendi. Olgu grubu ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında AR sınıflamasına ve alerjen tiplerine göre anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca hastalara ailede atopi öyküsü açısından sorgulandı (Tablo 7).

Tablo 7: Alerjik rinit tipine göre hastaların değerlendirilmesi

	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		<i>p</i>
	Sayı	%	Sayı	%	
AR tipi					
Mevsimsel AR	143	%71,5	152	%76	0,306
Perennial AR	57	%28,5	48	%24	
Alerjen tipi					
Ev tozu	36	%18	30	%15	0,692
Polen	145	%72,5	152	%76	
Miks tip	19	%9,5	18	%9	
Aile öyküsü					
Var	103	%51,5	123	%61,5	
Yok	97	%48,5	77	%38,5	

Hastaların semptom skorları değerlendirildiğinde olgu grubunda semptom skorunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Semptom skorları kadın ve erkek hastalarda karşılaştırıldığında, cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: AR semptomlarının süresi ve semptom skoruna göre hasta değerlendirilmesi

	Semptom Süresi (yıl)			
	Ortalama	Std. Deviasyon	Medyan	<i>P</i>
Olgu Grubu	7,55	7,04	5,00	0,00
Kontrol Grubu	12,06	5,41	10,00	
	Semptom Skoru			
	Ortalama	Std. Deviasyon	Medyan	<i>P</i>
Olgu Grubu	9,26	2,51	9,00	0,00
Kontrol Grubu	3,06	3,25	3,00	

Hastalar astım öyküsü, astım semptomları ve ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. Hırıltılı solunum, hırıltılı solunum ile nefes darlığı, nezle grip olmadan hırıltı semptomlarının olgu grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,05$). Yine olgu grubunda yer alan hastalarda göğüste sıkışma ile uyanma, nefes darlığı ile uyanma ve öksürük ile uyanma semptomları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık bulundu. ($p < 0,05$)

Tablo 9’da astım semptomlarına ve astım gruplarına göre hastaların verileri sunulmuştur.

Tablo 9: Astım semptomlarına ve astım gruplarına göre hastaların değerlendirilmesi

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Hırıltılı solunum			
Var	73 (%36,5)	21 (%10,5)	0,00
Yok	127 (%63,5)	179 (%89,5)	
Hırıltılı solunum ile nefes darlığı			
Var	64 (%32)	21 (%10,5)	0,00
Yok	136(%68)	179 (%89,5)	
Nezle-grip olmadan hırıltılı solunum			
Var	59 (%29,5)	19(%9,5)	0,00
Yok	141(%70,5)	181(%90,5)	
Göğüste sıkışma ile uyanma			
Var	26 (%13)	4 (%2)	0,00
Yok	174 (%196)	196 (%98)	
Nefes darlığı ile uyanma			
Var	42 (%21)	7 (%3,5)	0,00
Yok	158 (%79)	193 (%96,5)	
Öksürük atağı ile uyanma			
Var	45 (%22,5)	11(%5,5)	0,00
Yok	155(%77,5)	189 (%94,5)	
Son bir yıl içinde astım atağı			
Var	21 (%10,5)	6(%3)	0,00
Yok	179 (%89,5)	194 (% 97)	
Herhangi bir zamanda astım			
Var	32 (%16)	32(%16)	1
Yok	168 (%84)	168 (%84)	
Şu anda astım ilacı kullanımı			
Var	25 (%12,5)	26(%13)	0,881
Yok	175 (%87,5)	174(%87)	
Astım Benzeri semptomları olanlar			
Var	74 (%37)	23(%11,5)	0,00
Yok	126 (%63)	177(%88,5)	
Şimdiki (Current) astım			
Var	31 (%15,5)	27(%13,5)	0,57
Yok	169 (%87,5)	173(%86,5)	
Kümülatif Astım			
Var	32 (%16)	41(%20,5)	0,244
Yok	168 (%84)	159 (%79,5)	

Son bir yıl içinde astım atağı varlığına göre hastalar karşılaştırıldığında olgu grubunda son bir yılda astım atağı geçiren hastaların oranının % 21, kontrol grubunda ise %3 olduğu görüldü. Olgu grubunda son 1 yıl içinde astım atağı varlığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Fakat hastalar herhangi bir zamanda astım atağı varlığı ve şu an astım ilacı kullanımı açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Current astım ve kümülatif astım sıklığı açısından her iki grup arasında fark bulunmazken astım benzeri semptomları olanların olgu grubunda belirgin olarak fazla olduğu görüldü. Astım semptomları ile ilgili veriler Tablo 9’da özetlendi.

Perennial ve mevsimsel AR ile Astım benzeri semptomları olanlar, şimdiki astım ve geçmiş astım arasındaki değerlendirildi. Olgu grubunda perennial AR olan hastaların %49,1’inde Astım benzeri semptom saptanırken, mevsimsel AR olan hastalarda%32,2 oranında astım benzeri semptom saptandı ($p=0.025$) Kontrol grubunda ise perennial ve mevsimsel AR’li hastalar arasında astım benzeri semptomlar açısından fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Perennial/ Mevsimsel AR ve Astım benzeri semptomu olanlar

$p=0.025^*$ (OLGU GRUBU- PERENNİAL MEVSİMSEL-ASTİM BENZERİ SEMPTOM)				ASTİM BENZERİ SEMPTOMU OLANLAR							
$p=0.787$ (KONTROL GRUBU- PERENNİAL MEVSİMSEL-ASTİM BENZERİ SEMPTOM)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	PERENNİAL	PERENNİAL	29	50,9%	23,0%	7,3%	28	49,1%	37,8%	7,0%
		MEVSİMSEL	MEVSİMSEL	97	67,8%	77,0%	24,3%	46	32,2%	62,2%	11,5%
	KONTROL GRUBU	PERENNİAL	PERENNİAL	43	89,6%	24,3%	10,8%	5	10,4%	21,7%	1,3%
		MEVSİMSEL	MEVSİMSEL	134	88,2%	75,7%	33,5%	18	11,8%	78,3%	4,5%

Perennial ve mevsimsel AR ile şimdiki astım açısından veriler incelendiğinde; olgu grubunda perennial AR olanlarda şimdiki astım oranı %26,3, mevsimsel AR olan grupta %11.2 bulundu. ($p=0.008$) Kontrol grubunda perennial AR’li grupta şimdiki astım oranı %16,5 iken mevsimsel AR’li grupta %12,5 idi (tablo 11).

Tablo 11: Perennial/ Mevsimsel AR ve Şimdiki Astım ilişkisi

$p=0.008^{**}$ (OLGU GRUBU-PERENNİAL MEVSİMSEL-ŞİMDİKİ ASTİM)				ŞİMDİKİ ASTİM							
$p=0.461$ (KONTROL GRUBU-PERENNİAL MEVSİMSEL-ŞİMDİKİ ASTİM)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	PERENNİAL	PERENNİAL	42	73,7%	24,9%	10,5%	15	26,3%	48,4%	3,8%
		MEVSİMSEL	MEVSİMSEL	127	88,8%	75,1%	31,8%	16	11,2%	51,6%	4,0%
	KONTROL GRUBU	PERENNİAL	PERENNİAL	40	83,3%	23,1%	10,0%	8	16,7%	29,6%	2,0%
		MEVSİMSEL	MEVSİMSEL	133	87,5%	76,9%	33,3%	19	12,5%	70,4%	4,8%

Geçmiş astım ve AR tipi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; olgu grubunda perennial AR'li hastaların %28,1'inde, mevsimsel AR'li hastaların %11,2'sinde geçmiş astım saptandı. Tablo 12'de veriler sunuldu.

Tablo 12: Perennial/ Mevsimsel AR ve Geçmiş Astım ilişkisi

$p=0.003^{**}$ (OLGU GRUBU-PERENNİAL MEVSİMSEL-KÜMÜLATİF ASTİM)				KÜMÜLATİF ASTİM							
$p=0.730$ (KONTROL GRUBU-PERENNİAL MEVSİMSEL-KÜMÜLATİF ASTİM)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	PERENNİAL	PERENNİAL	41	71,9%	24,4%	10,3%	16	28,1%	50,0%	4,0%
		MEVSİMSEL	MEVSİMSEL	127	88,8%	75,6%	31,8%	16	11,2%	50,0%	4,0%
	KONTROL GRUBU	PERENNİAL	PERENNİAL	39	81,3%	24,5%	9,8%	9	18,8%	22,0%	2,3%
		MEVSİMSEL	MEVSİMSEL	120	78,9%	75,5%	30,0%	32	21,1%	78,0%	8,0%

Alerjen tipi (ev tozu, polen, miks) ile astım benzeri semptomu olanlar, şimdiki astım ve kümülatif astım birlikteliği açısından veriler değerlendirildiğinde gruplar arasında ilişki ve farklılık saptanmadı.

Ailede atopi öyküsü olması ile astım benzeri semptomu olanlar, current astım ve kümülatif astım ilişkisi değerlendirildiğinde ise olgu grubunda ailede atopi tarifleyen 103 hastanın 45'inde (% 43,7) astım benzeri semptom, atopi tariflemeyen 97 hastanın 29'unda (%29,9) astım benzeri semptom saptandı. ($p=0.043$) Kontrol grubunda ise ailede atopi olan ve olmayan gruplar arasında astım benzeri semptom açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,947$) Olgu grubunda ailede atopi olan hastaların %20,4'ünde current astım mevcutken, ailede atopi olmayan hastalarda oran %10,3 bulundu ve anlamlı olarak değerlendirildi. ($p=0,049$) Kontrol grubunda bu açıdan anlamlı bulgu saptanmadı.

Cinsiyete göre AR'li hastalardaki astım benzeri semptomu olan hastalar ele alındığında; olgu grubunda yer alan 108 kadın hastanın 48'i (%44,4), 94 erkek hastanın 26'sı (%28,3) astım benzeri semptomu olan olarak değerlendirildi. Olgu grubunda kadınlarda erkeklere göre daha fazla sayıda astım benzeri semptom olduğu saptandı. ($p=0,018$) Tablo 13'de astım benzeri semptomu olanların cinsiyete göre dağılımı verildi.

Tablo 13: Astım benzeri semptomu olanların cinsiyete göre dağılımı

$p=0.018^*$ (OLGU GRUBU-CİNSİYET-ASTİM BENZERİ SEMPTOM)				ASTİM BENZERİ SEMPTOMU OLANLAR							
$p=0.054$ (KONTROL GRUBU-CİNSİYET-ASTİM BENZERİ SEMPTOM)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	CİNSİYET	KADIN	60	55,6%	47,6%	15,0%	48	44,4%	64,9%	12,0%
			ERKEK	66	71,7%	52,4%	16,5%	26	28,3%	35,1%	6,5%
	KONTROL GRUBU	CİNSİYET	KADIN	110	85,3%	62,1%	27,5%	19	14,7%	82,6%	4,8%
			ERKEK	67	94,4%	37,9%	16,8%	4	5,6%	17,4%	1,0%

Current astımı olan hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde hem olgu grubunda hem de kontrol grubunda kadınlarda erkeklere göre daha fazla şimdiki astım olduğu görüldü. ($p=0,00$ ve $p=0,047$) Current astım olgu grubundaki kadın hastaların % 24,1’inde, erkeklerin %5,4’ünde saptandı. Kontrol grubunda ise kadın hastaların % 17,1’inde, erkeklerin %7’sinde saptandı. Tablo 14’de veriler özetlendi.

Tablo 14: Şimdiki (current) Astım olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

$p=0.00***$ (OLGU GRUBU-CİNSİYET-ŞİMDİKİ ASTİM)				ŞİMDİKİ ASTİM							
$p=0.047^*$ (KONTROL GRUBU-CİNSİYET-ŞİMDİKİ ASTİM)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	CİNSİYET	KADIN	82	75,9%	48,5%	20,5%	26	24,1%	83,9%	6,5%
			ERKEK	87	94,6%	51,5%	21,8%	5	5,4%	16,1%	1,3%
	KONTROL GRUBU	CİNSİYET	KADIN	107	82,9%	61,8%	26,8%	22	17,1%	81,5%	5,5%
			ERKEK	66	93,0%	38,2%	16,5%	5	7,0%	18,5%	1,3%

Cinsiyete göre kümülatif astım dağılımı incelendiğinde; olgu grubunda kadınlarda kümülatif astım oranının erkeklere göre daha fazla olduğu bulundu. Tablo 15’te veriler sunuldu.

Tablo 15: Cinsiyete göre kümülatif astım dağılımı

$p=0.001***$ (OLGU GRUBU-CİNSİYET- KÜMÜLATİF ASTİM)				KÜMÜLATİF ASTİM							
$p=0.095$ (KONTROL GRUBU-CİNSİYET- KÜMÜLATİF ASTİM)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	CİNSİYET	KADIN	82	75,9%	48,8%	20,5%	26	24,1%	81,3%	6,5%
			ERKEK	86	93,5%	51,2%	21,5%	6	6,5%	18,8%	1,5%
	KONTROL GRUBU	CİNSİYET	KADIN	98	76,0%	61,6%	24,5%	31	24,0%	75,6%	7,8%
			ERKEK	61	85,9%	38,4%	15,3%	10	14,1%	24,4%	2,5%

Sigara kullanımı ile astım benzeri semptomu olanlar, current astım ve kümülatif astım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastalar atopik dermatit (AD) / egzama öyküsü açısından değerlendirildi. Olgu grubunda 54 hastada (%27) AD öyküsü bulunurken, kontrol grubunda 42 hastada (%21) AD öyküsü saptandı. Olgu grubunda son bir yılda kaşıntı şikayeti olan 56 hasta mevcutken, kontrol grubunda 40 hastada son bir yılda kaşıntı mevcuttu. Olgu grubunda AD başlangıç yaşı ortalama 25,1 yıl, kontrol grubunda ise 25,5 yıl idi. Tablo 16'da hastaların AD, son 1 yılda kaşıntı, kaşıntı ile kuruluk, döküntü varlığı açısından elde edilen verileri özetlendi.

Tablo 16: AR ve AD/ egzema açısından hastaların değerlendirilmesi

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	<i>p</i>
Atopik dermatit/egzama öyküsü			
Var	54(%27)	42(%21)	0,16
Yok	146 (%73)	158(%79)	
Son 1 yılda kaşıntı			
Var	56 (%28)	40 (%20)	0,061
Yok	144(%72)	160 (%80)	
Kaşıntı ile kuruluk veya döküntü şikayeti			
Var	51 (%25,5)	35(%17,5)	0,051
Yok	149 (%74,5)	165 (%82,5)	

Perennial / mevsimsel AR ile AD arasındaki ilişki ele alındığında hem olgu hem kontrol grubunda anlamlı bir veri saptanmadı. ($p= 0,203$ ve $p= 0,235$) Benzer olarak alerjen tipi ile AD arasında ilişki bulunmadı.

Ailede atopi öyküsü açısından AD birlikteliği ele alındığında olgu ve kontrol gruplarında anlamlı veri saptanmadı.

Cinsiyete göre AD dağılımı ele alındığında hem olgu grubunda hem de kontrol grubunda kadın hastalarda erkek hastalara göre AD sıklığının daha fazla olduğu bulundu. Tablo 17'de cinsiyete göre AD dağılımı verildi.

Tablo 17: Cinsiyete göre atopik dermatit

$P=0.029^*$ (OLGU GRUBU-CİNSİYET-ATOPIK DERMATİT)				ATOPIK DERMATİT							
$P=0.004^{**}$ (KONTROL GRUBU-CİNSİYET-ATOPIK DERMATİT)				YOK				VAR			
				SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %	SAYI	SATIR %	SÜTUN %	TABLO %
GRUP	OLGU GRUBU	CİNSİYET	KADIN	72	66,7%	49,3%	18,0%	36	33,3%	66,7%	9,0%
			ERKEK	74	80,4%	50,7%	18,5%	18	19,6%	33,3%	4,5%
	KONTROL GRUBU	CİNSİYET	KADIN	94	72,9%	59,5%	23,5%	35	27,1%	83,3%	8,8%
			ERKEK	64	90,1%	40,5%	16,0%	7	9,9%	16,7%	1,8%

Gıda alerjisi açısından hasta verileri değerlendirildiğinde kontrol hasta grubunda olgu grubuna göre daha fazla gıda alerjisi olduğu bulundu ($p=0,031$) (Tablo 18).

Gıda alerjisi tarifleyen toplam 34 olgu alerjen olan gıda açısından sorgulandığında yumurta (13 hastada), domates (12 hastada) ve fıstık (9 hastada) en sık belirtilen gıda alerjenleri idi.

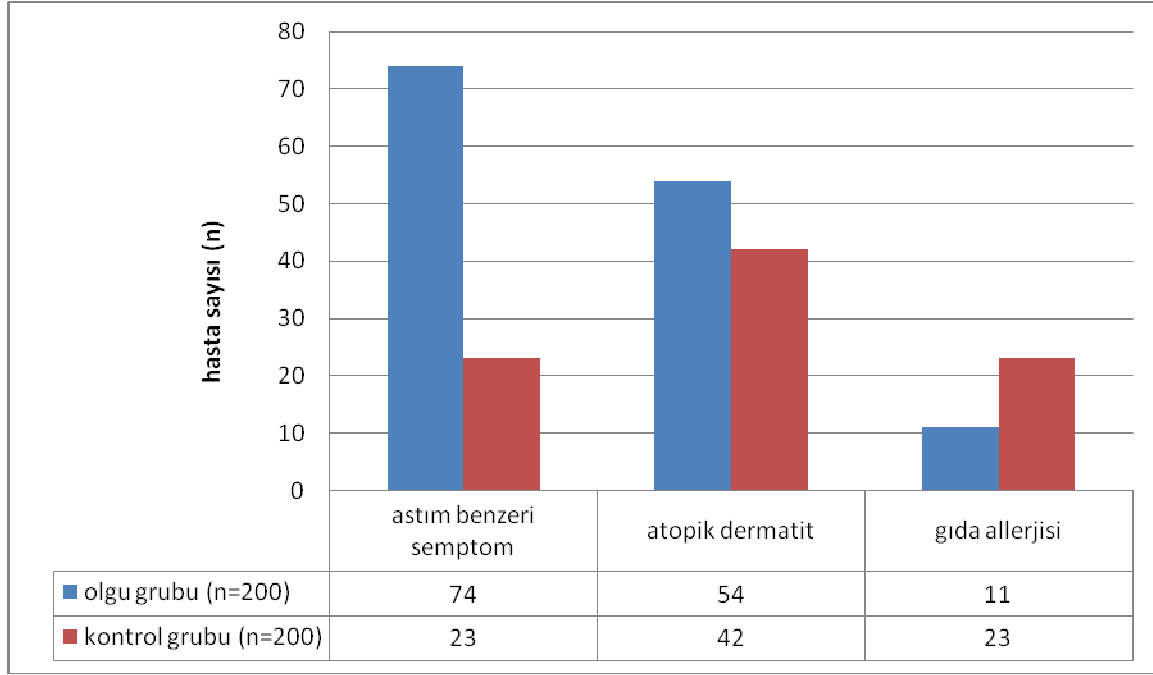
Perennial/mevsimsel AR ve gıda alerjisi arasında hem olgu hem de kontrol grubunda ilişki saptanmadı ($p=0,552$ ve $p=0,071$).

Alerjen tipine göre incelendiğinde olgu grubundaki alerjen olarak polen saptanan 6 hastada, kontrol grubunda polen alerjeni olan 14 hastada gıda alerjisi bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Cinsiyete göre gıda alerjisi verileri ale alındığında her iki cinsiyet arasında fark gözlenmedi.

Tablo 18: Gıda alerjisi açısından hastaların değerlendirilmesi

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	p
Gıda alerjisi			
Var	11 (%5,5)	23(%11,5)	0,031
Yok	189 (%94,5)	177(%88,5)	

Çalışmamızda elde edilen veriler toplu olarak Tablo 19’da sunulmuştur.



Tablo 19: Çalışmamızda elde edilen verilerin özeti

5. TARTIŞMA

Alerjik hastalıklar özellikle giderek artan sıklıkta görülmeleri ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri nedeniyle araştırmaların ilgi odağı olmaktadır.

Alerjik rinit en sık görülen alerjik hastalık olup prevalansı bölgeden bölgeye değişmektedir. Manisa' da yapılan çalışmalarda erişkinlerde AR prevalansı % 14.1 (7), çocuklarda ise % 14,5 saptanmıştır (107).

AR, sık görülmesi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri dışında; alerjik olan veya olmayan birçok patoloji ile komorbid seyretmesi nedeniyle de önem kazanmaktadır. Yapılmış birçok çalışmada sinüzit, nazal polip, solunum yolu enfeksiyonları, otitis media gibi birçok patoloji ile birlikteliği gösterilmiştir. AR'nin komorbid seyrettiği önemli bir hastalık grubu ise atopik hastalıklardır.

Atopi genel olarak çevresel ve/veya besin allerjenlerine karşı ailesel yatkınlık, alerjik deri testleri pozitifliği ve allerjenlere karşı yüksek spesifik IgE seviyeleriyle birlikte Tip 1 ani duyarlılık reaksiyonu oluşturma kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (56). Alerjik rinit, astım ve atopik dermatit triadı 'atopik hastalıklar'ı meydana getirmektedir.

Astım, alt hava yollarının kronik inflamasyonu ve hiperreaktivitesiyle karakterize genellikle reversibl bronş obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. ECRHS epidemiyolojik çalışmasında 20-44 yaş arası erişkinlerde astım prevalansı %4,5 bulunmuştur.

Risk faktörleri, nazal ve bronşial mukozadaki benzerlikler, patofizyolojide yer alan mekanizmaların benzer olması ve çoğu hastada astım ile alerjik rinit birlikteliğinin olması 'tek havayolu, tek hastalık' konseptinin oluşmasına neden olmuştur (62). Hem AR'in hem de astımın kronik inflamatuvar süreç izlemeleri, bu iki hastalığın birbirinin devamı olduğunu düşündürmektedir.

AR ve astım birlikteliği birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (34). Riniti olmayan hastalarda astım prevalansı genellikle %2'nin altında iken, AR'li hastalarda astım prevalansı %10 ile %40 arasında değişmektedir (34) Astımlı hastaların da büyük bir kısmında (%80) da AR semptomları bulunmaktadır (60).

AR astım gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (108). The Children's Respiratory Study'de infant dönemde AR varlığının ,11 yaşından itibaren artmış astım olasılığı ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir (109). Yapılan bir başka çalışmada kolej öğrencileri 23 yıllık takip edilmiş ve sonucunda AR'li kişilerde, AR olmayanlara göre 3,6 kat daha fazla astım geliştiği saptanmıştır (59). Kopenhag alerji çalışmasında ise alerjik rinitli hastalarda astım riskinin riniti olmayanlara göre 300 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Rinit, atopik ve non-atopik kişilerde astım gelişim riskini üç kat, IgE değerleri en yüksek grupta ise beş kat arttırmaktadır.

AR'li her hastada astım semptomları görülebileceği gibi (110), orta/ ciddi perennial AR'li hastalarda mevsimsel AR'i veya hafif AR olanlara göre daha fazla astım semptomu ortaya çıkmaktadır (111). Fransa'da 20,000 hanenin perennial rinit açısından tarandığı bir çalışmada 16,786 katılımcının %4,1'de perennial AR saptanmış; perennial AR'nin astım öyküsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Leynaert ve ark. tarafından 34 merkezde yapılan European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) çalışmasında perennial rinitli olgularda astımın daha sık olduğu saptanmıştır Ayrıca cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, coğrafi bölge ve aile öyküsünden bağımsız olarak rinit varlığının nonatopik kişilerde de astım gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur . Çalışmamızda olgu grubundaki 200 hastanın 143'ünde (% 71,5) mevsimsel AR, 57'sinde (% 28,5) perennial AR saptanmıştır. Literatür verilerine benzer bir şekilde, perennial AR'i olan hastalarda astım benzeri septom, şimdiki astım ve kümülatif astım birlikteliğinin, mevsimsel AR'i olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 10-11-12).

Astımda duyarlanmaya neden olan alerjenler inhalan alerjenlerdir. En sık görülen alerjenler iç ortam alerjenleri, ev tozu akarları, hamamböceği, mantarlar ve evcil hayvanlardır. Dış ortamda ise polenler sıklıkla duyarlanmaya neden olmaktadır (113). Alerjenlere göre çalışma verilerimiz değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Alerjik hastalıklarda ailede atopi öyküsü bilinen en önemli risk faktörüdür (114). Ailede astım öyküsü astım riskini 3–4 kat artırmaktadır. Ebeveynlerden birisi astımlıysa astım riski 1.95 kat, özellikle annede astım varsa bu risk 2.67 kat fazla olarak bulunmuştur (115). Cengizler ve ark., 1995–2000 yılları arasında tanı almış 3025 astımlı çocuk hastalarda risk faktörlerini ve sosyo-demografik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmişler ve hastaların%57.6'da (1743 hasta) ailede atopi, %36.6'da da (1110 hasta) ailede astım olduğunu tespit etmişlerdir (116). Çalışmamızda ailesel atopinin önemini ortaya koyan bir şekilde olgu grubunda ailede atopi tarifleyen 103 hastanın 45'inde (% 43,7) astım benzeri semptom, atopi tariflemeyen 97 hastanın 29'unda (%29,9) astım benzeri semptom mevcuttur.($p=0.043$)

Kontrol grubunda ailede atopi olan hastaların %20,4'ünde şimdiki astım mevcutken, ailede atopi olmayan hastalarda oran %10,3 bulunmuştur. ($p=0,049$)

Astım daha çok genç nüfusta görülmektedir ve 20 yaş üstündeki kadın hastalarda astım daha fazladır (117). Kadınlardaki astım prevalansındaki yükseklik hormonal nedenlere, bronş hiperreaktivitesinin kadınlarda daha fazla rastlanmasına ve puberte sonrası akciğer ve hava yollarının gelişiminin erkeklere göre daha az olmasına bağlanmaktadır (118). Çalışma verilerimizin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, olgu grubunda astım benzeri semptomların, şimdiki astımın ve kümülatif astımın kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda da astım benzeri semptomlar, şimdiki astım ve kümülatif astımın kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür; fakat sadece şimdiki astım ile kadın cinsiyet ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı mevcuttur (Tablo 13-14-15)

Ülkemizde ECRHS anketi ile yapılmış çalışmalarda elde edilen bulguların cinsiyete göre dağılımına göz atıldığında, çalışmamızda elde edilen verilere benzer sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Daloğlu ve ark. tarafından Denizli'de yapılmış olan çalışmada astım atağı, soğuk algınlığı olmaksızın hırıltılı solunum ve allerjik rinit kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır(119). Elazığ'da ECRHS anketi kullanılarak 2454 kişide yapılan araştırmada hırıltılı solunum, astım ve allerjik semptom oranları yine kadınlarda daha yüksek oranlarda bildirilmektedir (120). Hamzaçebi ve ark tarafından Samsun'da yapılan çalışma da da kadınlarda astım semptomları daha sık saptanmıştır (133).

Ankara'da yapılan çalışmada wheezing prevalansı % 21.7, astım prevalansı % 2.9 oranında bulunmuştur (121). Şanlıurfa'da yapılmış olan çalışmada astım prevalansı %1.6, nefes darlığıyla birlikte olan hırıltılı solunum sıklığı %11.9, üst solunum yolu infeksiyonu olmaksızın hırıltılı solunum sıklığı %8.9, nefes darlığıyla uykudan uyanma sıklığı %11.9 ve öksürükle uykudan uyanma sıklığı %18.9 saptanmıştır (122). Şakar ve ark tarafından Manisa'da yapılan çalışmada 1336 katılımcı değerlendirilmiştir. Wheezing prevalansı %9.1, astım prevalansı %1.2 saptanmıştır (7).

Bizim çalışmamızda ise hem wheezing oranları, hem de astım sıklığı diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. ECRHS ile yapılmış diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamız allerjik rinitli hasta grubunda yapılmıştır. Risk oranı yüksek bir çalışma

popülasyonunun seçilmiş olmasının astım benzeri semptomlar ve astım oranlarındaki yükseklikte etkisi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda polikliniğimize AR semptomları ile ilk kez başvurmuş ve daha önce immunoterapi görmemiş hastalarla; ortalama 4,2 yıl immunoterapi görmüş hastalar karşılaştırılmıştır. Semptom skorları açısından olgu ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; olgu grubunda kontrol grubuna göre semptom skorlarının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Semptom skorlarındaki bu fark alerjen spesifik immunoterapinin kontrol grubundaki AR'li hastalarda sağladığı yarar ile ilişkilendirilmiştir.

Hırıltı, göğüste sıkışma ile uyanma, nefes darlığı ile uyanma ve öksürük ile uyanma sıklığı olgu grubunda, immunoterapi uygulanmış gruba göre daha fazla bulunmuştur. Şu an ilaç kullanımı ve herhangi bir dönemde geçirilmiş astım atağı sıklığı olgu ve kontrol grupları arasında benzer olmasına rağmen, son 1 yıldaki astım atağı oranları karşılaştırıldığında olgu grubunda anlamlı bir yükseklik olduğu görülmüştür. Olgu ve kontrol grubu arasındaki astım benzeri semptom ve son 1 yılda görülen astım atağı oranlarının bu derece farklı olması, SIT'in astım semptomlarını ve astım atak sıklığını azalttığının kanıtı olarak değerlendirilmiştir.

İmmünoterapi Th1-Th2 lenfositler arasındaki normal dengeyi koruyarak atopik fenotipi değiştiren tek yaklaşımdır. AR'li hastalarda semptom skorları, ilaç kullanım sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri bulunmakla birlikte daha da önemli olarak astım gelişme riskini azaltmaktadır. Alerjik rinitli hastalarda SIT'nin astım riskini azalttığına dair ilk veriler 1960'larda yapılan çalışmalara aittir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda rinitten astıma gidişi önlemede bugün için etkili tedavi yönteminin alerjen spesifik immünoterapi olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalardan Preventive Allergy Treatment (PAT) çalışması bu konuda önemli bir yere sahiptir. PAT çalışmasında, klinik astımı olmayan orta ve ağır mevsimsel rinokonjunktivitli 183 (121E/62K) çocukta üç yıl süreyle polenlerle yapılan SIT ile hem 3. yılın sonunda kısa süreli, hem de uzun süreli (5. yılın sonunda) takipte aktif grupta astım gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (123).

Alerjen spesifik immunoterapinin astım semptomları üzerindeki etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur. İlk olarak Abramson ve arkadaşlarının yayınladıkları meta-analizde astım tedavisinde SIT kullanılan 1954-1990 arasında yayınlanmış 20 tane randomize kontrollü çalışma ele alınmıştır (124). Bunu takiben yine aynı grup Cochrane Collaboration

için 1957-1997 arasında yayınlanan 34 çalışmayı içeren sistematik bir derleme yayınlamıştır (125). Her iki meta-analizde SIT alan hastaların astım semptom ve astım ilaç kullanım skorlarının, non-spesifik ve spesifik bronşial hiperreaktivitelerinin (BHR), plasebo uygulanan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. 2003 yılında yayınladığı Cochrane meta-analizinde kriterlere uygun 75 çalışma değerlendirilmiştir ve bu veriler desteklenmiştir (126).

Kalyoncu ve ark. tarafından Ankara’ da (131) ve Özdemir ve ark Eskişehir’de üniversite öğrencileri arasında yaptıkları çalışmalarda (132) sigara içilmesi ile astım ve astım semptomları arasında anlamlı bir birliktelik olduğunu belirtmişlerdir. Aktif sigara içen erişkinlerde sigaranın astıma yol açması noktasında veriler sınırlı olmakla birlikte çalışmalar erişkinlerde aktif sigara içiminin astım için güçlü bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Şakar ve arkadaşları da sigara içimine bağlı astım benzeri semptom sıklığının arttığını ancak erkeklerde sigara içimi fazla olmasına rağmen astım benzeri semptom sıklığının kadınlarda daha fazla olduğunu saptamışlardır (7). Hamzaçebi ve arkadaşları da sigara içiminin astım benzeri semptom sıklığını artırdığını göstermişlerdir (133). Çalışmamızda ise sigara kullanımı ile astım benzeri semptomu olanlar, şimdiki astım ve kümülatif astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Atopik Dermatit, çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, genetik faktörlerin eşlik ettiği, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen , tekrarlayıcı, kronik, inflamatuvar,nonenfeksiyöz bir hastalıktır (75). Ailesel veya kişisel astım, saman nezlesi, mevsimsel rinit öyküsü ve serum IgE seviyelerinde yükselme genellikle vardır (76).

Atopik yürüyüş (atopik march) konsepti atopik hastalıkların progresyonunu ifade etmek için geliştirilmiş bir kavramdır. İnfantlardaki atopik dermatitin, çocukluk çağında alerjik rinit ve astıma ilerlemesini ifade eder (78). Atopik yürüyüş kavramında ilk adımın sıklıkla atopik dermatit olduğu birçok çapraz-kesitsel ve longitudinal çalışma ile gösterilmiştir.13 prospektif kohort çalışmanın Van der Hulst ve ark. tarafından yapılan değerlendirmesinde AD olan çocuklarda , AD olmayanlara göre 2.14 kat daha fazla astım geliştiği belirtilmiştir (80). Kapoor ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada 2270 AD’li çocukta AR ve astım prevalansı araştırılmış ve AD kontrolü iyi olmayan çocukların %66’sında 3 yaşından itibaren AR veya astım veya her ikisinin birlikte geliştiği görülmüştür (81). The Tuscon Children’s Respiratory çalışmasında yaşamın ilk yılında gelişen egzama persistant wheezing için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın

devamında, çocukluk çağında gelişen astımın egzama ile ilişkili olduğu; erişkin yaşta başlayan astımın ise egzama ile bağlantılı olmadığı sonucuna varılmıştır (82,83).

İngiltere'de Rhodes ve ark. atopik aileden doğan 100 bebeği 22 yıl süre ile takip etmişlerdir. Atopik dermatit görülme sıklığının yıllar içinde azaldığı; ilk yıl içinde %20 hastada mevcutken, çalışmanın son yılında ise bu oranın %5'e düştüğü görülmüştür. Alerjik Rinit insidansında ise yıllar içinde artış saptanmış; ilk yıl içinde %3 iken son yıl %15 olduğu bulunmuştur. Alerji prick deri testlerinde pozitiflik oranı son yıl içinde en yüksek değerde olup %36 olarak bulunmuştur. Astım için majör risk faktörünün yaşamın ilk yılı içinde başlayan besin duyarlılığı veya yaşamın ilk 2 yılı içinde başlayan inhalan alerjen duyarlılığı olarak belirtilmiştir (127,128).

AD ile, AR ve astım ilişkisi değerlendirildiğinde bütünlüğü bozulmuş ciltte duyarlanmanın, üst ve alt havayollarındaki duyarlanmayı da içine alan sistemik alerjik yanıtın uyarılmasında rolü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (87).

Şakar ve ark tarafından Manisa'da yapılan çalışmada AD öyküsü oranı %11,1 saptanırken (7), Şanlıurfa'da yapılan araştırmada ise AD sıklığı %17,3 saptanmıştır(122). Bizim çalışmamızda ise olgu grubunda 54 hastada (%27) AD öyküsü bulunurken, kontrol grubunda 42 hastada (%21) AD öyküsü saptanmıştır. Olgu grubunda son bir yılda kaşıntı şikayeti olan 56 hasta mevcutken, kontrol grubunda 40 hastada son bir yılda kaşıntı mevcuttu. Alerjen tipi ve ailede atopi varlığı ile AD arasında ilişki saptanmazken, kadın hastalarda AD ve cilt bulguları sıklığının belirgin olarak fazla olduğu görülmüştür.

Gıda alerjisi, besine karşı istenmeyen reaksiyon; bir besinin alımından sonra ortaya çıkan herhangi bir anormal reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu immunolojik reaksiyonlar IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan mekanizmalarla gelişebilir (56).

Gıda tarafından indüklenen alerjik rinitin gerçek prevalansının bilinmesi zordur. Çünkü, gıda ile tetiklenen alerjik rinit çoğunlukla astım, egzama, oral alerjik manifestasyonlar, ürtiker ve gastrointestinal sistem semptomlar gibi diğer gıda alerjisi semptomlarıyla birlikte bulunmaktadır. Ayrıca inhale edilen polenlere gelişmiş olan sensitizasyon homolog meyve ve sebze proteinleriyle çapraz reaksiyonlara neden olabilmektedir (96,97). Çocuklarda yumurta alerjisi ile ilgili yapılan bir çalışmada yumurta alerjisi olan çocuklarda 4 yaşından itibaren rinit ve astım gelişme riskinin belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir (98). Ek olarak, gıda ile tetiklenen rinitin erişkinlerden ziyade infant

ve erken çocukluk döneminde görüldüğü belirtilmektedir (99). Gıda alerjisi olanlarda AD %35-75, AR %33-40, astım %34-49 birlikteliği rapor edilmiştir (101,102). Bununla birlikte AD ve gıda alerjisinin birlikte görüldüğü hastalarda başka bir alerjik durumun bulunma oranı %75'e çıkmaktadır (103).

Penard-Morand ve ark. tarafından Fransa'da gıda alerjisinin prevalansını, AR ve astım ile birlikteliğini göstermek amacıyla yapılan bir araştırmada 9-11 yaş çocuklarda gıda alerjisi ve gıda semptomlarının sıklığı % 2.1, deri testlerinde gıda alerjisi pozitifliği % 1.9 bulunmuş. AR, astıma göre daha fazla saptanmış. Çalışmada gıda duyarlılığının astım ve AR gelişimi üzerinde özel bir etkisi olabileceği; çocukluk döneminde gelişen gıda sensitizasyonunun aeroallerjenlere hassasiyete kolaylaştırarak, astım ve AR gelişimini etkileyebileceği savunulmuştur (129). Bu çalışma daha önce ortaya atılmış olan, atopik yürüyüşte ilk adımın gıda alerjisi olduğuyla ilgili hipotezi desteklemiştir (98,130).

Çalışmamızın gıda alerjisi ile ilgili veriler değerlendirildiğinde kontrol hasta grubunda olgu grubuna göre daha fazla gıda alerjisi olduğu bulunmuştur. ($p=0,031$) SIT'in gıda alerjisi sıklığı üzerine etkisi yoktur. Kontrol grubumuzda gıda alerjisi olanların daha fazla olmasının koincidental bir durum olduğu düşünülmüştür.

Polenlerle bazı besinler çapraz reaksiyon verebilmektedir. Huş ağacı polenine duyarlı kişilerde elma, havuç,kereviz,fındık alımı ile; yabancı ot polenlerine duyarlı kişilerde kavun, salatalık, muz veya çayır ve ağaç polenlerine duyarlı olanlarda elma, fıstık, şeftali,portakal ve domates alımı ile semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Çalışma verilerimiz alerjen tipi ile gıda alerjisi ilişkisi açısından ele alındığında olgu grubunda polen alerjisi saptanan 6 hastada, kontrol grubunda polen alerjisi olan 14 hastada gıda alerjisi mevcut olduğu görülmüştür. Polen alerjisi olanlarda ev tozu ve miks tip alerjisi olanlara göre daha fazla sayıda gıda alerjisi saptanmış olmasına rağmen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hem olgu hem de kontrol grubunda gıda alerjisi tarifleyen toplam 34 olgu alerjen olan gıda açısından sorgulandığında yumurta (13 hastada), domates (12 hastada) ve fıstık (9 hastada) en sık belirtilen besinler olmuştur. Alerjen olan besinin alımıyla gelişen en sık semptom ciltte kaşıntı, kızarıklık ve kabarma olarak belirtilmiştir.

6. ÖZET

Alerjik Rinitli Hastalarda Astım, Atopik Dermatit ve Gıda Alerjisi Semptomlarının Sıklığı

Alerjik rinit, burnun alerjen maruziyeti sonrasında döşeyen membranlarının, immünglobulin E (IgE) aracılı inflamasyonuna bağlı olarak gelişen, semptomatik bir hastalıdır. (AR), atopik hastalıkların en sık görülenidir. Alerjik rinit; sinüzit, otitis media, nazal polip.larenjit gibi diğer birçok solunum yolu enfeksiyonu ile ve atopik hastalıklar ile birlikte bulunabilir.

Çalışmamızda alerjik rinitli hastalarda astım, atopik dermatit ve gıda alerjisi semptomlarının sıklığının saptanması amaçlanmıştır. Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğine Aralık 2010- Nisan 2011 tarihleri arasında başvuran ve alerjik rinit tanısı alan 200 hasta çalışmaya olgu grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu ise polikliniğimizde en az 3 yıl alerjen spesifik immunoterapi uygulanmış olan 200 hastadan oluştu. Hastaların deri prick testi yapıldı. Semptom skorları değerlendirildi. ECRHS faz I ve UKWP anketlerinden modifiye edilerek hazırlanan anketler uygulandı.

Çalışmaya alınan hastalardan olgu grubunun 108'i kadın (%54), 92'si erkek (%46) hastadan, kontrol grubunun ise 129'u kadın (%64,5), 71'i erkek (%35,5) hastadan oluşmaktaydı. Olgu grubunda hırıltılı solunum (%36,5), hırıltı ile nefes darlığı (%32) , nezle-grip olmadan hırıltı (%29,5), nefes darlığı ile uyanma (%21), göğüste sıkışma ile uyanma (%13) ve öksürük ile uyanma (%22,5) sıklığı daha fazla bulundu. Astım benzeri semptomu olanlar olgu grubunda kontrol grubuna göre daha fazla saptandı. Şimdiki astım ve kümülatif astım sıklığı her iki grupta benzer bulundu. Perennial AR olan hastalarda astım benzeri semptomlar, şimdiki astım ve kümülatif astım sıklığı daha fazla bulundu. Hem olgu hem kontrol grubunda kadın hastalarda astım benzeri semptom, şimdiki astım ve kümülatif astım sıklığı erkeklere göre fazla saptandı. AD öyküsü olgu grubunda 54 hastada (%27) , kontrol grubunda 42 hastada (%21) mevcuttu. Cilt semptomları kadınlarda daha sık gözlemlendi. Gıda alerjisi sıklığı immunoterpi alan hastalarda daha fazla bulundu.

Ülkemizde daha önce ECRHS ile yapılan çalışmalara göre çalışmamızda daha yüksek oranda astım benzeri semptom saptanması, çalışma popülasyonunun daha riskli olan AR hastalarından oluşması olarak yorumlandı. Olgu ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar ise alejen spesifik immunoterapinin semptomlar üzerindeki iyileştirici etkisi ile ilişkilendirildi.

Anahtar kelimeler: Alerjik rinit, astım, atopik dermatit, gıda alerjisi, komorbidite

7. SUMMARY

Frequency of asthma, atopic dermatitis and food allergy symptoms in patients with allergic rhinitis.

Allergic rhinitis is a symptomatic disease caused by IgE mediated inflammation of surrounding membranes of the nose after exposure to allergens. AR is the most frequent of atopic diseases. AR can be found together with many other respiratory tract diseases like sinusitis, otitis media, nasal polyps, laryngitis or atopic diseases.

In our study we aimed to find the frequency of asthma, atopic dermatitis and food allergy symptoms seen in patients with AR. 200 patients who applied to outpatient clinic and diagnosed as AR between December 2010 – April 2011 were included in the study. Our control group consist of 200 patients who received allergen specific immunotherapy for at least three years in our outpatient clinic. Skin prick test were applied to the patients. Symptom scores were evaluated. Modified ECRHS phase 1 and UKWP questionnaires were applied.

Our case group consisted of 108 female (% 54) and 92 male (% 46) patients; where control group consisted of 129 female (% 64,5) and 71 male (% 35,5) patients. In the case group wheezing (% 36,5), dyspnea with wheezing (% 32), wheezing without cold (% 29,5), waking up with dyspnea (%21), waking up with chest tightness (% 13) and waking up with cough was seen more frequent. Patients with asthma like symptoms were more frequent in the case group. Current asthma and cumulative asthma frequency was equal in both groups. Asthma like symptoms, current asthma and cumulative asthma frequency was more in patients with perennial AR. In both groups asthma like symptoms, current asthma and cumulative asthma frequency was more in female patients. Atopic dermatitis was seen in 54 patients in the case group(% 27) and 42 patients in the control group (% 21). Skin symptoms were more in females. Food allergy frequency was more in patients who received immunotherapy.

In our study we found percentages of asthma like symptoms more higher than the other studies made with ERCHS formerly in our country. We concluded that this can be due to a more risky population of our study group who consisted of AR patients.

Key Words: Allergic Rhinitis, Asthma, Atopic dermatitis, food allergy, comorbidity

8. KISALTMALAR

AD	: Atopik Dermatit
AR	: Alerjik Rinit
ARIA	: Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi
ASH	: Antijen sunan hücreler
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
CysLTs	: Sisteinil Lökotrien
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECP	: Eozinofil katyonik protein
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
GM-CSF	: Granulosit-Makrofaj koloni stimulan faktör
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-5	: İnterlökin 5
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
IFN- γ	: İnterferon gama
Ig E	: İmmunglobulin E
PAR	: Perennial Alerjik Rinit
PG	: Prostaglandin
Th2	: T helper 2
Th1	: T helper 1
Treg	: T regulatuvar
TGF- β	: Transformig growth faktör beta
MAR	: Mevsimsel Alerjik Rinit
MHC	: Majör Histocompatibility Complex
NARES	: Nonalerjik rinit eozinofili sendromu

9. KAYNAKLAR :

- 1- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007; 62 (Suppl 85): 17-25.
- 2- Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 381-7.
- 3- Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 1-19.
- 4- Corey J, Kemker BJ, Branca JT et al. Health Status in Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 681- 682.
- 5- Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Mısırlıgil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara Turkey: a two-step population based epidemiological study. *J Asthma* 1999; 36: 281- 290.
- 6- Erođlu H., Alerjik rinitli hastalarda sitokinlerin rolü. Uzmanlık tezi, İstanbul 2009
- 7- Şakar A, Yorgancıoğlu A, Dinç G, Yüksel H. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2006 Mar; 24(1):17-25
- 8- Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen KT. Allergens: Characteristics and determination. Second edition Blackwell Science limited in Essential Allergy. 1996; 81-99.
- 9- Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergens and trigger factors. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 162- 70.
- 10- Guttman AA, Bush RK. Allergens and other factors important in atopic disease, Patterson R. (Ed), *Allergic disease diagnosis and management*, Philadelphia; J.B. Lippincott Company 1993; 93-158.
- 11- Platts-Mills Tae. The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 364- 6.
- 12- Paşaođlu G, Çelik G. Alerjenler. *Türkiye Klinikleri* 2002; 4 (1): 24-35.

- 13- Guneser S, Atici A, Cengizler I, Alparslan N. Inhalant allergens: as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24: 34-36,116-119.
- 14- Bakır M, Başaran M, Atopik hastalıkların immünopatogeneğinde yeni görüşler. *Aydilek R.(Ed), Alerjik hastalıklar ve Bronşial Astma. İstanbul 1998; 56–68.*
- 15- Topuz B. Alerjenler. In: Doğru H, Topuz B. *Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı İstanbul 2001; 20-24.*
- 16- Scandding GK, Churc MK. Rhinitis. *Allergy 2. baskı Holgate ST, Churc KM, Linchenstein LM(Eds) Mosby International Ltd, London 2001; 55- 76.*
- 17- Naclerio R.M. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 7–13.
- 18- Holgate ST. Today's science-tomorrow's practise: basic mechanisms of allergy and their clinical implications. *Clin Exp All Rev* 2002; 2: 48-54.
- 19- Yücel T. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Önerci M. *Alerjik rinosinüzitler. Ankara 2002; 116-122.*
- 20- Peters-Golden M, Gleason M.M, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi- functional mediators in allergic rhinitis. *Clin and Exp Allergy* 2006; 36: 689-703.
- 21- Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi. In: Doğru H, Topuz B. *Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 2001; 3-8.*
- 22- Lee DK, Currie GP. Modern histamine H1-receptor antagonists in the unified airway. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 698.
- 23- White MV, Kaliner MA. Mediators of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 699-704.
- 24- Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspect of allergic rhinitis. *J allergy Clin Immunol* 2000; 106: 247-250.
- 25- Golden PM, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multifunctional mediators in allergic rhinitis. *Clin and Exp Allergy* 2006; 36: 689-703.

- 26- Kalyoncu A. F. Mevsimsel ve perennial alerjik rinit. In: Önerci M (Ed), Rinitler. Kutsan Ofset 1999; 118-199.
- 27- Kalaycı C. Ö. Alerjik rinit patogenezi. In: Önerci M. (Ed), Rinitler. Kutsan Ofset 1999;29.
- 28- Gerek M. Alerjik rinitte nazal sitoloji. In: Önerci M (Ed), Rinitler. Kutsan Ofset 1999;61- 62.
- 29- Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi. In: Doğru H. Topuz B. KBB'de Alerjik Hastalıklar. Isparta, Ağustos 2001; 75– 80.
- 30- Solomon WR, Platta-Mills Tae. Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (Ed), Allergy. Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc 1998; 367- 403.
- 31- Bousquet J., Cauwenberge V.P., Khaltaer N. Allergic Rhinitis and its impact on asthma ARIA Workshop report, Allergy Clin Immunol 2001; 108; S147- 334.
- 32- Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı. In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 2002: 62-107.
- 33- Maesano AI, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): asimple and valid assessment method in population studies. Allergy 2002; 57:1007-1014.
- 34- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, et al. ARIA Update. Allergy 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
- 35- Ricketti AJ. Allergic Rhinitis. In: Allergic Diseases Diagnosis and Management Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (Eds), Lippincott Williams and Wilkins Comp Philadelphia 2002,159-182.
- 36- Tanaç R. Alerjik Rinit Klin Çocuk Form 2003; 3(3): 20- 25.
- 37- Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(2): 252- 262.
- 38- Topuz B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı İstanbul 2001; 25-40.

- 39- Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14(2):116-21.
- 40- Dunagan DP, Georgitis JW. Intranasal Disease and Provocation Diagnostic Testing of Allergic Disease 2000; 151-170.
- 41- Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 278.
- 42- Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques, and interpretation. In: Adkinson SF, et al. *Middleton's Allergy Principles&Practice*. (6th ed) Philadelphia, Mosby 2003; 631-43.
- 43- Yaşar H, Sarıkahya İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000; 38 (2): 87- 90.
- 44- Pipkorn U. Pharmacological influence of antiallergic medication in vivo allergen testing. *Allergy* 1988; 43: 81- 86.
- 45- Settipane RA. Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:147.
- 46- Salib R.J., Lee A.D., Howarth P.H. Allergic rhinitis: past, present and future. *Clin Otolaryngol* 2003;28: 291-303.
- 47- Ramey J.T., Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:148.
- 48- Jones A.M., Harrison R.M. The effects of meteorological factors on atmospheric bioaerosol concentrations: a review. *Sci Total Environ* 2004;326:151-80.
- 49- Nelson HS, Hirsch SR, Ohman JL Jr, Platts-Mills TA, Reed CE, Solomon WR. Recommendations for the use of residential air-cleaning devices in the treatment of allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:661-69.

- 50- Canonica GW, Tarantini F, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double blind, controlled trials. *Allergy* 2007;62:359-366.
- 51- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17
- 52- Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-84
- 53- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
- 54- Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, Akdis CA. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
- 55- Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006;18:738-44.
- 56- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-36.
- 57- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2006
- 58- Bousquet J., et al. Links between rhinitis and asthma, *Allergy* 2003, 58:691-706
- 59- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5
- 60- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-304

- 61- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320:271-727.
- 62- Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111(suppl 2):6-11.
- 63- Togias A. Rhinitis and Asthma: Evidence for respiratory system interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
- 64- Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54 8 Suppl. 57 : 94-105.
- 65- Braunstahl G.J. The unified immune system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 142-8.
- 66- Braunstahl G.J., Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58:1235-43.
- 67- Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. Nasal and bronchial responses to flour-inhalation in subjects with occupationally induced allergy affecting the airway. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:488-497.
- 68- Gerblich AA, Schwartz HJ, Chester EH. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:676-78.
- 69- Boulet LP, Morin D, Milot J, Turcotte H. Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non-asthmatic subjects with pollen-induced rhinitis. *Ann Allergy* 1989;63:114-119.
- 70- Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Pin I, Soussan D, Neukirch F. Lessons from the French part of the European community respiratory health survey (ECRHS). *Allergy Clin Immunol Int* 1999;11:218-25.
- 71- Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Klein Jan A, Hoogstedon HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: A comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-87.
- 72- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990, 323: 1033-39.

- 73- Montefort S, Holgate ST, Howarth PH. Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1993; 6:1044-54.
- 74- Sehmi R, Dorman S, Baatjes A. Allergen-induced upregulation in CC chemokine receptor 3 expression on bone marrow CD34+ cells from asthmatic subjects: significance for mobilization of haemopoietic progenitor cells in allergic inflammation. *Immunol* 2003;109:536-46.
- 75- Dahl MV, Lobitz WC, Dobson RL. Atopic Dermatitis. In: Demis DJ, Dahl MV, Smith EB, Thiers BH, Crouse RG, Dobson RL, McGuine JS. *Clinical Dermatology* 14th ed. Philadelphia: Harper Row 1987;3:1-35.
- 76- Champion RH, Parish WE: Atopic dermatitis. In Rook A, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL (eds): *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1986,419-434.
- 77- Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS, Schreider L, Ring. Atopic Dermatitis. *Dermatology in General Medicine*. (Ed: Fitzpatrick TB, Freedberg MI, Austen FK, Wolff K). 5th ed. New York. Mc Graw-Hill, 1999; 1464-1479.
- 78- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
- 79- Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:17-21
- 80- Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-9.
- 81- Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:68-73.
- 82- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.

- 83- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
- 84- Cookson W, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis GR, Walley AJ, Cox HE, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-73.
- 85- Beyer K, Nickel R, Freidhoff L, Bjorkstein B, Huang SK, Barnes KC, et al. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 13q12-14 and 5q31-33 markers. *J Invest Dermatol* 2000;115:906-8.
- 86- Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608-16.
- 87- Dohi M, Okudaira H, Sugiyama H, Tsurumachi K, Suko M, Nakagawa T, et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1990;92:138-42.
- 88- Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
- 89- Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;106:446-53.
- 90- Novak N, Kraft S, Bieber T. IgE receptors. *Curr Opin Immunol* 2001;2001:721-6.
- 91- Aleksza M, Lukacs A, Antal-Szalmas P, Hunyadi J, Szegedi A. Increased frequency of intracellular interleukin (IL)-13 and IL-10, but not IL-4, expressing CD4+ and CD8+ peripheral T cells of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:1135-41.

- 92- Lambrecht B, Carro-Muino I, Vermaelen K, Pauwels R. Allergeninduced changes in bone-marrow progenitor and airway dendritic cells in sensitized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;20:1165-74.
- 93- Arshad SH, Holgate ST, Adkinson NF, Babu KS Allergy: an atlas of investigation and management. Atlas Medical Publishing Ltd. 2006;125–135.
- 94- Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA (2006) Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am* 90:97–127.
- 95- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year followup study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203–1207.
- 96- Breiteneder H, Mills EN Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:14–23.
- 97- Malik V, Ghosh S, Woolford TJ Rhinitis due to food allergies: fact or fiction? *J Laryngol Otol* 2007;121:526–529.
- 98- Tariq SM, Matthews SM, Hakin EA, Arshad SH Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Paediatr Allergy Immunol* 2000;11:162–167.
- 99- James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59–64.
- 100- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009 Dec;124(6):1549-55.
- 101- Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jul;108(1):128-32.
- 102- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1172-77.
- 103- Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989 Jul;115(1):23-7.

- 104- Sampson HA Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805–819.
- 105- Elsh PW, Stricker WE, Chu CP, Naessens JM, Reese ME, Reed CE, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:125-34.
- 106- Kırmaz C, Aydemir Ö, Bayrak P, Yüksel H, Kafesçiler S. Alerjik rinokonjonktivitli hastaların yaşam kalitesi. *Allergy Asthma Immunol* 2004;2:5-9.
- 107- Yüksel H. et al. Prevalence and Comorbidity of Allergic Eczema, Rhinitis, and Asthma in a City in Western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(1): 31-35.
- 108- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201–205.
- 109- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895–901.
- 110- Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Feliziani V, Senna GE, Di Blasi P, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:954–960.
- 111- Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005;35:728–732.
- 112- Pariente P, Le-Pen C, Los F, Bousquet J. Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics* 1997;12:585–595.
- 113- Çelik GE. Risk Faktörü Olarak Alerjenler. Gemicioğlu B. Tanımdan Tedaviye Astım. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2005;s: 157-184.
- 114- Von Mutius E, Sears MR. Risk factors for development of asthma. In *Asthma, European Respiratory Monograph Number 23*; Chung F, Fabbri LM, (Ed); ERS Journals Ltd, UK, 2003; 8: 57-73.

- 115- Bavbek S. Astım Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri Alerji-Astım 2000; 2: 57-67.
- 116- Cengizler RM, Dibek E. Evaluation of risk factors in patients diagnosed as bronchial asthma. *Allergologia et Immunopathologia* 2006;34: 4-9.
- 117- Skobeloff EM, Spiney WH, Clair SS, et al. The influence of age and sex on asthma admission. *JAMA* 1992;266: 3437-3440.
- 118- Marco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 68-74.
- 119- Daloğlu G., et al. Denizli İl Merkezindeki 20–49 Yaş Grubu Erişkinlerde Astım Semptom Prevalansı ve Etkileyen Risk Faktörleri, *Toraks Dergisi* 2006; 7(3): 151-155.
- 120- Tuğ T, Acık Y, Avcı M, Kalyoncu AF. Elazığ il merkezinde erişkin astma prevalansı. *Türkiye Solunum Araştırmaları (TUSAD) XXV. Kongresi*; 5-9 Haziran 1999; İstanbul. 1999:11.
- 121- Saraclar Y, Cetinkaya F, Tuncer A et al. The prevalence of self-reported asthma and respiratory symptoms in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1997; 91:461-63.
- 122- Köse E., Şanlıurfa Kırsalı 20-44 Yaş Arası Erişkinlerde Astım ve Alerjik Semptom Prevalansı, *Solunum*. Yıl: 2010 Cilt: 12 Sayı: 3 134-138.
- 123- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 251-6.
- 124- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-974.
- 125- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Issue 3 1998. Oxford: Update Software.
- 126- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Allergy* 1999;54:1022-1041., Update in: *Cochrane Database Syst Rev*.2003;(4):CD001186.

- 127- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *JACI* 2001; 108:720-5.
- 128- Rhodes HL, Thomas P, Sporik R., et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:176-80.
- 129- Penard- Morand., et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren, *Allergy* 2005; 60: 1165–1171.
- 130- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613–617.
- 131- Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V,Çöplü L et al.Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *AllergolImmunopathol.* 1996;24,4:152-7
- 132- Özdemir N, Uçgun I, Metintaş S, Kolsuz M, Metintaş M. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respiratory Med* 2000;94:536–41.
- 133- Hamzaçebi H, Ünsal M, Kayhan S, ve ark. Kuzey Anadolu'da bulunan Samsun'da sigara, cins ve yaşa göre solunumsal semptomlar ve astımın prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54:322-329.