



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTALYA BÖLGESİNDE ÇOCUKLARDA ALTERNARIA ALTERNATA
DUYARLILIĞININ SIKLIĞI VE BU DUYARLILIĞIN HASTALARIN
KLİNİĞİ İLE DUYARLILIK İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Anıl Gökhan SÜZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTALYA BÖLGESİNDE ÇOCUKLARDA ALTERNARIA ALTERNATA
DUYARLILIĞININ SIKLIĞI VE BU DUYARLILIĞIN HASTALARIN
KLİNİĞİ İLE DUYARLILIK İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Anıl Gökhan SÜZEN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Fatih ÇELMELİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde bilgi, tecrübe ve bilime olan inancıyla bana her konuda ışık tutan tez danışmanı hocam Doç. Dr. Fatih ÇELMELİ'ye Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma, Asistanlık eğitimimiz boyunca birlikte öğrenip, yol aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm hemşire ve yardımcı personel arkadaşlarıma, Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşime, Benimle asistanlığın tüm zorluklarını yaşayan, her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Ceren SÜZEN'e, ve bana en güzel duyguları yaşatan güzel kızım Melis'e

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Alerji.....	4
2.1.1. Alerji Patofizyolojisi.....	4
2.1.2. Tip 1 Hipersensitivite Reaksiyonu.....	5
2.1.3. Tip 4 Hipersensitivite Reaksiyonu.....	6
2.1.4. Alerjik Reaksiyonlarda Semptom ve Bulgular	6
2.1 Alerjik Hastalıklar	7
2.2.1 Alerjik Rinit	7
2.2.2 Atopik Dermatit	8
2.3 Astım	9
2.3.1 Epidemiyoloji.....	9
2.3.2 Etiyoloji.....	10
2.3.3 Patofizyoloji.....	10
2.3.4 Semptomlar.....	11
2.3.5 Tanı Yöntemleri.....	12
2.3.6 Tedavi	13
2.4 Alerjide Tanı Yöntemleri	14
2.5 Alerjen sınıflaması	15

2.6	<i>Alternaria Alternata</i>	16
2.6.1	<i>Alternaria</i> Sporlarının Mevsimsel Dağılımı	17
2.6.2	<i>Alternaria</i> 'nın Alerjik Hastalıklardaki Rolü	18
2.6.3	<i>Alternaria Alternata</i> Tarafından Tetiklenen Alerjik Durumlar	19
3.	MATERYAL ve METOD	22
a.	Dahil Edilme Kriterleri	22
b.	Hariç Tutma Kriterlerleri	22
c.	İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4.	BULGULAR.....	24
5.	TARTIŞMA.....	38
5.1.	Kısıtlılıklar.....	45
6.	SONUÇ.....	46
	KAYNAKLAR	48
	EKLER.....	58
	Ek.1: Etik Kurul Onay Formu.....	58
	ÖZGEÇMİŞ	60

KISALTMALAR

ABPA: Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz

AM: Alveolar Makrofaj

DC: Dentritik Hücreler

EOS: Eozinofil

EPT: Epidermal Prick Testi

FEV1: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GINA: Global Initiative for Asthma

IgE: İmmün Globülin E

IL: İnterlökin

İKS: İnhale Kortikosteroid

MBP: Major Basic Protein

MGM: Meteoroloji Genel Müdürlüğü

NEU: Nötrofil

PEF: Zirve Ekspiratuar Akım Hızı

RDS: Respiratuvar distres sendromu

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Alerjide Mast hücrelerinin yanıtları (17).....	5
Şekil 2-2. Deride meydana gelen ürtiker	7
Şekil 2-3. Alerjik rinite bağlı oluşmuş transversal iz.....	8
Şekil 2-4. Atopik Dermatit.....	8
Şekil 2-5. Spirometri	13
Şekil 2-6. <i>Alternaria Alternata</i>	17
Şekil 2-7. Mersin Akdeniz ilçesinde mantarların aylara göre dağılımları(56).....	18
Şekil 2-8. <i>Alternaria Alternata</i> tarafından uyarılan alerjik reaksiyon(65).....	21
Şekil 4-1. EPT duyarlılıklarının dağılımı.....	29
Şekil 4-2. Aylara göre başvuruların dağılımı.....	31
Şekil 4-3: <i>Alternaria Alternata</i> duyarlı hastaların başvurularının mevsimlere göre dağılımı	32
Şekil 4-4. <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığının yıllara göre dağılımı	32
Şekil 4-5. <i>Alternaria Alternata</i> duyarlı astım hastalarının başvuru aylarının dağılımı	33
Şekil 4-6. <i>Alternaria Alternata</i> duyarlı astım hastalarının başvurduğu mevsimlere göre dağılımı	34
Şekil 4-7. <i>Alternaria Alternata</i> monosensitize hastaların aylara göre dağılımı.....	36
Şekil 4-8. <i>Alternaria Alternata</i> monosensitize hastaların mevsimlere göre dağılımı	37

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Astım hastalarında sık görülen semptomlar	12
Tablo 2-2. <i>Alternaria Alternata</i> ‘nın alerjenleri.....	19
Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet ve <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı ilişkisi.....	24
Tablo 4-2. Hastaların yaşları ile <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı ilişkisi.....	25
Tablo 4-3. Hastaların tanı dağılımları	25
Tablo 4-4. <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı ve tanılar ile ilişkisi.....	26
Tablo 4-5. <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı ile klinik özelliklerin karşılaştırılması... 27	
Tablo 4-6. Astım hastalarında <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı ile astım risk faktörleri arasındaki çoklu değişkenli regresyon analizi.....	28
Tablo 4-7. Hastaların <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığına göre alerjik biyomarkerlarının karşılaştırılması	29
Tablo 4-8. Diğer alerjen duyarlılıklarının <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4-9: <i>Alternaria Alternata</i> duyarlı hastaların monosensitizasyon ve polisensitize olma durumlarının dağılımı	34
Tablo 4-10. <i>Alternaria Alternata</i> monosensitize hastaların tanı dağılımları	35
Tablo 4-11. <i>Alternaria Alternata</i> duyarlılığı olan polisensitize hastaların tanı dağılımı	35

ÖZET

Giriş: Astım ve alerjik rinitin son yıllarda hem prevalansı hem de ağırlık derecesinin artmakta olduğu gözlenmektedir. Solunum yolu ile alınan alerjenler başta astım olmak üzere alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker gibi alerjik hastalıklara neden olabilir. Astım ve rinit gibi alerjik hastalıklarda, sorumlu olabilen önemli mantarlar; *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* ve *Aspergillus* 'dur. Bu mantar türleri içerisinde *Alternaria Alternata* klinik önemi artmaktadır. *Alternaria Alternata* alerjisi olan astımlı vakalarda hastalık şiddetinin daha ağır ve hastalığın kontrolünün daha zor olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de özellikle Akdeniz bölgesinde *Alternaria Alternata* duyarlılığı ve klinik yansımaları ile ilgili çalışma yoktur. Çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlılığı sıklığının ve *Alternaria Alternata* alerjisi olanlardaki alerjik hastalık kliniği, hastalık risk faktörleri ve diğer duyarlılıklarla ilişkilerin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği'ne astım, alerjik rinit, konjonktivit, atopik dermatit gibi alerjik hastalık semptomları ile başvuran hastalar üzerinde 1 Ocak 2017 ile 1 Haziran 2022 tarihleri arasında izlenen hastaların retrospektif analizi ile gerçekleştirildi.

Yaşları 0-18 arasında olan ve deri prick testi gerçekleştirilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, deri prick testi sonuçları, eozonofil değerleri, IgE değerleri, duyarlı olduğu alerjen bilgileri kaydedilerek aralarında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 1367 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 785'i (%57,4) erkek, 582'si (%42,6) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Astım hastalığı ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Sadece alerjik Rinit ve atopik Dermatit tanılarının bulunması ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan hastalarda ağaç poleni, zeytin poleni, çam poleni, köpek epiteli *Aspergillus* ve *Cladosporium* duyarlılığı birlikte görülmesi anlamlı bulundu. Ev tozu akarı ve hamam böceği alerjenleri ile *Alternaria Alternata* duyarlılığının istatistiksel anlamda negatif ilişkisi olduğu görüldü.

Sonuç: Hastaların EPT’de *Alternaria Alternata* duyarlılığı 403 (%29,5) çocukta ve en sık görülen altıncı duyarlılık olduğu görüldü. Mantar duyarlılıkları içinde birinci sırada olduğu görüldü. *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların başvurularının yıllara göre değişim gösterdiği görülmüştür. Başvuru dağılımı incelendiğinde *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların en çok 2018 yılında (%26,5) başvurduğu görülmüştür Küresel ısınmayla artan ortalama sıcaklık değerleriyle birlikte mantar duyarlılıklarının özellikle *Alternaria Alternata* duyarlılığının klinik öneminin artmaya başladığının düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Alerji, *Alternaria Alternata*, Astım, Pediatri



ABSTRACT

Introduction: It has been observed that both the prevalence and severity of asthma and allergic rhinitis have been increasing in recent years. Respiratory allergens can cause allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and urticaria. Important fungi that may be responsible for allergic diseases such as asthma and rhinitis; *Alternaria* are *Cladosporium*, *Penicillium*, and *Aspergillus*. Among these fungal species, *Alternaria Alternata* is of increasing clinical importance. It has been shown that the severity of the disease is more severe and the control of the disease is more difficult in asthmatic cases with *Alternaria Alternata* allergy. There are no studies on the sensitivity and clinical reflection of *Alternaria Alternata* in Turkey, especially in the Mediterranean region. Our study, it was aimed to determine the frequency of *Alternaria Alternata* sensitivity and its relations with allergic disease clinics, disease risk factors, and other sensitivities in those with *Alternaria Alternata* allergy.

Materials and Methods: Patients with disease remnants such as asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis, atopic dermatitis and those whose organs were followed up in Antalya Training and Research Hospital Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic between January 1, 2017 and June 1, 2022 were studied with a retrospective analysis.

Patients aged 0-18 and skin prick test patients were included in the study. Demographic data, skin prick test results, eozonophil values, IgE values, and allergen information of the patients were recorded and a comparison was made between them.

Results: In our study, 1367 patients were evaluated. Of these patients, 785 (57.4%) were male and 582 (42.6%) were female. A statistically significant positive correlation was found between asthma disease and *Alternaria Alternata* sensitivity. A statistically significant negative correlation was found between the presence of only allergic rhinitis and atopic dermatitis diagnoses and *Alternaria Alternata* sensitivity. The coexistence of tree pollen, olive pollen, pine pollen, dog epithelial *Aspergillus*, and *Cladosporium* sensitivity was found significant in patients with *Alternaria Alternata* sensitivity. It was observed that there was a statistically negative relationship between house dust mite and cockroach allergens and *Alternaria Alternata* sensitivity.

Conclusion: *Alternaria Alternata* sensitivity was found to be the sixth most common sensitivity in 403 (29.5%) children in EPT. It was found to be in the first place among fungal sensitivities. It has been observed that the applications of patients sensitive to *Alternaria Alternata* have changed according to years. When the application distribution was examined, it was seen that patients sensitive to *Alternaria Alternata* applied mostly in 2018 (26.5%). We think that the clinical importance of fungal allergy especially *Alternaria Alternata* sensitivity is beginning to increase with the increasing average temperature values with the global warming.

Keywords: Allergy, *Alternaria alternata*, Asthma, Pediatrics



1. GİRİŞ

Alerjik hastalıklar terimi dünya çapında en yaygın hastalık gruplarından birini temsil etmektedir. Bu hastalık grubu sağlık sisteminde önemli bir küresel yük oluşturmaktadırlar.(1)

Alerjik hastalıklar genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin etkili olduğu kompleks multifaktöriyel hastalıklardır. Bu multifaktöriyel durum alerjik hastalıkların farklı fenotiplerde görülmesine sebep olmaktadır.(2) Birçok farklı mekanizma mevcut olmasına rağmen çoğu hasta IgE bağımlı reaksiyonlar geliştirmektedir. Ancak tüm duyarlı hastalar klinik semptom geliştirmeyebilir.

Kronik alerjik hastalıkların başında astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve besin alerjileri gelmektedir. Astım ve alerjik rinitin son yıllarda hem prevalansı hem de ağırlık derecesinin artmakta olduğu gözlenmektedir. Astımda inhaler steroidler gibi oldukça etkili astım ilaçlarının yaygın kullanılmasına, hastalığın patogenezinde hızla yeni bilgiler elde edilmesine, tedavi için yeni seçeneklerin uygulamaya konmasına karşın prevalans çocuklarda hala artmaktadır ve tam kür tedavisi bulunmamaktadır. Alerjik astımlı hastaların %80'inde alerjik rinit, alerjik rinitli hastaların %50'sinde ise astım görülmektedir. Bu hastalıklardan birinin varlığı diğeri için bir risk faktörüdür.(3) Alerjik astım tedavisinde biyopsikososyal yaklaşım gerekmektedir. İlaç tedavisi yanında hasta eğitimi, hastayı saptanan alerjenden uzaklaştırma ve korunma yöntemlerinin uygulanması önemli yer edinmektedir.(4,5)

Solunum yolu ile alınan alerjenler diğeri ismiyle aeroalerjenler başta astım olmak üzere alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker gibi alerjik hastalıklara neden olabilir. Aeroalerjenler iç ve dış ortam alerjenleri olarak ikiye ayrılırlar. Akarlar, evcil hayvanların tüy ve epitelleri, hamam böceği ve mantarlar türlerinin sporları iç ortam alerjenleri; ağaç ve tahıl polenleri ve mantar türlerinin sporları dış ortam alerjenleri olarak kabul edilmektedir.(6)

Mantarlar çok hücreli ökaryotik hücre yapısında olup üremek için spor oluşturmaktadırlar. Mantarların sporların bir kısmı alerjenik özellik taşır. Mantar sporlarının boyutları 3-10 µm çapında olduğu için üst solunum yollarından başlayarak alt solunum yollarına ulaşabilirler. Dünya üzerinde 1 milyondan fazla mantar türü

olduğu bilinmektedir. Ancak ortalama 100 adet mantar sporu solunum sistemi alerjisine neden olmaktadır. Mantarlar üremeleri için yüksek oranda nem ve ısıya gereksinim duyarlar. Özellikle sıcak ve nemli ortamlarda tüm yıl boyunca üreme yeteneğine sahiptirler. İnhalen mantar alerjenleri iç ortam ve dış ortam mantarları olarak iki grupta incelenir. En önemli dış ortam mantarları; *Alternaria* ve *Cladosporium* 'dur. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte tıpkı polenler gibi yılın bazı dönemlerinde miktar olarak artış gösterirler. İç ortam mantarları da oldukça önemli inhale alerjenlerdir. En önemli iç ortam mantarları; *Penicillium* ve *Aspergillus*'dur. Son dönemde küresel ısınma sonucu artan sıcaklık değerlerinin etkisiyle mantarlar için uygun üreme ortamları oluşmaktadır. Ev içinde yıl boyu bulunabilirlerse de miktarları yaz ve sonbahar aylarında artmaktadır. İç ortam mantar düzeyi dış ortam mantar düzeyinden etkilenmektedir.(7,8)

Yapılan çalışmalarda inhale alerjenlerinin alerjik hastalıkların gelişimine neden oldukları gösterilmiştir. Mantarlar ile oluşan solunum sistemi alerjisi prevalansının genel popülasyonda %3-6, atopik bireyler arasında %20-30 oranında tahmin edilmektedir. Astım ve rinit gibi alerjik hastalıklarda, sorumlu olabilen önemli mantarlar; *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* ve *Aspergillus* 'dur.(9) Özellikle dış ortam mantarlarının astımda önemli alerjenler olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda mantar duyarlılığı özellikle de *Alternaria Alternata* alerjisi olan astımlı vakalarda hastalık şiddetinin daha ağır ve hastalığın kontrolünün daha zor olduğu gösterilmiştir. Astım ile ilişkili ölümlerin sık olduğu günlerde atmosferdeki mantar sayılarının da diğer günlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *Alternaria Alternata* spor sayıları ile astımlı hastaların yoğun bakımda yatış süreleri arasında bir pozitif korelasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak *Alternaria Alternata* duyarlaşması ağır astım ve ölümcül astım için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır .(7,8)

Mantar sporlarının sıcak ve nemli iklim özellikleri olan tropik ve subtropik bölgelerde özellikle yaz ve sonbahar aylarında en yüksek konsantrasyonlara ulaştığı belirtilmektedir.(10) Çalışmanın yapıldığı Antalya şehri Türkiye'nin güneyinde, Subtropik iklim özelliklerine sahip bir bölgededir. Bölgenin özelliği ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında sıcaklık ve nem oranının aşırı yüksek olmasıdır.(11) Türkiye'de özellikle Akdeniz bölgesinde *Alternaria Alternata* duyarlılığı ve klinik yansıması ile ilgili çalışma yoktur. Bu araştırmada Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk

Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne alerjik hastalık kliniği ile başvuran çocuklardan, alerjik hastalık ön tanısını doğrulamak için epidermal prick testi yapılan olgularda *Alternaria Alternata* duyarlılığı sıklığının ve *Alternaria Alternata* alerjisi olanlardaki alerjik hastalık kliniği, hastalık risk faktörleri ve diğer duyarlılıklarla ilişkilerin saptanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Alerji

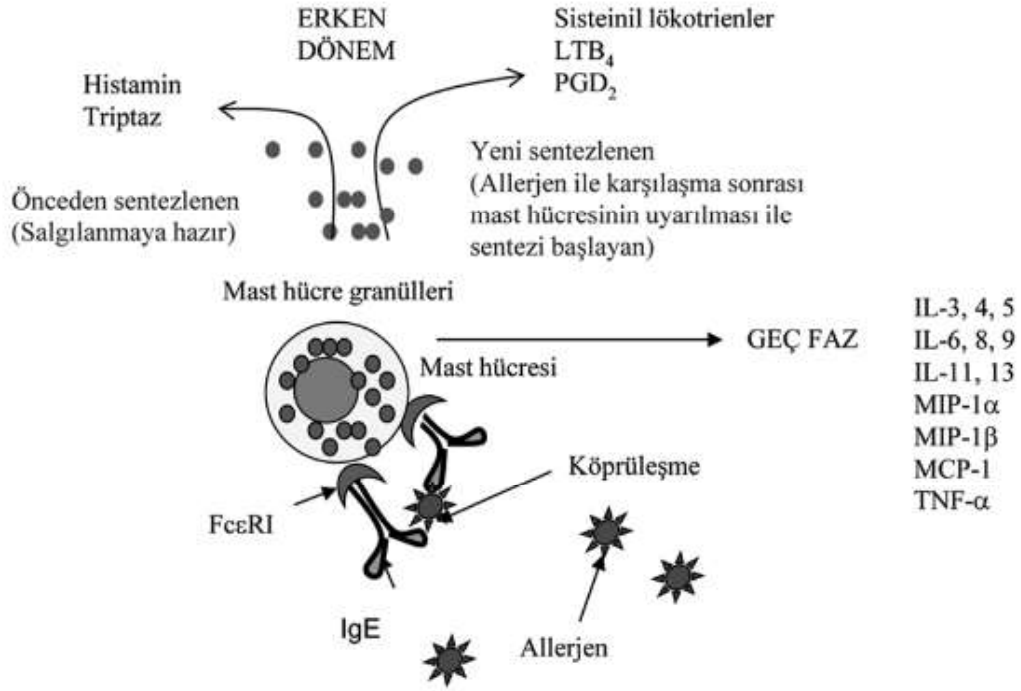
Alerji, immün sistem tarafından meydana getirilen bir hipersensitivite durumudur.(12) Görülen bu uygunsuz yanıt kendi içinde farklı şekillerde meydana gelebilir; tipik antijenler ile temas sonrası atopik dermatit, ürtiker, rinit gibi basit alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi, astım gibi ciddi durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır.(13) Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde, protein yapıdaki alerjenlere karşı IgE antikorları aracılığıyla duyarlanmaya atopi denilmektedir. Atopinin sonucu olarak duyarlı kişi de astım, rinit, konjonktivit veya dermatit gibi hastalıklar gelişebilir.(14)

Atopik bireylerde genetik ve çevresel gibi kolaylaştırıcı etkenler ile antijen spesifik IgE yanıtına neden olan protein yapıda antijenler alerjen adını alır. Bir maddenin alerjen olarak nitelendirilmesi için iki immünolojik özelliğe sahip olması gerekir. Birincisi proteinin özellikli maddenin dentritik hücreler, T ve B lenfosit ile birlikte duyarlılık gerçekleştikten sonra IgE cevabına neden olabilmesi, ikincisi aynı veya moleküler olarak benzer maddeye tekrar karşılaşıldığında tekrar erken ile geç faz immün yanıtlara neden olması gerekmektedir.(15) Alerjenler; çevresel alerjenler, böcek alerjenleri, besin alerjenleri, ilaç alerjenleri ve mesleki alerjenler olarak 5 grupta incelenebilir. Bu alerjen grupları içerisinde en sık maruz kalınan ve alerjik reaksiyonları en fazla tetikleyenler çevresel alerjenlerdir. Çevresel alerjenler içerisinde aeroalerjenler ise havada bulunan ve inhalasyon ile alınan protein özellikli maddelerdir. Solunum yoluyla alınan alerjenlere Ev tozu akarları, ağaç, tahıl polenleri, mantarların sporları, hamam böceği ve evcil hayvanların tüyleri ve epitelleri gibi örnekler verilebilir.

2.1.1. Alerji Patofizyolojisi

Farklı mekanizmalar ile alerjik yanıtlar karşımıza çıkabilir. Alerjen maddenin tetikleme ile genetik olarak yatkın bireyde iki tip reaksiyon gelişir. Alerjik inflamasyon, mast hücreleri, bazofiller, lenfositler, DC, eozinofiller ve bazen nötrofiller dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hücre arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanır. Bu hücreler, lipidler, pürinler, sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri dahil olmak üzere çok sayıda enflamatuvar aracı üretir. Alerjik

inflamasyon, epitel hücreleri, fibroblastlar, vasküler hücreler ve hava yolu düz kas hücreleri gibi önemli bir inflamatuvar mediatör kaynağı haline gelen hedef hücreleri etkiler.(16)



Şekil 2-1. Alerjide Mast hücrelerinin yanıtları (17)

2.1.2. Tip 1 Hipersensitivite Reaksiyonu

Tip 1 yanıtın temelinde duyarlılık meydana getirmiş bir etkene karşı gerçekleşen IgE yanıtı vardır. B ve T hücrelerinin aracılık ettiği bu reaksiyonda, B hücrelerindeki haptan yapılı moleküller alerjen ile kompleks yapısına dönüşür. B ve T hücreleri tarafından meydana getirilen antikor yapısı, mast hücrelerinin reseptörlerine bağlanır ve bazofil hücrelerini duyarlı hale getirir. Daha sonra meydana gelen aktivitede, mast ve bazofil hücreleri, alerjene maruz kalınca vazoaaktif ajanlar salar ve ani başlangıçlı reaksiyon meydana gelir. Bu durum Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur ve IgE aracılığıyla gelişir.(18)

Erken alerjik reaksiyon, hava yollarındaki bronş düz kaslarında kasılma, mukus sekresyonunda artış, vazodilatasyon ve plazma eksüdasyonu ile kendini gösterir. Bu astımda hışıltı (vizing) ve dispne, alerjik rinitte ise nazal tıkanıklık ve burun akıntısı

semptomları olarak kliniğe yansımaktadır. Bu klinik bulgulara yol açan ana mediatörler histamin ve lökotrienlerdir(17) Bu IgE aracılı reaksiyon epidermal prick testinin temelini oluşturur. EPT ile alerjik yanıtın sorumlu antijen tespit edilebilir ve alerjik reaksiyonların tanısında altın standart olarak kabul edilir.

2.1.3. Tip 4 Hipersensitivite Reaksiyonu

Nötrofil, bazofil, mast hücreleri ve eozinofiller gibi ana efektör hücrelerin ve makrofajlar, T hücreler ve NK hücreler gibi diğer immün hücrelerin reaksiyon bölgesine toplanması ile karakterizedir. Erken dönem reaksiyonları sırasında mast hücre ve bazofillerden salınan önceden sentezlenmiş ve yeni sentezlenen kemokin ve sitokinlerin yanı sıra endotel ve epitel hücrelerden salınan mediyatörler geç dönem reaksiyonlarında rol alan enflamatuvar hücrelerin dokuya geçişini sağlamaktadır. Dokuya gelen hücrelerden salınan mediyatörler de bölgedeki inflamasyonun artışına ve doku zedelenmesine neden olmaktadır. Alerjen ile karşılaşmanın devam etmesi durumunda kontrol edilemeyen bir inflamasyonun oluşumu birçok hücrel mekanizmayı tetikleyerek kronik inflamasyon gelişimine ve dokunun yeniden yapılanmasına (remodeling) neden olmaktadır. Astımda remodeling; hava yolu duvarında ve submukozal tabakalarda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ile karakterize olup akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösterir.

2.1.4. Alerjik Reaksiyonlarda Semptom ve Bulgular

Hastalar alerjik reaksiyona bağlı vücudun farklı doku ve sistemlerinde farklı yanıtlar göstermektedir. Bu yanıtlar(19):

- Deri: kaşıntı, kutanöz eritem, ürtiker, egzema
- Mukoza: dudaklarda şişme, yutma güçlüğü, dilde şişme
- Solunum sistemi: göğüste sıkışma, nefes darlığı, hırıltı, ses kısıklığı, stridor, rinore, burun tıkanıklığı, hapşırma
- Gastrointestinal sistem: mide bulantısı ve öğürme/öğütme ile göğüs spazmları, kusma, karın krampları, ishal
- Kardiyovasküler sistem: yukarıdaki semptomlarla birlikte taşikardi, senkop, çökme, hipotansiyon, göğüs ağrısı, çarpıntı

- Nörolojik sistem: distimi, zihinsel durumda değişiklik, endişe, yaklaşan bir ölüm duygusu, nöbetler, baş ağrısı
- Mesane de gerilme
- Periorbital kaşıntı, eritem, ödem, göz yaşarması, konjunktival eritem



Şekil 2-2. Deride meydana gelen ürtiker

2.1 Alerjik Hastalıklar

2.2.1 Alerjik Rinit

Rinit olgularının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Nazal membranlarda meydana gelen inflamasyona bağlı olarak konjesyon, kaşıntı, akıntı, hapşırma ve nefes almada güçlük olarak kendini gösterir.(20)

Hastalara yapılan fizik muayenede; burun kaşınmasına bağlı olarak burun üstünde bir iz, mukozal incelme, şeffaf akıntı, nazal septumda meydana gelmiş deviasyon ya da perforasyon görülebilir.(20)



Şekil 2-3. Alerjik rinite bağlı oluşmuş transversal iz

Tanısını öykü ile konulsa da deri alerji testleri, IgE düzeylerinin total veya spesifik incelenmesi, kandaki eozinofil miktarı tanıyı destekleyicidir. (20) Tedavisi medikal tedaviye ve immünoterapiye ek olarak alerjenden korunma, çevre kontrolü önem arz etmektedir.

2.2.2 Atopik Dermatit

Atopik dermatit; kronik kaşıntılı bir deri lezyonudur. Tipik olarak yüz, boyun, kollar ve bacaklarda kendini göstermektedir. Genellikle artmış IgE ile ilişkilidir.(21)



Şekil 2-4. Atopik Dermatit

Bazen tek semptom olarak kaşıntı görülebilirken, bunu kurumuş deri, incelme ve kabarma, egzamatöz deri reaksiyonu izleyebilir. Erken yaşta görülür, kaşıntılar kronik ve tekrarlayan yapıdadır. Bazen IgE reaktivitesi ve periferik eozinofili görülebilirken, *Stafilokok Aureus* süper enfeksiyonu gelişebilir.(21)

Tanısı için 2014 yılında yayınlanan Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin kılavuzu kullanılmaktadır.(22)

- Kesinlikle olması gereken: kaşıntı, egzema
- Önemli bulgular: erken dönem başlangıç, atopi, kseroz
- Destekleyici bulgular: atipik vasküler yanıt, oküler, periorbital değişiklikler, perioral değişiklikler, perifoliküler incelme, kaşıntı
- Dışlayıcı bulgular: skabies, seberoik dermatit, kontakt dermatit, iktiyoz, kutanöz T-hücreli lenfoma, psöriazis, immun yetmezlik durumları, eritroderma

Atopik dermatit oluşumunda inhalan ve besin alerjenlerinin rolü olduğuna dair deliller vardır. Alerjen eliminasyonu ile lezyonlar kaybolurken, inhalan alerjenlerle temas edildiğinde egzama tetiklenebilir. (23)

2.3 Astım

Dünya çapında önemli sağlık sorunlarından birisi olan astım, çocukluk çağında görülen en yaygın kronik hastalıklardan birisidir.(2) Farklı ülkelerdeki yaygınlık yüzde 1 ila 18 arasında değişmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde dokuz milyondan fazla çocuğa astımı olduğu söylenmekte ve 5.5 milyonunun hala astım hastası olarak hayatını sürdürmektedir.(24)

2.3.1 Epidemiyoloji

Prevalans dünya çapında geniş farklılıklar göstermektedir, yüksek gelirli ülkelerde daha yüksek prevalans görülmektedir.(25) Çocukluk çağında en sık karşılaştığımız hastalık olan astım, özellikle 1980-1990 yıllarında gelir düzeyi yüksek bölgelerde görülmekteydi, 2000'li yıllarda plato fazına girdi.(26) Birleşik Devletler 'de yapılan açıklamada, 2018 yılında %7,5 oranında görülürken, 2010 yılında %9,4 oranında görülmekteydi, bu süreç zaman içinde iniş ve plato fazına gelmiştir. Aynı zamanda Çin'de yapılan araştırmalarda astım prevalansında yükseliş olduğunu göstermektedir.(27)

Gelir düzeyinin düşük olduğu Güney Amerika bölgesinde yaşayan kişilerde, Hispanik olmayan Siyah Amerikalı çocuklarda prevalans farklılıkları görülmektedir. Ergenlik döneminin başlangıcında erkeklerdeki prevalansı %9,2 iken kızlarda %7,4 olarak görülmektedir.(28)

Sağlık Bakanlığı tarafından 2020 yılında yapılan açıklamaya göre ülkemizde dört milyon astım hastası olduğu belirtilmiştir.(29) 1995 ile 2004 yılları arasında yapılan olgu kontrol türü bir çalışmada, 2216 çocuk takip edilmiştir. Yaşam boyu astım atak sayısı %25,3 arasında bulunurken, 12 aylık insidansı %11,3 olarak saptanmıştır. Özellikle 6-12 yaşları arasında olan okul çocuklarında daha yüksek prevalansa sahip olduğu görülmüştür.(30)

2.3.2 Etiyoloji

Astım, çevresel ve genetik etkileşimlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır. Astım hastalığı geniş bir fenotip ile kendini gösterir. Genetik predispozan faktörler kişinin kendisinden veya ailesindeki atopik öyküden köken alabilir.(31) Son zamanlarda artan astım oranlarının, değişen epigenetik ve yaşam ortamından kaynaklandığına inanılmaktadır.

Bu kompleks durum içinde hastalığın etiyolojisi tam anlaşılammaktadır. Ancak çocuklarda görülen bu astım yetişkinlik çağına sadece %1 oranında taşınmaktadır. Bu multifaktöriyel yapının tetiklenmesinde genetik ve çevresel etmenler yer alır. Bu tetikleyici faktörler:(32,33)

- Viral enfeksiyonlar
- Egzersiz
- Gastroözofageal reflü
- Kronik sinüzit
- Aspirin veya beta-bloker kullanımı
- Sigara, tütün kullanımı
- Böcekler, bitkiler, mantarlar, kimyasal gazlar
- Obezite
- Duygusal stres

2.3.3 Patofizyoloji

Astım hastalığı, tamamen geri döndürülebilir hava yolu inflamasyonu ile görülen, çevresel tetikleyicilerin meydana getirdiği patofizyolojik bir durumdur. Bu çevresel tetikleyiciler iritan veya alerjen yapıda olabilir, bronşlarda meydana

getirdikleri hipersensitivitenin tetiklediği inflamasyon ve artmış mukus salgısı ile havayolu direnci artar.(32)

Obstrüksiyon nedenleri:(32)

- Enflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Mukus hipersekresyonu
- Mukusların plak formasyonu
- Düz kaslardaki kasılma

Geri döndürülemez değişimler:(32)

- Bazal membranda kalınlaşma
- Bazal membranda kolajen birikimi
- Epitel dokunun deskuamasyonu
- Havayolunun yeniden biçimlenmesi ile meydana gelen düz kas hipertrofi ve hiperplazisi

Astım hastalarında doğru ve hızlı bir tedavi gerçekleştirilmezse tedavi zorlaşmakta, mukus üretimi inhalasyona engel olacak hale gelmektedir. Beta-2 reseptörler agonist ve muskarinik reseptör agonistleri bronşlarda meydana gelen bu değişimlerin ve mukus üretiminin kontrol altına alınmasını sağlar.(34)

2.3.4 Semptomlar

Hastaların medikal öykülerindeki tipik semptomlar en önemli uyarıcılar olarak karşımıza çıkmaktadır. Astımlı çocukların yaklaşık yüzde 80'inde semptomlar beş yaşından önce gelişir, ancak özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda hastalık sıklıkla yanlış teşhis edilir veya şüphelenilmez.(32) Bunun yanı sıra atopik durum da astım için bir risk faktörü olarak görülür. Tetikleyici faktörün bulunması, uygun tedaviler ile kontrol altına alınması da astımı düşündüren diğer bulgular arasındadır. Sık karşılaşılan semptomlar Tablo 2.1' de gösterilmiştir.(32)

Tablo 2-1: Astım hastalarında sık görülen semptomlar

Semptom	Açıklama
Öksürük	Nokturnal veya mevsimsel yapıdadır. Tetikleyici faktör olabilir. 3 yaş üzerindeki çocuklarda daha sık görülür.
Wheezing	Solunum yolundan duyulan müzikal sestir, hava yolundaki heterojenik şekil değişikliğini gösterir. Obstrüksiyon sonrasında inspirasyon ve ekspresyon zorlaşabilir.
Mevsimsel semptomlar	Polen sezonunda görülen atopik astım, mantar duyarlılığında yağmurlu dönemde artan semptomlar

Astım düşünülen hastaların fizik incelemesinde taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, subkostal çekilmeler, güçlükle konuşma, siyanoz gibi bulgulara genellikle ataklar sırasında rastlanır (35) Hastalarda meydana gelen semptomlar ilerleyici ve hayatı tehdit edici olabilir. Özelliklerde çocuklarda ilerleyici devam eden bu durum, ağır ataklar sırasında ölüm ile sonuçlanabilir.

2.3.5 Tanı Yöntemleri

Astım tanısında anamnez, ve fizik muayene öncelikli gelmektedir. Anamnez ve fizik muayene ile astımdan şüphelenilen hastalarda solunum fonksiyon testi ve diğer laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenebilir. Klinik tanının doğru konulması doğru tedavi için şarttır. Hastadan iyi bir anamnez alınmalı, aile öyküsü ve özgeçmiş ayrıntılı sorgulanmalı ve mümkünse tanısal testlerle desteklenmelidir.

Solunum fonksiyon testleri: Bronşlardaki daralmayı, bu daralmanın derecesini ve geri dönüşlü olup olmadığını yani havayolları değişkenliği göstererek tanı konulmasında yardımcı olur. Hastanın test sırasında komutlara uyararak testi uygulayan kişiyle uyum içinde olması gerektiğinden SFT 5 yaş üstü hastalara uygulanmaktadır.

Solunum fonksiyon testinde sıklıkla değerlendirdiklerimiz derin inspiryum sonrası zorlu ekspiryum ile ölçülen hava hacminin ilk 1 saniyesi (FEV1) ve zorlu

ekspiryum sonrası total hava hacmi (FVC) değerleri ile PEFmetre ile zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçümleridir.(36)

Hava akımı obstrüksiyonu, FEV1'in tahmin edilen yüzde 80'in altına düşmesi ve FEV1/FVC oranının 0,85'in (%85) altına düşmesi olarak tanımlanır. Hava yollarında darlık saptanan hastalarda bronkodilatör uygulanması sonrası FEV1 değerinde 12% 'lik , PEF değerinde %20 artış saptanması erken reverzibilite , uzun süre yaklaşık 1 ay inhaler kortikosteroid (İKS) kullanımı sonrası yapılan SFT'de FEV1 değerinin %12 artması SFT'de geç reverzibilite bulgusudur. Astım tanısını konulmasında çok değerlidir. (1,33,34)



Şekil 2-5. Spirometri

Hastaların astım takibinde kullanmak üzere PEF metre ile tepe akım ölçümü yapılabilir. Bu ölçüm sırasında nomogram ile kontrol edilerek hastanın bazal fonksiyon bulunur. Ölçümün kayıt altına alınması gerekir. Ancak PEF metre ile ölçüm hastanın ve ailesinin tam bir uyum içinde olması gerekmektedir. Pediatrik hasta popülasyonunda kullanımı kolay olmamaktadır. Spirometri ile FEV1 ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenli bulunmuştur.(37)

2.3.6 Tedavi

Konservatif önlemler tedavinin ilk adımıdır. Çocukların astım atağını tetikleyen faktörlerden uzak tutulması bunun en önemli yöntemidir. Ortamdaki alerjenlerin uzaklaştırmak ve alerjen olan ortamlara girmemek önemli bir adımdır. Obeziteden kaçınmak, sigara maruziyetinin önlenmesi, ev tozu, akarlardan,

polenlerden, mantarlardan ve hayvanlardan uzak durmak yaşam kalitesini artırıcı davranışlardır.(32)

Medikal tedavi basamaklı olarak gerçekleştirilmektedir. İnhalasyon kortikosteroidler medikal tedavinin ana unsurudur. Kısa ve Uzun etkili Beta-2 agonistler ve muskarinik agonistlerin yanı sıra anti-enflamatuvar ajanlar (sistemik steroid, lökotrien antagonisti gibi) kullanılmaktadır.(38,39)

Günümüzde astım tedavisi amacı hastalığın kontrolünü sağlamaktır. Tedavide gelecek risklerden korunma kapsamında atakların azaltılması/önlenmesi, persistan hava yolu kısıtlanmasına gidişin önlenmesi ve kullanılan ilaçların yan etkileri yönünden güvenli sınırlarda kullanılması önerilmektedir. (35) Dünyada ve ülkemizde astım kontrolünün istenen düzeyde olmadığı gösterilmiştir.(40,41) Hekimlerin astım tedavisinde hastayı biyopsikososyal yönden ele alması ve gerek medikal tedavi gerekse psikososyal destek yönünden gerekli tutumları sergilemeleri önem arz etmektedir.(42) Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece/gündüz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları (PEF, FEV1) normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir. (35)

2.4 Alerjide Tanı Yöntemleri

Alerji tanısında öykü ve semptomlar önemli bir yer tutmaktadır. Ancak alerjen maddenin yani alerjik reaksiyonun nasıl tetiklendiğini araştırmak için çeşitli testler kullanılmaktadır.(43)

- Deri prick testi
- Serumda antijen spesifik IgE tarama
- Yama testi
- Gıda alerjileri için diyetle eliminasyon testi
- Provakasyon testleri

Bu testler içerisinde deri testleri IgE aracılıklı reaksiyonların tanısında kolay uygulanabilir olması, ucuz olması ve alerjen tespiti konusunda yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle en çok kullanılan yöntemdir. Alerjik hastalıkların tanısında ve bu hastalıklarla ilgili araştırmalarda birincil test olarak kabul edilirler.(44) Deri testinin

kullanılmadığı durumlarda kanda antijene spesifik IgE taranabilir. Total IgE ölçümü spesifitesi düşük olması nedeniyle alerji tanısında kullanılmaz.

2.5 Alerjen sınıflaması

Atopik bireylerde genetik ve çevresel gibi kolaylaştırıcı etkenler ile antijen spesifik IgE yanıtına neden olan protein yapıda antijenler alerjen adını alır. Bir maddenin alerjen olarak nitelendirilmesi için iki immünolojik özelliğe sahip olması gerekir. Birincisi proteinin özellikli maddenin DC, T ve B lenfosit ile birlikte duyarlılık gerçekleştikten sonra IgE cevabına neden olabilmesi, ikincisi aynı veya moleküler olarak benzer maddeye tekrar karşılaşıldığında erken ile geç faz immün yanıtlara neden olması gerekmektedir.(15) En sık rastlanan alerjenler beş ana grupta toplanabilir:

I. Çevresel alerjenler

- a. Ev tozu akarları
- b. Polenler
- c. Küf mantarları
- d. Hayvan alerjenleri

II. Böcek alerjenleri

III. Besin alerjenleri

IV. İlaç alerjenleri

V. Mesleki alerjenler

Bunlar içinde en sık rastlanan ve en sık alerjik hastalığa yol açanlar çevresel alerjenlerdir. Bu alerjenler buldukları ortama göre ev içi ve ev dışı olarak ikiye ayrılır. En sık rastlanan ev içi çevresel alerjenler; ev tozu akarları, hamamböcekleri, hayvan tüyleri ve çeşitli küf mantarı türleridir.(45) En sık rastlanan ev dışı çevresel alerjenler ise polenler ve daha sonra *Alternaria*, *Aspergillus* gibi küf mantarlarıdır.

Küf mantarları ev içi ve ev dışı alerjen olma özelliğine sahiptirler. *Alternaria Alternata*, *Cladosporium Herbarum* ve *Aspergillus Fumigatus* en yaygın ev içi alerjen olan küf mantarlarıdır. Bu alerjenlere ev dışında da rastlanmaktadır. *Aspergillus fumigatus* erişkinlerde persistan astıma neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca ABPA

etkenidir. Candida ve Penicillium türü küfleri de duyarlı bireylerde alerjik bulgulara neden olmaktadır. (46)

Küf mantarları nemli, organik besin artığı bulunan ortamlarda ürerler. Buradan havaya bol miktarda üremelerini devam ettiren mantar sporlarını bırakırlar. Bunlar polenlerden çok daha küçük 3-5 µm çapındaki hücrelerdir. Havaya kolayca karışır ve taşınırlar. Üredikleri yerde sarı, yeşil vs. renk oluştururlar. Üremeleri ve etrafa spor bırakmaları yıl boyu olabilse de havaların ısındığı ve orta şiddette rüzgârın olduğu bahar ve yaz aylarında en üst düzeyde olur. Kışın düşük dereceli ısıda ve karlı ortamda üreyemez ve sporlaşamazlar. Üremeleri ve etrafa spor yayabilmeleri havanın sıcaklığı, nemi ve diğer iklim koşulları ile ilgilidir. Bu nedenle polen alerjisi ile karışabilen alerjik bulgulara neden olabilirler. Çok küçük yapıya sahip oldukları için alt solunum yollarına ulaşabilirler ve hem alerjik rinit hem de alerjik astıma neden olurlar. (45)

2.6 *Alternaria Alternata*

Alternaria Alternata, lifli bitkiler başta olmak üzere 380 farklı türde konak üzerinde tanımlanmış fırsatçı bir patojendir. İnsanlar için üst solunum yolu enfeksiyonları ve astım risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.(47)

Hipersensivite pnömonisi (HP), ekstresek alerjik alveolitis, interstisyel akciğer hastalığı gibi alerjik yanıtın meydana getirdiği ve çevresel faktörlerle görülen olgularda *Alternaria Alternata* bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mantarın yapısı, insan bedeni içinde çeşitli bireysel immün yanıtlara neden olabilir buna bağlı olarak parankim ve küçük hava yollarında enflamatuvar bir yanıt meydana getirebilir.(48) Avrupa üzerinde yapılan çalışmada HP prevalansı %1,5-12 arasında değişen sayıda görülmektedir.(49)

Alternaria Alternata'nın ana semptomu bitkilerin gövdelerinde meydana getirdiği hücrel kanserlerdir. Tohumlarda ve fidelerde bulunan bu mantar, sporlar ile yayılır. Bitkiler arasında hava yoluyla veya temasla geçebilir. Yaşam döngüsünün devamı için nem ve sıcaklık gereksinimi vardır. Bu yapıya sahip iklimi bulunan bölgelerde yaşar.(10,50)



Şekil 2-6. *Alternaria Alternata*

Alternaria Alternata, genel olarak klinik bulgu vermedikçe insanlar için patojen olmayan bir mantardır. Alınan kültürlerde ürediği takdirde her yerde yaygın bir şekilde bulunduğu için kontaminasyon olarak kabul edilirler. Ancak bağışıklığı baskılanmış bireylerde osteomyelit, sinüzit gibi nadir görülen invaziv enfeksiyonlar meydana getirebilir (51,52)

Alternaria Alternata, sporlarının neden olduğu önemli bir durumda astımdır. Astım ile ilişkili bir mantar olan *Alternaria Alternata*, akut ve ciddi ataklar için tetikleyici olabilir. Bunun yanı sıra çevresel maruziyetin etkisiyle artan *Alternaria Alternata* duyarlılığı persistan astım ataklarını da tetiklemektedir. IgE aracılı *Alternaria Alternata* duyarlılığı potansiyel olarak ölümcül seyredebilecek astım ataklarının tetikleyebilir. (53)

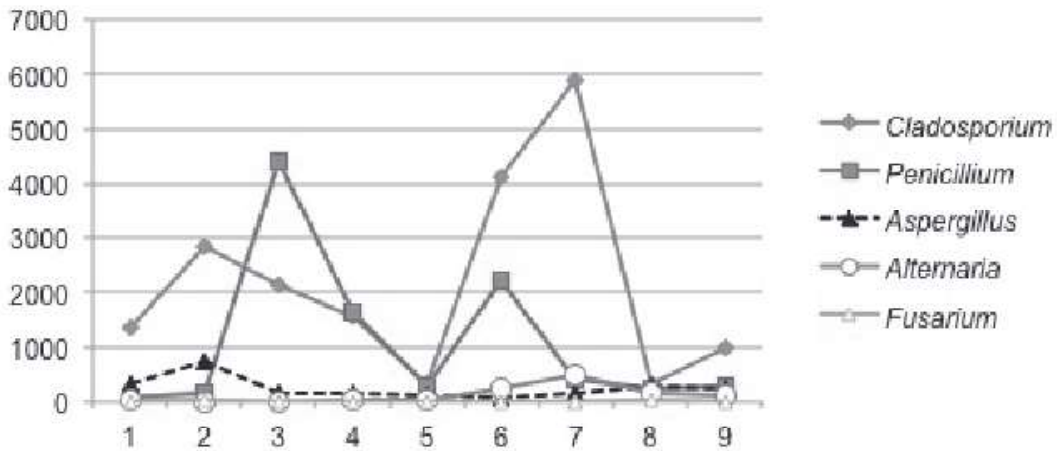
Bu tür mantar sporlarına en yoğun maruziyet açık havada meydana gelse de *Alternaria Alternata* ve diğer alerjik mantarlar kapalı ortamda da duyarlılık meydana getirecek şekilde yer alabilirler.(54)

2.6.1 *Alternaria* Sporlarının Mevsimsel Dağılımı

Alternaria Alternata, ortam ısısı 2 to 32 °C arasında hayatta kalabilse de yaşaması için 20 °C en uygun sıcaklıktır. Pose ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da

en kısa spor üretim zamanı 21– 35 °C arasında olduğunu göstermişlerdir. 6–15 °C arasında herhangi bir büyüme ve spor üretimi görülmemiştir. *Alternaria Alternata* büyüme ve üremesi için sıcak ortamı tercih etmesi bize sıcak iklimleri olan bölgelerde daha sık görülmesine neden olmaktadır. Tropikal ve subtropikal özellikle Akdeniz ikliminde spor sayıları yıl boyunca yüksek seviyelerde kalmaktadır.(55)

Otağ ve arkadaşları tarafından çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz Antalya bölgesi ile benzer meteorolojik özelliklere sahip Mersin ilinde yapılan bir çalışmada, 2007-2008 yılları arasında toplanan spor ölçüm cihazlarıyla yapılan değerlendirmeler sonucunda 33 farklı mantar türüne ait izolasyon gerçekleştirilmiştir. En fazla izole edilen mantar türleri; *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria* olarak saptanmıştır.(56) Yükselen ve arkadaşları tarafından Adana ilinde yapılan çalışma da en sık rastlanan mantar türü *Cladosporium* (%73) ikinci sırada *Alternaria* (%27) görülmüştür. Mantar spor sayısı aylara göre değerlendirildiğinde *Cladosporium* ve *Alternaria* spor sayısı mayıs ayında maksimuma ulaştığı görülmüş olup en düşük spor sayısı şubat ayında saptanmıştır. (57)



Şekil 2-7. Mersin Akdeniz ilçesinde mantarların aylara göre dağılımları(56)

2.6.2 *Alternaria* 'nın Alerjik Hastalıklardaki Rolü

Mantarların tanımlanması için yüksek teknolojik cihazlara ihtiyaç vardır. İç ortamlarda insanların sporlar ile teması için çevresel birçok faktör mevcuttur. Koklama, damlacık yolu, kontamine gıda veya suyun alınması bunlardan bazılarıdır.(58)

Hava örneklendirmelerinde, mantar yapılarının büyüdüğü biyokimyasal ve immünokimyasal belirteçler yardımıyla tanımlanmıştır. Tanımlanmış önemli belirteçler arasında ekstraselüler polisakkaritler, beta glukanlar, uçucu organik bileşikler ve mantar mikotoksinleri mevcuttur.(59)

Bu zamana kadar 17 adet IgE duyarlılığı sebebi olan *Alternaria Alternata* 'ya ait protein saptanmıştır. Bu moleküller içerisinde en sık alerjik duyarlılık nedeni Alt Alfa 1 proteini görülmüştür. Lopez ve ark. yaptığı çalışmada *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan %90 hastada Alt Alfa 1 duyarlılığı saptanmıştır. İkinci en sık duyarlılık sebebi ve majör alerjen sayılan protein Alt Alfa 13 proteindir. Diğer mantar alerjileriyle çapraz reaksiyonun sebebi olarak görülmüştür.(8,59)

Tablo 2-2. *Alternaria Alternata* 'nın alerjenleri

Allerjen Bölgesi	Molekül Büyüklüğü	Reaksiyon yolu
Alt alfa 1	28-29,2	IgE aracılı
Alt alfa 2	25	IgE aracılı
Alt alfa 3	Isı-şok protein 70	IgE aracılı
Alt alfa 6	11	IgE aracılı
Alt alfa 7	22	IgE aracılı
Alt alfa 13	26	IgE aracılı

2.6.3 *Alternaria Alternata* Tarafından Tetiklenen Alerjik Durumlar

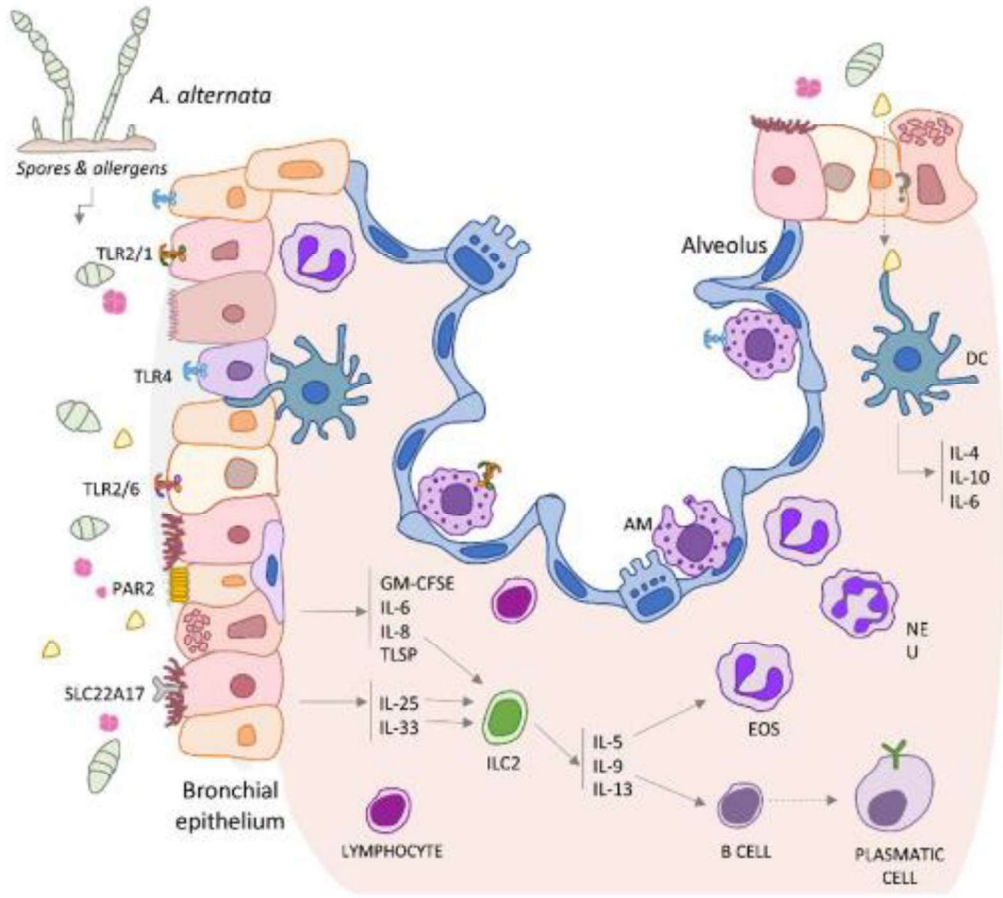
Atmosferin her tarafında yer alan mantar sporları, aerobiyolojik materyaller olarak inhale edilerek ve havayolu hastalıklarına neden olmaktadır. Bu etkenlerden bir tanesi de *Alternaria Alternata* sporlarıdır. Aeroalerjen kaynağı olarak hava yollarında alerjik bulgular meydana getirebilir.(60,61)

Kuzey Amerika'da yapılan bir klinik çalışmada, hastaların %22'sinin *Alternaria Alternata*'ya karşı duyarlandığı görülmüştür. İnsanlardaki saptanan yüksek duyarlılık, hastalık prevalansı konusunda net bir bilgi vermemektedir. Bu duruma yönelik kesin bir tanı koyma yöntemi olmaması da bunun temel nedeni olarak görülmektedir.(62)

1990-1992 yılları arasında 37 merkez, 17 ülkede gerçekleştirilen bir çalışmada *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan kişilerdeki alerjik hastalık oranı %4,4 olarak bulunmuştur ancak bu ortalama %0,2 ile %14,4 arasında farklılık göstermektedir.(63,64)

Alternaria Alternata maruziyeti açısından çiftçiler ve kereste işleri ile uğraşan insanlar yüksek riskli olarak görülmektedir. Bu kişilerde meydana gelecek *Alternaria Alternata* duyarlılığı ve solunum sistemi enfeksiyonu riski artmıştır. Özellikle genç bireylerde yaşlı bireylere göre daha yüksek oranda duyarlılık geliştiği görülmüştür.(10)

Alternaria Alternata tarafından bronş epitel duvarında alerjik yanıt uyarılmaktadır. Bu kompleks bir protein, mikotoksik, hücresel fragmanlar, kitin, mannanlar ve beta-glukan tarafından tetiklenen bir reaksiyondur. Alerjik yanıtın şematik gösterimi Şekil 2.9 'te yer almaktadır.(65)



Şekil 2-8. *Alternaria Alternata* tarafından uyarılan alerjik reaksiyon(65)

DC: Dentritik Hücreler, AM: Alveolar Makrofaj, EOS: Eozinofil, NEU: Nötrofil, IL: İnterlökin

Sporların üst solunum yolundan içeri girmesi ile epitel bariyere temas etmesi gerçekleşir. Bundan sonra epitel bariyer tarafından antimikrobiyal yanıt için gerekli moleküller, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler salınarak bölgedeki immünolojik yanıt tetiklenir.(66) *Alternaria Alternata* tarafından epitel aktivasyonu gerçekleşir ve IL-25, IL-33 ve IL-6, IL-8 salınımı gerçekleşir.(67) Bu tetiklenme ortamdaki kalsiyum metabolizmasını bozar, eozinofil yanıtını tetikler, eşlik eden bir enflamatuvar yolak başlar ve hücreler Alt Alfa 1'e karşı adaptif bir immün yanıt geliştirir.(68)

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne astım, alerjik rinit, ürtiker, alerjik konjonktivit, atopik dermatit gibi alerjik hastalık semptomları ile başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Veriler 1 Ocak 2017 ile 1 Haziran 2022 tarihleri arasında izlenen hastaların dosya kayıtlarından toplandı. Her bir hasta için demografik özellikler (yaş, cinsiyet), klinik öykü, hastalığın başlangıç yaşı, annenin gebelik döneminde sigara içmesi, ev içi sigaraya maruziyet, astım nedeniyle hastaneye yatışlar, aile öyküsünde atopik hastalıkların bulunması, yatak odasında halı, ev içinde nem, küf, evcil hayvan bulunması, ailede tüberküloz öyküsü, üç yaşından önce kreşe başlanması gibi veriler hasta dosyalarından sağlanan bilgiler oluşturulan olgu rapor formlarına kaydedildi. Fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri (eozinofil sayısı ve yüzdesi, IgE değerleri), EPT sonuçları bütün olgular için kaydedildi. Bu veriler kullanılarak alerjik hastalık kliniği ile başvuran olguların *Alternaria Alternata* alerjenine karşı duyarlılık oranları, bu duyarlılığın alerjik hastalık kliniğine etkileri, hastalık risk faktörleri ve diğer duyarlılıklarla ilişkisi saptanmaya çalışıldı.

a. Dahil Edilme Kriterleri

- 0-18 yaş arasında olmak
- EPT'de alerjen pozitif saptanmış olması

b. Hariç Tutma Kriterleri

- 18 yaşından büyük kişiler
- Verileri eksik olan kişiler

c. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 27,1 paket programı kullanıldı. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde kullanıldı. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yapılan testler sonucu veriler normal dağılım

gösterirse bağımsız ve bağımlı nicel veriler student-t testi ile, bağımsız nitel veriler ki-kare ile analiz edildi. Normal dağılım varsayımı sağlanamazsa bağımsız nicel veriler için Mann Whitney U, bağımlı nicel veriler için Wilcoxon testi uygulandı. Farklı zamanlarda aynı bireylerden alınan ölçümlerin analizinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (F testi) kullanılacaktır ve sonuçlar hem grafiksel yöntemler hem de tablolar şeklinde sunuldu.

Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 1367 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 785'i (%57,4) erkek, 582'si (%42,6) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmada takip edilen hastaların yaş ortalamasının $9,66 \pm 4,01$ (minimum 0,42 maksimum:18,0) olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı $8,22 \pm 3,95$ (minimum: 0,4, maksimum: 18,0) olarak gözlemlendi. (Tablo 4.1)

Çalışma grubundaki 403 (%29,5) çocukta *Alternaria Alternata* duyarlılığı tespit edildi. *Alternaria Alternata* duyarlı olanların %59,8'i, duyarlı olmayanların ise %56,4'ü erkek idi. *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile cinsiyet kıyaslaması yapıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,25$). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet ve *Alternaria Alternata* duyarlılığı ilişkisi

Cinsiyet	n(%)	Alternaria Duyarlı Olan	Alternaria Duyarlı Olmayan	Odds Oranı	p Değeri
Tüm hastalar	1367	403(29,4)	964(70,6)		
Erkek	785(57,4)	241(17,6)	544(39,8)	0,871	0,25
Kadın	582(42,6)	162(11,8)	420(30,8)		

Alternaria Alternata duyarlılığı olmayan 964 hastanın ortalama yaşı $9,42 \pm 4,06$ iken duyarlı 403 hastanın ortalama yaşı $9,76 \pm 3,48$ olarak saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,13$) *Alternaria Alternata* duyarlılığı olmayan 388 hastanın ortalama tanı yaşı $8,32 \pm 4,08$ iken duyarlı 217 hastanın ortalama tanı yaşı $8,03 \pm 3,72$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,035$, Tablo 4-2).

Tablo 4-2. Hastaların yaşları ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı ilişkisi

Yaş (Ort±SS)	Tüm Hastalar	<i>Alternaria</i> Duyarlı Olan	<i>Alternaria</i> Duyarlı Olmayan	p Değeri
Başvuru sırasında	9,66±4,01	9,76±3,48	9,42±4,06	0,13
Tanı Yaşı	8,22±3,95	8,03±3,72	8,32±4,08	0,035

Ort: Ortalama SS: standart sapma

Hastaların bronşiyal astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker ve alerjik konjonktivit tanıları yönünden dağılımı incelendi. Tanı dağılımları Tablo 4.3'te yer almaktadır.

Tablo 4-3. Hastaların tanı dağılımları

Tanılar	n	%
Astım	769	56,3
Sadece Astım	187	13,7
Alerjik Rinit	1119	81,9
Sadece Alerjik Rinit	537	39,3
Astım ve Alerjik Rinit	582	42,5
Alerjik konjonktivit	14	1,00
Ürtiker	56	4,10
Atopik Dermatit	138	10,1

Hastaların tanılarına göre *Alternaria Alternata* duyarlılıkları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında astım hastalığı ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. (p=0,009) Hastalarda alerjik rinit ve astım birlikteliği ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. (p=0,021) Sadece alerjik rinit (p=0,015) ve atopik dermatit (p<0,001) tanıların bulunması ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki bulunmuştur. Sadece astım hastalığı (p=0,339), ürtiker ve alerjik konjonktivit

(p=0,197) olan hastalarla *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. (Tablo 4-4).

Tablo 4-4. *Alternaria Alternata* duyarlılığı ve tanılar ile ilişkisi

Tanılar	<i>Alternaria Alternata</i>					
	Duyarlı (n)	%	Duyarsız (n)	%	Odds Oranı	p-Değeri
Astım	247	32,1	522	67,9	1,341	0,009
Sadece Astım	58	31	129	69	1,088	0,339
Alerjik Rinit	329	29,4	790	70,6	0,979	0,474
Sadece A.Rinit	140	26,1	397	73,9	0,76	0,015
Astım ve A.Rinit	198	32,5	393	67,5	1,283	0,021
Ürtiker	18	32,1	38	67,9	1,138	0,378
A.Konjunktivit	7	50	7	50	1,828	0,197
Atopik Dermatit	21	15,2	117	84,8	0,398	<0,001

A.Rinit: Alerjik Rinit A.konjunktivit: Alerjik Konjunktivit

Hastaların klinik özelliklerinin ile *Alternaria Alternata* duyarlılıkları arasında yapılan karşılaştırmada, astım nedeniyle hastane yatış öyküsü olan hastalarda *Alternaria Alternata* duyarlılığında diğer risk faktörlerine göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü. (p=0,023) Öyküsünde üç yaşından önce tekrarlayan hışıltı olması, evde ve yatak odasında nem, küf olması ve üç yaşından önce kreşe başlanması, annenin gebelik döneminde sigara içmesi, prematürite, aile hikayesinde astım, rinit gibi hastalıkların bulunması, evde evcil hayvan (kedi, köpek, muhabbet kuşu) bulunması, çocuğun odasında halı bulunması, aile bireylerinden birinde tüberküloz hastalığı olması, ev içi sigaraya maruziyet, RDS öyküsü ve tonsillektomi ve adenoidektomi öyküsü gibi risk faktörleri ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. (Tablo 4-5)

Tablo 4-5. *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Alternaria Duyarlı (n)	Alternaria Duyarlılığı olmayan(n)	Odds Oranı	p Değeri
Prematürite	8	16	0,897	1
RDS	6	15	0,71	0,644
Gebelikte Sigara	9	10	1,64	0,332
Bebeklikte Egzema	8	16	0,897	1
Adenoidektomi	22	35	1,147	0,664
Tonsillektomi	14	15	1,723	0,167
Tekrarlayan Hışıltı	106	193	0,979	0,932
Hastane Yatış Öyküsü	35	95	0,568	0,023
Ailede Atopi Öyküsü	132	240	0,976	0,931
Evde Sigara	81	158	0,877	0,488
Evde Evcil Hayvan	32	71	0,776	0,31
Evde Nem	28	60	0,817	0,471
Çocuğun Odasında Halı	115	233	0,762	0,123

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

Astım tanılı hastalarda *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile astım risk faktörleri arasındaki ilişki çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi değerlendirildi. Astım hastalığında *Alternaria Alternata* ile astım risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 4-6)

Tablo 4-6. Astım hastalarında *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile astım risk faktörleri arasındaki çoklu değişkenli regresyon analizi

	%95 CIs	Odds Oranı	p Değeri
Prematürite	-0,8168- 1,637	1,517	0,4972
RDS	-1,786- 0,6848	0,6162	0,4341
Gebelikte Sigara	-0,2504- 1,924	2,297	0,1281
Bebeklikte Egzema	-1,218- 0,9683	0,9193	0,878
Adenoidektomi	-1,035- 0,8120	0,925	0,8668
Tonsillektomi	-0,4441- 2,018	2,138	0,2214
3 Üzeri Atak	-0,5939- 0,4935	0,9487	0,8493
Bronkopnömoni	-0,7091- 0,7496	1,029	0,9377
Hastane Yatış Öyküsü	-1,142- 0,01203	0,5734	0,0581
Ailede Atopi Öyküsü	-0,4042- 0,5891	1,092	0,7279
Evde Sigara	-0,6638- 0,2943	0,8332	0,4545
Evde Evcil Hayvan	-1,183- 0,2205	0,632	0,1971
Evde Nem	-0,6738- 0,5153	0,9328	0,8179
Çocuğun Odasında Halı	-0,7283- 0,2722	0,7952	0,3684

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu CI: Confidence İnterval

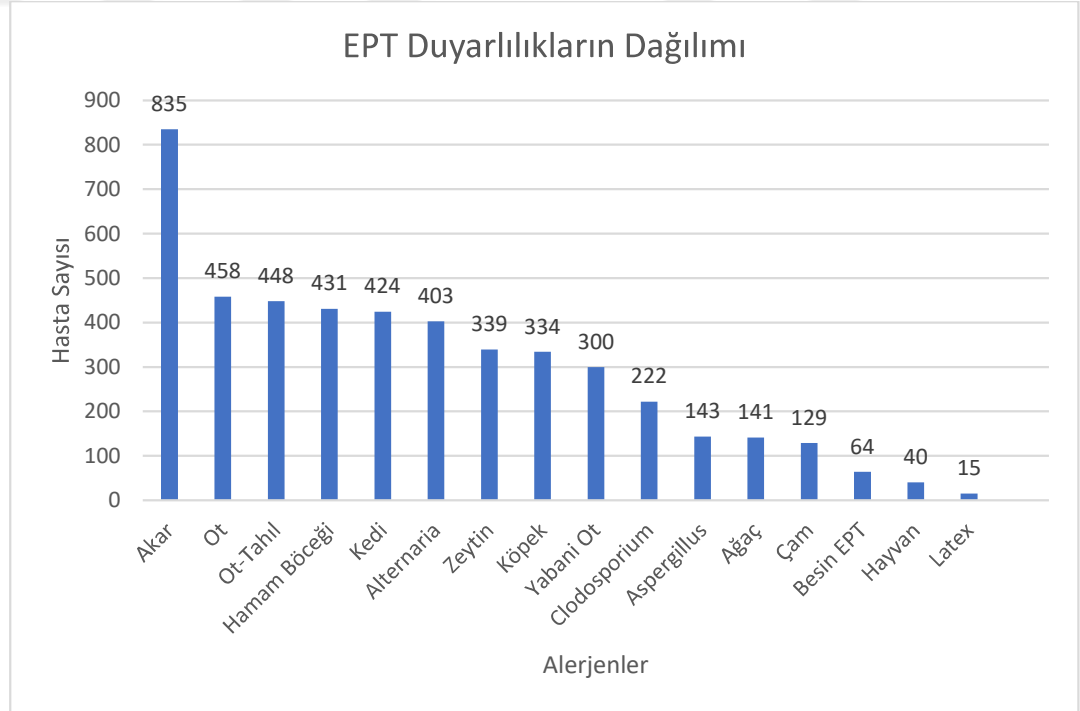
Hastaların eozinofil yüzdeleri, total IgE değerleri incelendi. Hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri $4,99 \pm 3,54$ olarak bulundu. Total IgE düzeyleri ortalama 461 ± 689 olarak bulundu. Laboratuvar değerleri ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı ilişkisi incelendi. Eozinofil yüzdeleri duyarlı olan hastalarda ortalama $4,80 \pm 2,98$ olarak duyarlı olmayan ortalama $4,68 \pm 3,11$ olarak ölçüldü. *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların duyarlı olmayanlara göre eozinofil yüzdeleri ($p=0,543$) ve total IgE ($p=0,354$) değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. (Tablo 4-7)

Tablo 4-7. Hastaların *Alternaria Alternata* duyarlılığına göre alerjik biyomarkerlarının karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	Çalışma grubu		Alternaria duyarlı olan		Alternaria duyarlı olmayan		p Değeri
	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	
Total IgE düzeyi (kU/L)	210	89-539	215	101-588,5	209,5	85,9-514,7	0,354
Eozinofil yüzdesi (%)	4,35	2,3-7,0	4,4	2,5-7,0	4,3	2,2-6,9	0.543

IgE: İmmunglobulin E ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Hastaların EPT’de en sık saptanan alerjen duyarlılığı 835 (%61,1) hasta ile ev tozu akarları oldu. *Alternaria Alternata* duyarlılığı 403 (%29,5) çocukta ve en sık görülen altıncı duyarlılık olduğu görüldü. Mantar duyarlılıkları içinde birinci sırada olduğu görüldü. En az bir aeroalerjen duyarlılığı olup besin alerjenlerine de duyarlı olan hasta sayısı 64 (%4,7) olarak bulundu. EPT testinin bulgularının dağılımı Şekil 4.1 ‘de yer almaktadır.



EPT: Epidermal Prick Testi

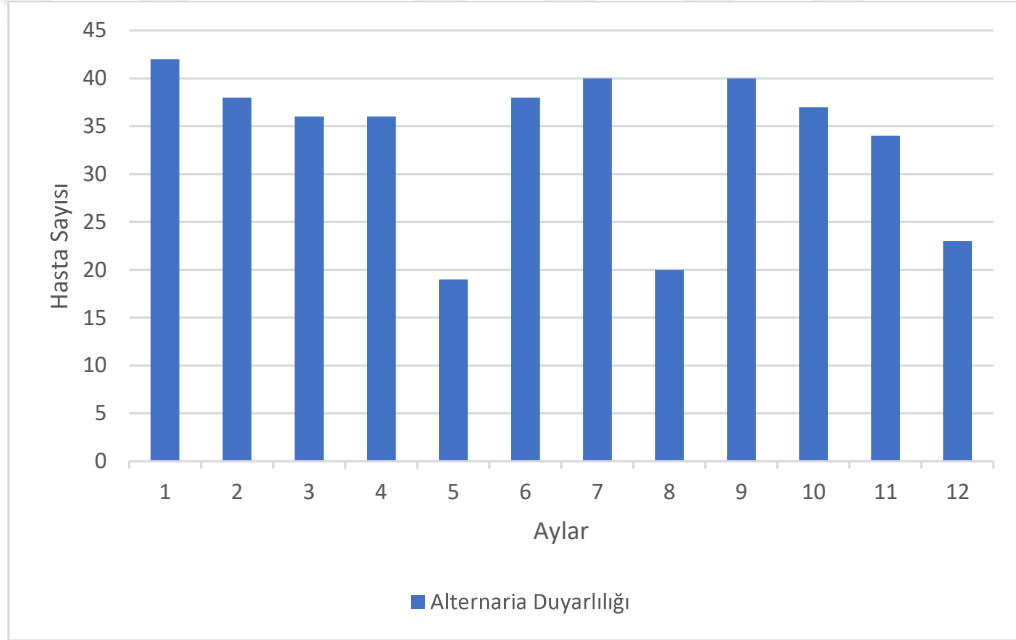
Şekil 4-1. EPT duyarlılıklarının dağılımı

Alternaria Alternata duyarlılığı ile diğer alerjen duyarlılıkları arasındaki ilişki incelendiğinde ağaç poleni, zeytin poleni, çam poleni, köpek epiteli duyarlılığı ve diğer alerjen mantar türleri olan *Aspergillus*, *Cladosporium* ile pozitif ilişki bulundu. Ev tozu akarı ve hamam böceği alerjenleri ile *Alternaria Alternata* duyarlılığının istatistiksel anlamda negatif ilişkisi olduğu görüldü. *Alternaria Alternata* ile ot poleni, ot-tahıl polen karışımı, yabancı ot poleni, hayvan epiteli, kedi epiteli, latex, besin alerjenleri ile ilişkisi olmadığı görüldü. (Tablo 4-8).

Tablo 4-8. Diğer alerjen duyarlılıklarının *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

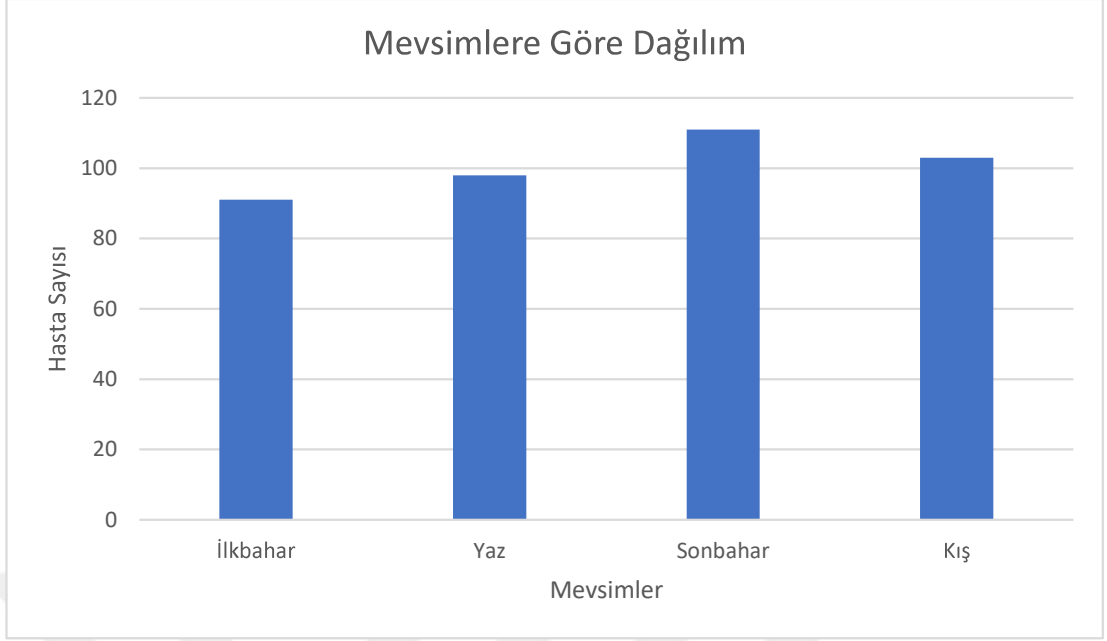
Alerjenler	Alternaria Duyarlı (n)	Alternaria Duyarlı Olmayan (n)	Odds Oranı	p Değeri
Ot Polen Karışımı	134	324	0,988	0,95
Ot-Tahıl Polen Karışımı	135	313	1,046	0,752
Yabancı Ot Polen	99	201	1,236	0,133
Ağaç Polen Karışımı	61	80	1,969	<0,001
Çam Polen	48	81	1,482	0,043
Zeytin Polen	131	208	1,75	<0,001
Hayvan Epiteli	18	22	1,517	0,232
Kedi Epiteli	145	279	1,376	0,12
Köpek Epiteli	118	216	1,439	0,007
Ev Tozu Akarı	218	617	0,663	0,001
Hamam böceği	93	338	0,556	<0,001
Aspergillus	92	51	5,29	<0,001
Cladosporium	184	38	20,474	<0,001
Latex	6	9	1,203	0,787
Besin Alerjeni	21	43	1,177	0,575

EPT’de en az bir duyarlılık saptanan hastaların başvuru aylarına göre dağılımı incelendiğinde en çok başvuru sırasıyla 149 kişi (%10,9) haziran ve 139 kişi (%10,9) ile temmuz ayı olduğu görüldü. *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların en sık başvurduğu ay 42 kişi (%10,4) ile ocak ayı ardından 40 kişi (%10,2) temmuz ayı olduğu görüldü. (Şekil 4.2) Başvuru ayları ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü. ($p=0,567$)



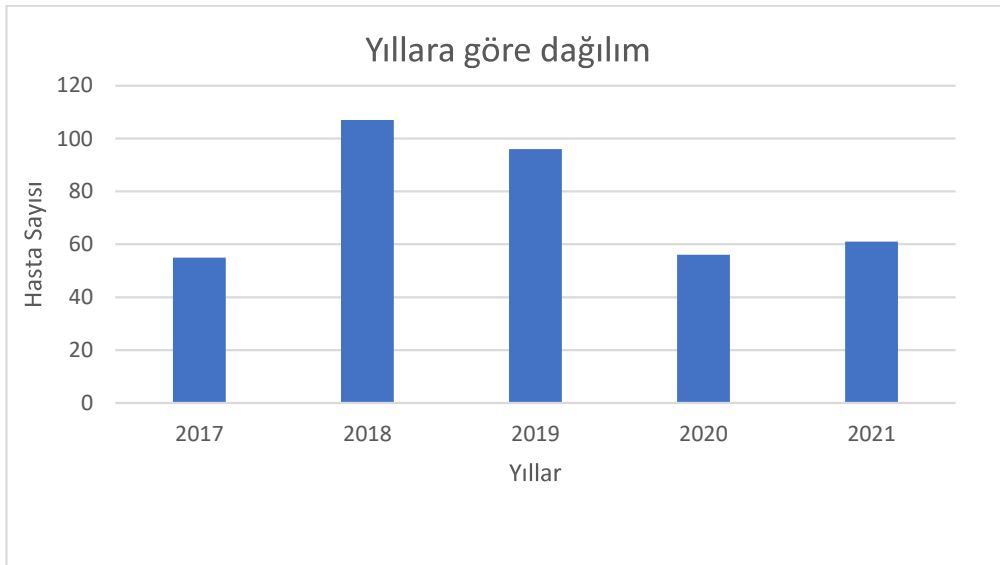
Şekil 4-2. Aylara göre başvuruların dağılımı

Alternaria Alternata duyarlılığı olan hastaların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde; 103 hasta kış aylarında, 91 hasta ilkbahar aylarında, 98 hastanın yaz aylarında başvurduğu görülmüştür. 111 hasta ise sonbahar mevsiminde başvurmuştur. Hastaların başvuru mevsimlerine göre *Alternaria Alternata* duyarlılığı incelendiğinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($p=0,698$) (Şekil 4-3)



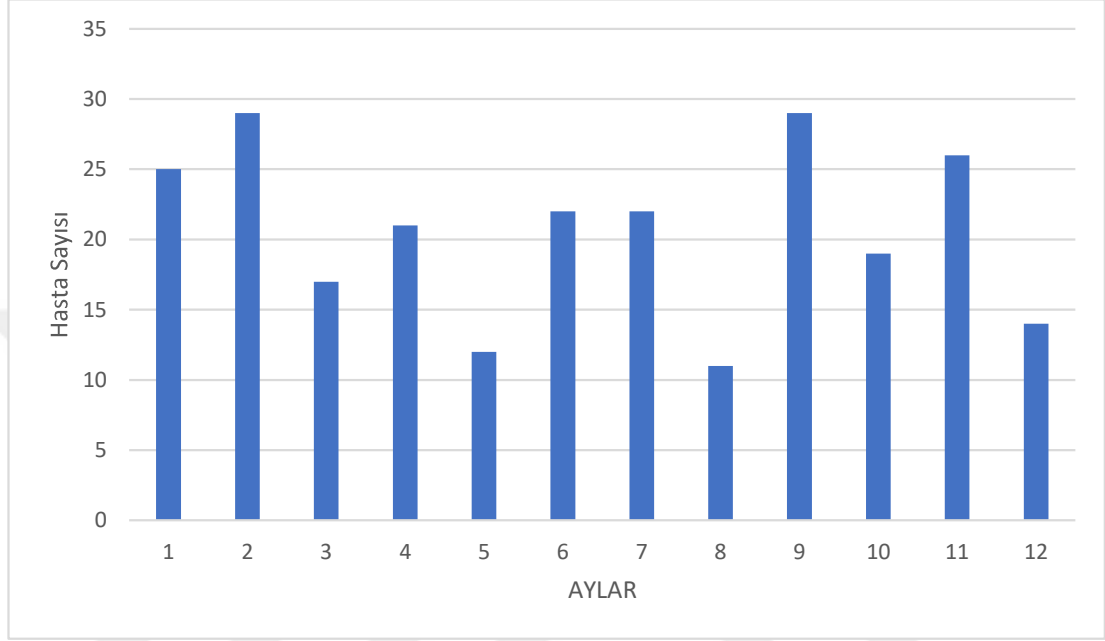
Şekil 4-3: *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların başvurularının mevsimlere göre dağılımı

Alternaria Alternata duyarlı hastaların başvurularının yıllara göre değişim gösterdiği görülmüştür. Başvuru dağılımı incelendiğinde *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların en çok 2018 yılında (%26,5) başvurduğu görülmüştür. Yıllara göre değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$) (Şekil 4-4)



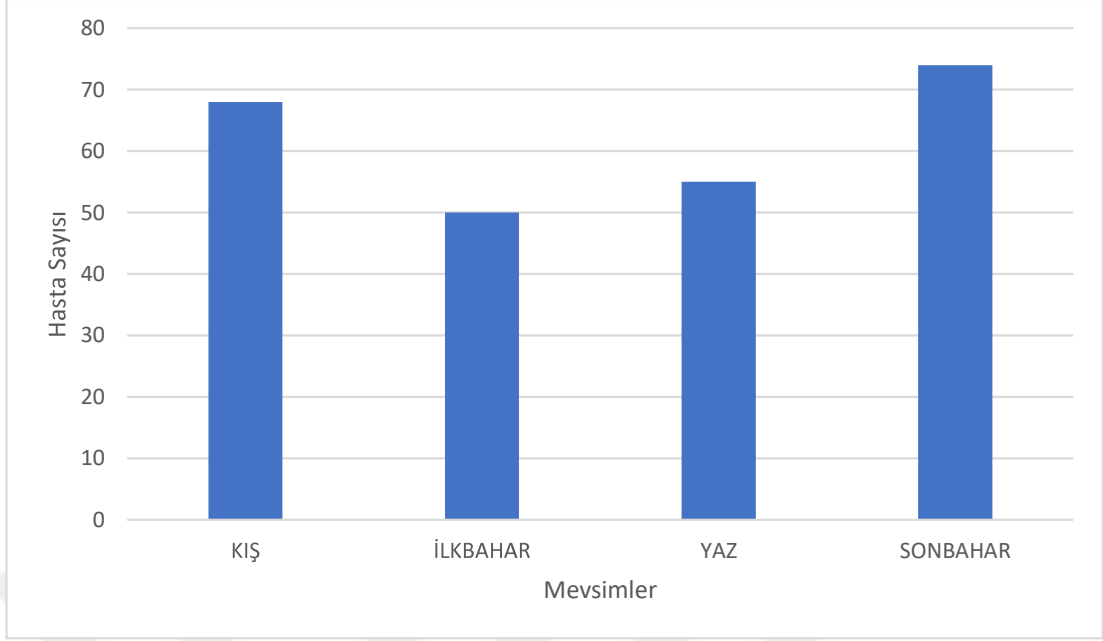
Şekil 4-4. *Alternaria Alternata* duyarlılığının yıllara göre dağılımı

Alternaria Alternata duyarlı astım hastalarının başvurduğu aylara göre dağılımı incelendiğinde; en çok başvurunun şubat ve eylül (n=29) olduğu en az başvurunun ağustos (n=11) ayında olduğu görüldü. (Şekil 4-5)



Şekil 4-5. *Alternaria Alternata* duyarlı astım hastalarının başvuru aylarının dağılımı

Alternaria Alternata duyarlı astım hastalarının başvurduğu mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde; en çok başvurunun sonbahar (n=74) ve kış (n=68) mevsimlerinde olduğu en az başvurunun ilkbahar mevsiminde (n=50) olduğu görüldü. (Şekil 4-6)



Şekil 4-6. *Alternaria Alternata* duyarlı astım hastalarının başvurduğu mevsimlere göre dağılımı

Alternaria Alternata monosensitizasyonu 43 (%3,1) hastada görüldü. *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan 360 (%26,3) hastada *Alternaria Alternata* ile birlikte başka aeroalerjene de duyarlılığı (polisensitizasyon) saptandı. *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların istatistiksel olarak anlamlı derece polisensitize olduğu görüldü. ($p < 0,001$) (Tablo 4-9)

Tablo 4-9: *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların monosensitizasyon ve polisensitize olma durumlarının dağılımı

Hastalar (%)	AA duyarlı (%)	AA duyarlı olmayan (%)	Odds Oranı	p Değeri
Monosensitize Hastalar	3,2	52,3	0,343	<0,001
Polisensitize Hastalar	26,3	18,2		

AA: *Alternaria Alternata*

Alternaria Alternata monosensitize hastaların tanı dağılımları incelendiğinde %86 sının alerjik rinit (n=37), %48.8 'nin astım (n=21) tanısı olduğu görüldü. Astım ve alerjik rinit birlikteliği 15 hastada (%34,8) görüldü. *Alternaria Alternata* monosensitize duyarlılığı ile hastaların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. (Tablo 4-10)

Tablo 4-10. *Alternaria Alternata* monosensitize hastaların tanı dağılımları

Tanılar	AA Monosensitizasyon n (%)	odds oranı	p Değeri
Astım	21 (1,5)	0,643	0,093
Sadece Astım	6 (0,4)	0,945	0,556
A, Rinit	37 (2,7)	0,908	0,461
Sadece A, Rinit	22 (1,6)	1,435	0,146
Astım ve A.Rinit	15 (1,1)	0,643	0,107
A, Dermatit	2 (0,1)	0,396	0,139
Ürtiker	2 (0,1)	1,066	0,572

AA: *Alternaria Alternata*, A.rinit: Alerjik Rinit A.Dermatit: Atopik Dermatit

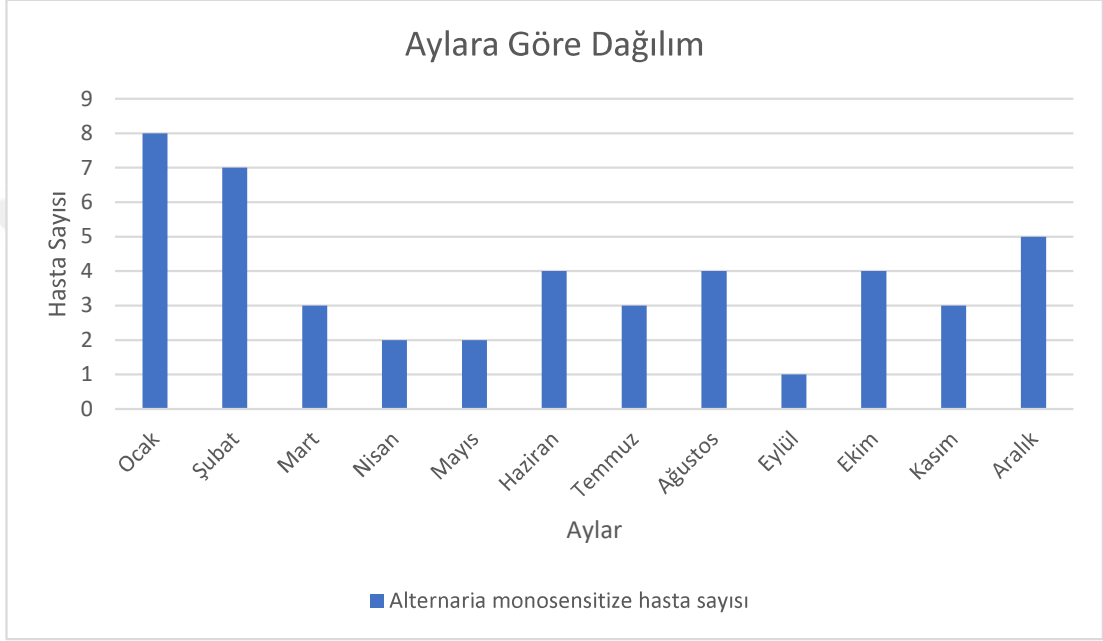
Alternaria Alternata ile birlikte başka alerjene duyarlılığı (polisensitize) hastaların tanı dağılımları incelendiğinde polisensitize hastaların %81,7 'si alerjik rinit tanısı olduğu görülmüştür. Bu durum istatistiksel anlamlı bulunmuştur. (p<0.001) Astım , atopik dermatit ve ürtiker tanıları ile *Alternaria Alternata* polisensitizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. (Tablo 4-11)

Tablo 4-11. *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan polisensitize hastaların tanı dağılımı

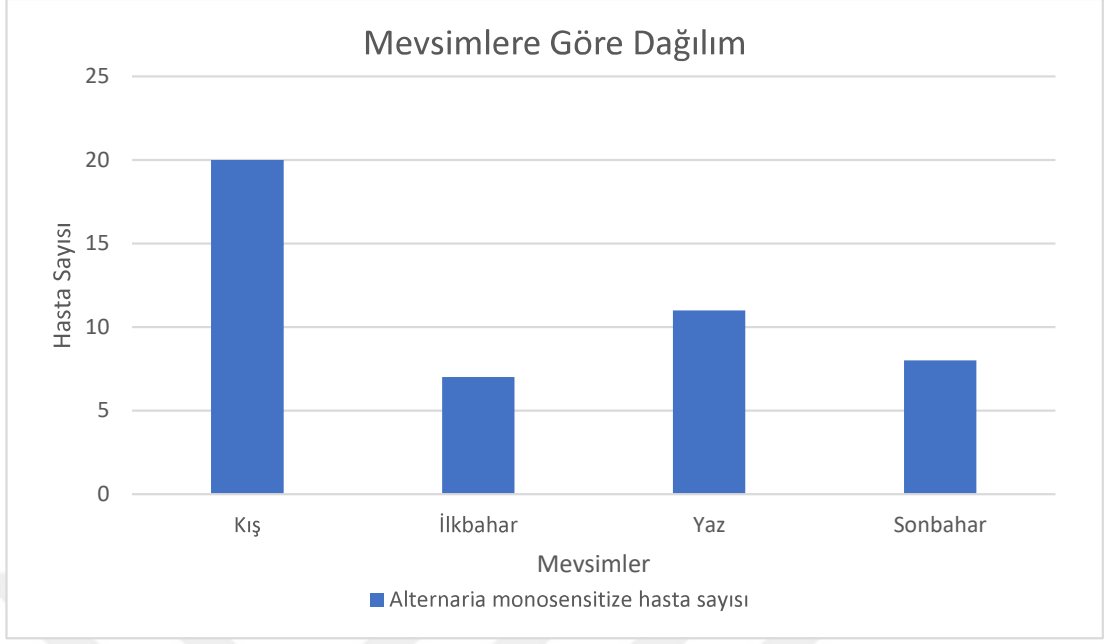
Tanılar	AA Polisensitize Hasta (%)	Odds Oranı	p-Değeri
Astım	63,3	1,046	0,542
Sadece Astım	14,5	1,236	0,734
A. Rinit	81,7	1,969	<0,001
Sadece A.Rinit	33,0	1,517	0,595
Astım ve A.Rinit	48,7	1,376	0,257
Atopik Dermatit	5,32	0,365	0,541
Ürtiker	4,48	0,253	0,528

AA: *Alternaria Alternata* A.Rinit: Alerjik Rinit

Alternaria Alternata monosensitize hastaların başvurduğu ayların dağılımı incelendiğinde; en çok hastanın ocak (n=8) ve şubat (n=7) ayında en az hastanın ise eylül (n=1) ayında başvurduğu görülmüştür. (Şekil 4-5) Mevsimlere göre dağılım incelendiğinde en çok başvurunun kış (n=20) mevsiminde olduğu görülmüştür. (Şekil 4-6)



Şekil 4-7. *Alternaria Alternata* monosensitize hastaların aylara göre dağılımı



Şekil 4-8. *Alternaria Alternata* monosensitize hastaların mevsimlere göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Dünya üzerinde 100000'den fazla miktarda mantar türünün varlığı ve bunlarının bir kısmının hava yolu hastalığı meydana getirdiği bilinmektedir.(60) *Alternaria Alternata* türleri ise duyarlılık ve hava yolu hastalığı meydana getiren mantar aileleri arasında en sık gözlenen alerjen grubunu oluşturmaktadır. Küresel ısınmanın ve iklim değişikliğinin sonucu olarak artan atmosferik Karbon Dioksit seviyesinin havadaki alerjenik polen ve mantar sporların üretimini arttırdığı bildirilmiştir. Havadaki mantar spor sayısının arttığı dönemlerde alerjik yakınmaların artığı görülmüştür. (69)

Çalışmamızda, sporlarıyla alerjen etkisi olan *Alternaria Alternata* türünün sıklığını ve etkileyen faktörleri değerlendirdik. 582'si (%42,6) kadın olan 1367 hastanın takip edildiği çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan erkek hasta oranı yüksek olduğu görüldü. Sanchez ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan derlemede *Alternaria Alternata* duyarlılığı incelenmiştir. Değerlendirilen hastaların %42'sinde *Alternaria Alternata* saptanmış ve bu hastaların %25'ini kadınlar oluştururken %17'sini erkeklerin oluşturduğu görülmüş.(70) Bu çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak cinsiyetler ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Ancak Katotomichelakis ve arkadaşlarının çocuk ve erişkin alerjik rinit hastalarında yaptıkları çalışmada erkek cinsiyet ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.(71)

Çalışmamızda alerjik hastalık tanı yaşı bilinen hastalar arasında *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan hastaların ortalama tanı yaşı $8,03 \pm 3,72$ olarak görüldü. *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan hastaları tanı yaşı anlamlı düşük bulundu. Bu konuda literatürde farklı sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır. Forkel ve arkadaşlarının 20 yıllık mantar duyarlılığı takip ettikleri kohort çalışmasında *Alternaria Alternata* duyarlılığının yaş ile azaldığı görülmüştür.(72) Lehmann ve arkadaşlarının yaptığı 207 pediatrik hastanın dahil olduğu çalışmada *Alternaria Alternata* sensitizasyonu yaş ile arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.(73) Bizim çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlı olan ile duyarlı olmayanlar arasındaki yaş farkı çok küçüktür. Erken yaşta duyarlılık olmasının sebebi Antalya bölgesinin daha sıcak ve nemli olması ve spor sayısının atmosferde fazla olma

ihtimali nedeniyle erken yaşta alerjenle karşılaşma olabilir. Ancak bu durumun anlaşılması için Antalya bölgesinde atmosferdeki mantar spor sayımı ve alerjik hastalıklarla ilişkisi ile ilgili gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda epidermal prick testlerinde en sık saptanan alerjen duyarlılığı 835 (%61,1) kişi ile Ev tozu akarları oldu. *Alternaria Alternata* duyarlılığı ise 403 (%29,5) çocukta görüldü. *Alternaria Alternata* monosensitizasyonu 43 hastada tespit edildi. Literatürdeki pediatrik aeroalerjen çalışmalarıyla uyumlu olarak en sık saptanan alerjen ev tozu akarı olduğu görüldü. Arıkoğlu ve arkadaşlarının Mersin bölgesinde 1307 hasta ile yaptıkları çalışmada *Alternaria Alternata* duyarlılığı %19,4 olarak saptandığı bildirildi.(74) Avrupa Astım ve Alerji Ağı'nın(GA2LEN) 2009 yılında 14 Avrupa ülkesinde birçok merkezli çalışmada *Alternaria Alternata* duyarlılığı oranını %2 (Finlandiya) ve %20 (Yunanistan) gibi değişken değerlerde olmak üzere ortalama %6.1 olarak bildirmiştir.(75) Literatürde bize göstermektedir ki *Alternaria Alternata* duyarlılığı coğrafi özelliklerden etkilenmektedir. Sıcaklık artışı ile mantar spor sayılarının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.(76) Ayrıca küresel ısınma ile artan ortalama sıcaklık değerleri *Alternaria Alternata* sporulasyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(69) Ortalama sıcaklık değerlerinin yüksek olduğu yerlerde *Alternaria Alternata* duyarlılığı daha fazla oranda görülmesinin nedeni spor sayısındaki artış olması kuvvetle muhtemeldir.

Hastaların tanılarına göre *Alternaria Alternata* duyarlılıkları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında Astım hastalığı ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (p=0,009) *Alternaria Alternata* duyarlı hastalarda Astım ve alerjik rinit birlikteliği de istatistiksel anlamlı bulunmuştur.(p=0,021) Bilindiği üzere *Alternaria Alternata* sporları alt hava yollarına ulaşabilecek kadar küçük boyutta oldukları için üst hava yollarından bronşlara kadar alerjik yanıtı tetikleyebilirler.(53) Çalışmamızda sadece alerjik rinit hastalığının *Alternaria Alternata* ile negatif ilişkisi, astım ve rinit birlikteliğiyle pozitif ilişkisi *Alternaria Alternata* sporlarının üst hava yollarında sınırlı kalmayıp alt hava yollarında da alerjik reaksiyonu tetikleyebildiğini göstermektedir. Katotomichelakis ve arkadaşlarının alerjik rinit tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların diğer duyarlılıklara oranla daha çok astım semptomları gösterdikleri ve tanısı aldıkları bildirilmiştir.(71) Bu durum *Alternaria Alternata* duyarlı hastalarda astım hastalığının erken tanı ve tedavisi

için önemli bulunmuştur. Literatürde, alerjik rinit ve alerjik astımlı hastalarda *Alternaria Alternata* duyarlılıklarını gösteren pediatrik popülasyonda çalışmalar bulunmaktadır ancak bu çalışmalar alerjik hastalığı olanların duyarlılık oranını göstermektedir. Duyarlılıkla hastalık ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile atopik dermatit tanısı arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki görülmüştür. İnhalen alerjen duyarlılığı için zaman gerekmesi ve atopik dermatitin erken çocukluk çağı hastalığı olması bu negatif ilişkiyi açıklayabilir.(23)

Çalışmamızda birden çok alerjene duyarlı (polisensitizasyon) hasta sayısı 1075 (%78,6), tek bir alerjene duyarlı hasta sayısı (monosensitize) hasta sayısı 292 (%21,3) olarak bulunmuştur. *Alternaria Alternata* monosensitizasyonu monosensitize hastalar içerisinde %14,7 olarak tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Arıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı alerjen duyarlılığı çalışmasında polisensitizasyon oranı %39,5, Adana bölgesinde Şaşıhüseyinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %93 olarak bulunmuştur.(74,77) Yüksek polisensitizasyon oranı çalışmamızdaki ortalama yaşın diğer çalışmalara göre yüksek olmasına bağlı olabileceği gibi bölgesel farklılıklarda etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlılığının polisensitize olarak görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve polisensitize hastalar istatistiksel anlamlı derece alerjik rinit tanısı aldıkları görülmüştür. Diğer aeroalerjen çalışmalarında bununla ilgili analiz görülmemiştir ancak polisensitize hastalarda en çok görülen alerjenler ev tozu akarı, ot tahıl karışımı ve *Alternaria Alternata* olarak sıralanmıştır. (74)

Çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlılığı ağaç poleni, zeytin poleni, çam poleni, köpek epiteli ve diğer alerjen mantar türleri olan *Aspergillus* , *Cladosporium* duyarlılığı ile pozitif korelasyon bulundu. Literatürde *Alternaria Alternata* türünün majör antijenik proteini olan Alt-a1 ile antijenik benzerlik gösteren madde tanımlanmamıştır. Sadece *Alternaria* türünün nadir görülen birkaç alt proteinin diğer mantar türleriyle çapraz reaksiyonu görülmüştür.(78) Ancak Hernandez-Ramirez ve arkadaşları ot poleni alerjisi olan hastaların ot poleni yoğun olmayan ancak *Alternaria Alternata* sporlarının yoğun olduğu zamanlarda astım alevlenmesi yaşamalarından bir birlikte duyarlanma keşfetmişlerdir. Bu birlikte duyarlanmaya da ot samanlarında

bulunan antijenik Phl p-1 benzeri proteinin *Alternaria Alternata* sporlarına bağlandığı ve *Alternaria Alternata* sporlarının antijenik taşıyıcı olarak rol aldığı gösterilmiştir.(79) Bizim çalışmamızda ot poleni ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunmamıştır. Ancak ağaç polen karışımı, zeytin poleni, çam poleni gibi dış ortam alerjenleri ile istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Henüz literatürde bu polenlerle *Alternaria* sporları arasında birlikte duyarlanma ile ilgili veri yoktur. Ancak benzer bir birlikte duyarlanma durumu Kobayashi ve arkadaşları havyan deneylerinde bir yabancı ot olan zaylan bitkisinin polenleriyle tanımlanmıştır. *Alternaria Alternata*'nın zaylan bitkisinin ko- sensitize olduğunda tek başına sensitizasyona göre artmış Th2 benzeri havayolu reaksiyonu sebep olduğu bildirilmiştir.(80) Bizim çalışmamızdaki sonuçla uyumlu olarak Lehmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astım hastalarında *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan hastaların ağaç poleni duyarlı olmasını istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. (73) *Alternaria Alternata* alerjenlerinin ağaç poleni ile antijenik benzerlik göstermediği bilinmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalardaki gibi birlikte duyarlanma durumu olabilir. Bu durumun tanımlanması için daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Alternaria Alternata duyarlı hastaların yaklaşık %54'ünde aynı zamanda ev tozu akarı duyarlılığı tespit edilmiştir. Ev tozu akarı ve hamam böceği duyarlılığı ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif ilişki bulunmuştur. (p=0.001) Ev tozu akarının en yaygın ev içi alerjen olduğu bilinmektedir.(46) Literatürde *Alternaria Alternata* ile ev tozu akarı ve hamam böceği alerjenleri arasında antijenik benzerliği gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. *Alternaria Alternata* ev dışı çevresel alerjen sınıfında olması ile akarların ev içinde görülmesi bu negatif ilişkiyi desteklemektedir. Benzer durum hamam böceği duyarlılığı ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı içinde geçerlidir. Hamam böceği alerjenleri ev içi alerjen olarak sınıflandırılmaktadır ve *Alternaria Alternata* ile negatif korelasyon göstermesi olağandır. Ancak çalışmalar göstermektedir ki *Alternaria Alternata* ev dışı alerjen olması karşın dış ortamdaki spor sayısı ev içi *Alternaria Alternata* spor sayısını etkilemektedir.(81) *Alternaria Alternata* ev içinde kolonize olabilmektedir. Garrett ve arkadaşları rutubet ve fungal problemlerin modern evlerin %20 ile %50 sinde görülebildiğini bildirmişlerdir.(81) Katotomichelakis ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni yapılan binalarda ve apartmanda yaşayan hastalarda *Alternaria Alternata* duyarlılığını daha sık olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun yeni yapılarda kullanılan malzemelerin hava sirkülasyonunu azaltmasına ve ev içi alerjen konsantrasyonun arttırmasına bağlamışlardır.(71) *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların tedavi sürecinde ev içi önlemlerin de önemli olduğu vurgulamak gerekir.

Çalışmamızda zeytin poleni duyarlı hastaların istatistiksel anlamlı derecede *Alternaria Alternata* duyarlı oldukları gösterilmiştir. *Alternaria Alternata* patojenik bir mantar olup birçok meyve ve sebzei enfekte ettiği bilinmektedir. Gomez- Casado ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Alternaria Alternata* ile enfekte kivi meyvesini tüketen kişilerde kivi ve *Alternaria Alternata* duyarlılığının birlikte görülebileceği bildirilmiştir.(82) Bu çalışma göstermektedir ki *Alternaria Alternata* oral alımı duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonu tetikleyebilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Basım ve arkadaşları *Alternaria Alternata* ile zeytin ağacı arasındaki ilişki tanımlanmıştır, meyve bahçeleri ve zeytin ağaçlarının olduğu bölgelerde *Alternaria Alternata* varlığının %40-100 arasında gözlenebileceği saptanmıştır.(83) Antalya bölgesi zeytin ağaçlarının hem doğal bulunduğu hem tarımsal amaçla kullanıldığı bilinmektedir.(84) Bu çalışmalardan yola çıkarak *Alternaria Alternata* ile zeytin poleni arasında benzer bir durum gerçekleşmiş olabilir.

Çalışmamızda mantar duyarlılıkları arasında en sık görülen *Alternaria Alternata* duyarlılığı (%29,5) tespit edilmiştir. *Alternaria Alternata* duyarlılığından sonra 2.sırada *Clodosporium* duyarlılığı (%16,2) ve 3.sırada *Aspergillus* duyarlılığı (%10,5) gelmiştir. Bu üç mantar duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. ($p<0,001$) *Alternaria* ile *Clodosporium* arasında majör alerjenleri dışında nadir görülen alerjen epitoplalarının çapraz reaksiyonu bildirilmiştir.(78) Ayrıca astım hastalarının sahip olduğu bazı genetik polimorfizimlerin mantarlara karşı duyarlanma ihtimalini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(85)Bu duruma ek olarak bu üç mantar türünün benzer yaşam özellikleri (nem, sıcaklık, üreme) göstermesi, sporlarının antijenik yapıda olması ve bu sporların yıl boyunca atmosferde bulunması bu durumu açıklayabilir. Yurtiçinde yapılan diğer alerjen çalışmalarında; Ankara'da solunum şikayetleri ile başvuran hastalarda %30 oranında *Alternaria Alternata* duyarlılığı, Mersin ilinde yürütülen aeroalerjen çalışmasında *Alternaria*

Alternata duyarlılığı %19.4, Sakarya ilindeki çalışmada ise *Alternaria Alternata* duyarlılığı %5.2, *Clodosporium Herbarum duyarlılığı* %2.4 saptanmıştır.(74,86,87) Bu durumun illerin havada fungus spor sayıları ve dominant fungus türüyle korelasyon gösterip göstermediği bilinmemektedir. Mersin ilinde yapılan havadaki spor sayısı örneklemelerinde en yaygın spor türün *Clodosporium* ait olduğu bildirilmiştir ve *Alternaria Alternata* sporlarının yaklaşık iki katı bulunmuştur.(56) Diğer illerimizde yapılan çalışmalarda da hava da baskın olan spor türünün *Clodosporium* olduğu bildirilmiştir.(88) *Alternaria Alternata* sporlarının hava da diğer mantar türlerinin sporları kadar yaygın olmamasına rağmen duyarlı hasta sayısının diğer mantar duyarlılıklarından daha fazla görülmektedir.

Hastaların klinik özellikler ile *Alternaria Alternata* duyarlılıkları arasında yapılan karşılaştırmada, hastane yatış öyküsü olan hastalarda *Alternaria Alternata* duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az görüldü. (p=0,023) Ancak Astım tanısı olan hastalarda astım risk faktörleri ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı ilişkisi çoklu değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde ise Zureik ve arkadaşları 2002 yılında erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada *Alternaria Alternata* ile ağır astımı ilişkili bulmuşlardır.(89) Lehmann ve arkadaşları pediatrik hastalarda yaptıkları çalışmada astım derecesi artması ile *Alternaria Alternata* duyarlılığını ilişkisini bildirmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır.(73) Çalışmamızda hastalığın kontrol durumu ve ağırlık derecelendirilmesi yapılamamıştır. *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile hastalıkların ağırlığının ilişkisi değerlendirilememiştir.

Laboratuvar değerleri ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı ilişkisi incelendiğinde hastaların eozinofil yüzdeleri ve total IgE, değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. Literatürde *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile non spesifik laboratuvar değerlerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Kale ve arkadaşları tarafından fungal rinosinüzit hastalarında yapılan çalışmada, erken dönem alerjik yanıtta eozinofil ilişkisi incelenmiştir. *Alternaria Alternata* türleri tarafından indüklenen eozinofillerin MBP aktivasyonu meydana getirmediği gözlenmiştir. Diğer mantar türleri ile yapılan karşılaştırmalara göre *Alternaria Alternata* türlerindeki eozinofil aktive edici özellik daha düşük saptanmıştır.(90) Valladao ve arkadaşlarının hayvan modellerinde yaptıkları çalışmada ise yabani tip farelerin *Alternaria*

Alternata 'ya karşı eozinofilik havayolu hastalığı geliştirdiği gösterilmiştir.(91) Ancak bu çalışmalar *Alternaria Alternata*'ya karşı oluşan spesifik lokal reaksiyonları incelemiştir. Bizim çalışmamızda non spesifik serum eozinofil yanıtı olarak hastaların başvuru sırasındaki eozinofil yüzdeleri incelenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Alternaria Alternata duyarlılığı olan hastaların başvuru aylarına göre dağılımı incelendiğinde hastaların en sık başvurduğu ay ocak ayı (%10,4) ardından temmuz ayı (%10,2) olduğu görüldü. Ancak *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile hastaların başvurduğu aylar arasında anlamlı gösterilememiştir. (p=0,567) Aynı şekilde *Alternaria Alternata* duyarlılığı olan hastaların başvurduğu mevsimler ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.(p=0,698) Ancak *Alternaria Alternata* duyarlılığının yıllara göre değişim gösterdiği çalışmamızda görülmüştür. *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların en çok başvurunun olduğu yıl 2018 (%26,5) en az başvurunun olduğu yıl ise 2021 yılı (%13,8) olduğu görülmüştür. MGM' nin 2018 yılı iklim raporuna göre 2018 yılı 1971'den bu yana en sıcak ikinci yıl olduğu bildirilmiştir.(92) Bu aşırı sıcaklık rekoru 2021 yılında kırılmıştır.(93) Ancak 2021 yılında Covid-19 pandemisinin etkisi devam etmekte olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumun hastane başvurularını ve antijenik sporla teması azalttığı düşünülmektedir. Literatürde *Alternaria Alternata* duyarlı allerjik tanılı hastalarının başvurduğu zamanlarla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak Feo Brito ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışma da 1 yıl boyunca Madrid şehrinde *Alternaria Alternata* spor sayıları ile *Alternaria Alternata* monosensitize hastaların klinik semptomları incelendiğinde pozitif ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur.(94) Bu durumdan yola çıkarak *Alternaria Alternata* sporulasyonun yüksek olduğu dönemlerde duyarlı hastalarının hastane başvuruları artmasını bekleyebiliriz. Çalışmamızın yapıldığı Antalya ilinde *Alternaria Alternata* sporlarının atmosferdeki ölçümü yapıldığını gösteren çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda görülmektedir ki *Alternaria Alternata* duyarlılığı aeroalerjen duyarlılıkları arasında önemli bir yer edinmektedir. Diğer illerde yapılan çalışmalarda *Alternaria Alternata* sporlarının yoğunluğu farklı ay ve mevsimde farklı sonuçlar vermiştir. Antalya ile yakın ortalama sıcaklık ve nem değerlerine sahip Mersin ilinde yapılan aeroalerjen fungus spor sayılarının incelendiği çalışmada *Alternaria Alternata* sporların yıl boyunca

atmosferde bulunduğunu ve sıcaklık, nem ve rüzgar ile istatistiksel pozitif korelasyonunu göstermişlerdir.(56) Yükselen ve arkadaşlarının Adana ilinde yaptıkları çalışmada *Alternaria Alternata* sporlarının havadaki konsantrasyonun Mayıs ayında en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir.(57) Ancak bu çalışmalarda *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların hastane başvuruları ve semptomları ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda gösterdiğimiz üzere *Alternaria Alternata* tüm duyarlılıkları arasında altıncı sırada mantar duyarlılıkları arasında birinci sıradadır. Mevsimsel dalgalanma göstermeyen ancak perenial semptomlara neden olan ev dışı alerjen olması dikkat çekmektedir. Bu nedenle *Alternaria Alternata* duyarlılığının yüksek olduğu Antalya ilinde havadaki mantar sporlarının miktarı ve yoğunluk ölçümünün yapılması önem arz etmektedir. Bu tip çalışmaların yapılması hem *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların hem sporların yoğun olduğu dönemlerde önlem almasına hem de hastaları tedavi eden hekimlerin tedavi yaklaşımlarını etkileyeceğini düşünmekteyiz.

5.1.Kısıtlılıklar

Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir ve katılımcıların hastalığının kontrol durumu ve ağırlık derecesi belirlenememiştir. Ayrıca verilerin bütünlüğündeki kayıp çalışmadaki katılımcı sayısı üzerine etki etmektedir. Daha kapsamlı bir çalışma için prospektif tasarım kullanılabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda epidermal prick testinde en az bir alerjen duyarlılığı olan 1367 hastayı değerlendirdik. Bu hastaların 582'si (%42,6) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması $9,66 \pm 4,01$ olarak saptandı. 403 (%29,5) hastada *Alternaria Alternata* duyarlılığı saptandı. 43 hastada *Alternaria Alternata* monosensitizasyonu görüldü. Astım hastalığı ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında anlamlı ilişki bulundu. Astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hastalarda anlamlı ölçüde *Alternaria Alternata* duyarlılığı saptandı. Sadece alerjik rinit ile *Alternaria Alternata* duyarlılığı arasında negatif ilişki olduğu görüldü. Polisensitize hastaların çoğunlukla alerjik rinit tanısı aldıkları saptandı.

Alternaria Alternata duyarlılığı olan hastaların tanı yaşlarının istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü. *Alternaria Alternata* duyarlı ve duyarlı olmayan hastaların; cinsiyetleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık görülmedi.

Hastaların özellikle astım tanısı olanların özgeçmiş, aile öyküsü ve ev yaşantısında yer alan faktörlerin *Alternaria Alternata* duyarlılığı ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı ilişki bulunamadı. Tüm hastalar içerisinde *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların astım nedeniyle hastane yatış öyküsü olması istatistiksel anlamlı düşük bulundu. Bu durumun literatürle uyumsuz olduğu görüldü.

Alternaria Alternata antijenlerinin diğer mantar türleri dışında antijenik benzerlik gösteren molekül tanımlanmamasına rağmen çalışmamızda *Alternaria Alternata* duyarlılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede ağaç polenleri, çam poleni, zeytin poleni ve diğer mantar türleri olan *Cladosporium* ve *Aspergillus* ile birlikte görülmüştür. *Alternaria Alternata* duyarlılığının polisensitize görülme oranı anlamlı bulunmuştur.

Alternaria Alternata duyarlı hastaların aylara ve mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak yıllara göre incelendiğinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Özellikle ortalama sıcaklığın yüksek olduğu 2018 yılında *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların başvuru sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durumun atmosferdeki *Alternaria Alternata* spor sayısı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak Antalya ilinde Mantar spor ölçümü yapıldığının gösteren çalışma bulunmamaktadır. Diğer illerde yapılan atmosferdeki

spor sayısı çalışmalarında *Alternaria Alternata* sporlarının ilkbahar ve yaz aylarında artış gösterse de yıl içinde belli seviye de sürekli bulunduğu gösterilmiştir. Antalya ilinde atmosferdeki spor sayısının ölçümüyle ilgili çalışma yapılmasının başta *Alternaria Alternata* olmak üzere mantar duyarlılığı olan hastalar spor sayısının yüksek olduğu dönemde koruyucu önlemler almasını sağlayabilir.

Küresel ısınmayla artan ortalama sıcaklık değerleriyle birlikte mantar duyarlılıklarının özellikle *Alternaria Alternata* duyarlılığının klinik öneminin artmaya başladığının düşünmekteyiz. *Alternaria Alternata*'nın ağır astım için risk faktörü olarak görülmesi nedeniyle *Alternaria Alternata* duyarlılığının kontrol altına alınması önem arz etmektedir. Bu durumun kontrol altına alınması için şehirlerde atmosferde mantar spor sayısı çalışmalarının yapılması yıllık olarak verilerinin paylaşılması yararlı olabilir. *Alternaria Alternata* duyarlı hastaların klinik özelliklerinin bilinmesi alerjik hastalıkların tanı ve tedavi de rol alan hekimlere yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org. 2023.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469–78.
3. Bergeron C, Hamid Q. Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2005 Jun 15;1(2):81.
4. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *European Respiratory Journal*. 2006 Sep 27;29(1):179–84.
5. Yawn BP. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. *Primary Care Respiratory Journal*. 2008 Mar 12;17(3):138–47.
6. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429–40.
7. Hadebe S, Brombacher F. Environment and Host-Genetic Determinants in Early Development of Allergic Asthma: Contribution of Fungi. *Front Immunol*. 2019 Nov 20;10.
8. Portnoy J, Miller C. Relationship between exposure to fungi and asthma—an ongoing conundrum. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019 Jun 1;122(6):554–5.
9. Sachdeva K, Do DC, Zhang Y, Hu X, Chen J, Gao P. Environmental Exposures and Asthma Development: Autophagy, Mitophagy, and Cellular Senescence. *Front Immunol*. 2019 Nov 29;10.
10. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int*. 2016 Feb;89–90:71–80.

11. Gürbüz Mızrak. Türkiye İklim Bölgeleri ve Haritası. Ankara; 2017.
12. T. H. McConnell. 'Nature Of Disease : : pathology for the health professions. 2019;
13. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2018 Sep 12;14(2):1–8.
14. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Sep;5(S1):S11–6.
15. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2006 Oct 1;6(10):761–71.
16. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. Curr Pediatr Rev. 2018 Nov 7;14(3):180–6.
17. Esra Birben, Cansın Saçkesen. Allerjik enflamasyon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2014;57:35–49.
18. Klimek L, Wollenberg B, Guntinas-Lichius O, Pfaar O, Koennecke M. Gründe für die Entstehung von Allergien bei Kindern. HNO. 2019 Feb 3;67(2):90–7.
19. Vaillant AAJ, Vashisht R, Zito PM. Immediate Hypersensitivity Reactions. StatPearls [Internet]. 2022 Aug 25 [cited 2023 Feb 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513315/>
20. Allergic Rhinitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/134825-overview>
21. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2010 Aug;105(2):99–106.
22. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):338–51.
23. Özdoğru EE, Gönülal M. Atopic dermatitis, inhalant allergy and food allergy: A paediatric approach. Dermatol Ther. 2021 Jan 26;34(1).

24. Most Recent Asthma Data | CDC [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
25. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009 Jun 1;64(6):476–83.
26. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):152–67.
27. Huang C, Liu W, Hu Y, Zou Z, Zhao Z, Shen L, et al. Updated Prevalences of Asthma, Allergy, and Airway Symptoms, and a Systematic Review of Trends over Time for Childhood Asthma in Shanghai, China. *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4):e0121577.
28. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* [Internet]. 2007 Sep 5;63(1):47–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x>
29. 5 Mayıs 2020 Dünya Astım Günü Basın Bildirisi [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kronikhastaliklar-haberler/5-mayis-2020-dunya-astim-gunu-basin-bildirisi.html>
30. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006 Dec;61(12):1448–53.
31. Piloni D, Tirelli C, Domenica R di, Conio V, Grosso A, Ronzoni V, et al. Asthma-like symptoms: is it always a pulmonary issue? *Multidiscip Respir Med*. 2018 Dec 3;13(1):21.
32. Hashmi MF, Tariq M, Cataletto ME. Asthma. *StatPearls*. 2022 Aug 18;

33. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018 Aug 14;28(1):31.
34. Southworth T, Kaur M, Hodgson L, Facchinetti F, Villetti G, Civelli M, et al. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase type 4 inhibitor CHF6001 on bronchoalveolar lavage lymphocytes from asthma patients. *Cytokine*. 2019 Jan;113:68–73.
35. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. 2020;
36. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Sep;5(S1):S27–30.
37. Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Henderson C, Sidora K. Symptom monitoring in childhood asthma: a randomized clinical trial comparing peak expiratory flow rate with symptom monitoring. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002 Mar;88(3):283–91.
38. Rajan S, Gogtay N, Konwar M, Thatte U. The global initiative for asthma guidelines (2019): change in the recommendation for the management of mild asthma based on the SYGMA-2 trial – A critical appraisal. *Lung India*. 2020;37(2):169.
39. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *European Respiratory Journal*. 2018 Oct;52(4):1701247.
40. Sekerel BE, Gemicioglu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med*. 2006 Oct;100(10):1850–4.
41. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Jul;114(1):40–7.
42. Josephs LK, Coker RK, Thomas M. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic

- Society recommendations. *Primary Care Respiratory Journal*. 2013 May 29;22(2):234–8.
43. Allergies - NHS [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/allergies/>
 44. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
 45. Özdemir C. Alerjenlerin Rolü. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2012;4(5):8–14.
 46. Tutanç M, Arıca V. Astımda Etkili Alerjenlere Güncel Bakış. *clinic pediatri*. 2011;6(2):7–62.
 47. Wiest PM, Wiese K, Jacobs MR, Morrissey AB, Abelson TI, Witt W, et al. *Alternaria* Infection in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Report and Review of Invasive *Alternaria* Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 1987 Jul 1;9(4):799–803.
 48. Kustrzeba-Wójcicka I, Siwak E, Terlecki G, Wolańczyk-Mędrala A, Mędrala W. *Alternaria alternata* and Its Allergens: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Feb;47(3):354–65.
 49. Chandra D, Cherian S v. Hypersensitivity Pneumonitis. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2023 Feb 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499918/>
 50. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int*. 2016 Apr;89–90:71–80.
 51. Loveless MO, Maj. Winn RE, Campbell M, Jones SR. Mixed Invasive Infection with *Alternaria* Species and *Curvularia* Species. *Am J Clin Pathol*. 1981 Oct 1;76(4):491–3.
 52. Shugar MA, Montgomery WW, Hyslop NE. *Alternaria* Sinusitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1981 May 29;90(3):251–4.

53. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Feb;113(2):227–34.
54. Licorish K, Novey H, Kozak P, Fairshter R, Wilson A. Role of and spores in the pathogenesis of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1985 Dec;76(6):819–25.
55. Pose G, Patriarca A, Kyanko V, Pardo A, Fernández Pinto V. Water activity and temperature effects on mycotoxin production by *Alternaria alternata* on a synthetic tomato medium. *Int J Food Microbiol*. 2010 Sep 1;142(3):348–53.
56. Otağ F, Coşkun T, Direkel Ş, Özgür D, Emekdaş G. The Concentration and Seasonal Distribution of Airborne Aeroallergen Fungi Spores. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2014;
57. Yükselen ÜA. Adana atmosferindeki fungal spor konsantrasyonlarının meteorolojik faktörlerle değişimi ve elde edilen fungal ekstraktların deri prik testinde kullanımı. *Asthma Allergy Immunol*. 2013;11:103–11.
58. Pirhonen I, Nevalainen A, Husman T, Pekkanen J. Home dampness, moulds and their influence on respiratory infections and symptoms in adults in Finland. *European Respiratory Journal*. 1996 Dec 1;9(12):2618–22.
59. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Mar;107(3):S430–40.
60. Al-Ahmad M, Jusufovic E, Arifhodzic N, Rodriguez T, Nurkic J. Association of molds and metrological parameters to frequency of severe asthma exacerbation. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2019 Apr 29;15(1):1–9.
61. Rick E, Woolnough K, Pashley C, Wardlaw A. Allergic Fungal Airway Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016 Dec 19;26(6):344–54.
62. Esch RE, Codina R. Fungal raw materials used to produce allergen extracts. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017 Apr;118(4):399–405.

63. Bousquet PJ, Hooper R, Kogevinas M, Jarvis D, Burney P. Number of allergens to be tested to assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results of the European Community Respiratory Health Survey I. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007 May;37(5):780–7.
64. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007 Feb 8;62(3):301–9.
65. Caraballo L, Valenta R, Puerta L, Pomés A, Zakzuk J, Fernandez-Caldas E, et al. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. *World Allergy Organization Journal*. 2020 May;13(5):100118.
66. Wiesner DL, Klein BS. Lung epithelium: barrier immunity to inhaled fungi and driver of fungal-associated allergic asthma. *Curr Opin Microbiol*. 2017 Dec;40:8–13.
67. Bartemes KR, Kita H. Innate and adaptive immune responses to fungi in the airway. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Aug;142(2):353–63.
68. Draijer C, Peters-Golden M. Alveolar Macrophages in Allergic Asthma: the Forgotten Cell Awakes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Feb 23;17(2):12.
69. Wolf J, O'Neill NR, Rogers CA, Muilenberg ML, Ziska LH. Elevated Atmospheric Carbon Dioxide Concentrations Amplify *Alternaria alternata* Sporulation and Total Antigen Production. *Environ Health Perspect*. 2010 Sep;118(9):1223.
70. Sanchez H, Bush RK. A review of *Alternaria alternata* sensitivity. *Rev Iberoam Micol*. 2001 Jun;18(2):56–9.
71. Katotomichelakis M, Anastassakis K, Gouveris H, Tripsianis G, Paraskakis E, Maroudias N, et al. Clinical significance of *Alternaria alternata* sensitization in patients with allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2012 Mar;33(2):232–8.

72. Forkel S, Beutner C, Schröder SS, Bader O, Gupta S, Fuchs T, et al. Sensitization against Fungi in Patients with Airway Allergies over 20 Years in Germany. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(6):515–23.
73. Lehmann S, Sprünken A, Wagner N, Tenbrock K, Ott H. Clinical relevance of IgE-mediated sensitization against the mould *Alternaria alternata* in children with asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017 Jan 1;11(1):30–9.
74. Arıkoğlu T, Batmaz SB, Kuyucu S. Allergen Sensitization Patterns in Atopic Children in Mersin Province of Turkey. *Asthma Allergy Immunology*. 2017 Dec 21;
75. Borna E, Nwaru BI, Bjerg A, Mincheva R, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Changes in the prevalence of asthma and respiratory symptoms in western Sweden between 2008 and 2016. *Allergy*. 2019 Sep;74(9):1703–15.
76. Kilic M, Ufuk Altintas D, Yilmaz M, Güneşer Kendirli S, Bingöl Karakoc G, Taskin E, et al. The effects of meteorological factors and *Alternaria* spore concentrations on children sensitised to *Alternaria*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010 May;38(3):122–8.
77. İmmünoloji AA, Şaşıhüseyinoğlu AŞ, Kont Özhan A, Serbes M, Duyuler GA, Bingöl G, et al. Çocukluk Yaş Grubunda Deri Testi ile Allerjen Duyarlılığının Dağılımı Distribution of Allergen sensitization in Childhood with the skin Test. *Asthma Allergy Immunol*. 2017;15:43–8.
78. Rid R, Önder K, MacDonald S, Lang R, Hawranek T, Ebner C, et al. *Alternaria alternata* TCTP, a novel cross-reactive ascomycete allergen. *Mol Immunol*. 2009 Oct;46(16):3476–87.
79. Hernández-Ramírez G, Pazos-Castro D, Gómez Torrijos E, Yuste Montalvo A, Romero-Sahagun A, González-Klein Z, et al. Group 1 allergens, transported by mold spores, induce asthma exacerbation in a mouse model. *Allergy*. 2020 Sep 28;75(9):2388–91.
80. Kobayashi T, Iijima K, Radhakrishnan S, Mehta V, Vassallo R, Lawrence CB, et al. Asthma-Related Environmental Fungus, *Alternaria*, Activates Dendritic

Cells and Produces Potent Th2 Adjuvant Activity. *The Journal of Immunology*. 2009 Feb 15;182(4):2502–10.

81. Garrett, Rayment, Hooper, Abramson, Hooper. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children. *Clinical & Experimental Allergy*. 1998 Apr;28(4):459–67.
82. Gómez-Casado C, Murua-García A, Garrido-Arandia M, González-Melendi P, Sánchez-Monge R, Barber D, et al. Alt a 1 from *Alternaria* interacts with PR5 thaumatin-like proteins. *FEBS Lett*. 2014 May 2;588(9):1501–8.
83. Basım E, Basım H, Abdulai M, Baki D, Öztürk N. Identification and characterization of *Alternaria alternata* causing leaf spot of olive tree (*Olea europaea*) in Turkey. *Crop Protection*. 2017 Feb;92:79–88.
84. Ziraat HÜ, Bahçe F, Bölümü B, Üniversitesi A, Myo K, Yazar S, et al. Türkiye’de Zeytin Yetiştiriciliğinin Durumu ve Ülkemizde Yapılan Bazı Seleksiyon ve Adaptasyon Çalışmaları. *JAgric Fac HRU*. 2011;15(2):19–25.
85. Smit LAM, Bouzigon E, Bousquet J, Le Moual N, Nadif R, Pin I, et al. Mold allergen sensitization in adult asthma according to integrin $\beta 3$ polymorphisms and Toll-like receptor 2/+596 genotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jul;128(1):185-191.e7.
86. Harmancı K. Sensitization to Aeroallergens in Preschool Children with Respiratory Problems in Ankara, Turkey. *Turkish Respiratory Journal*. 2006;7:10–4.
87. Bahri Elmas, Öner Özdemir. Sensitization Prevalence of Children with Allergic Rhinitis for Inhalant and Food Allergens in the Province of Sakarya, Turkey. *JAREM*. 2017;7:63–9.
88. Çeter T. Türkiye’de yapılan atmosferik fungus spor çalışmaları ve kullanılan yöntemler. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2009;7(1):3–10.
89. Zureik M. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*. 2002 Aug 24;325(7361):411–411.

90. Kale P, Rudramurthy SM, Panda NK, Das A, Chakrabarti A. The inflammatory response of eosinophil-related fungal rhinosinusitis varies with inciting fungi. *Med Mycol.* 2015 Jan 27;53(4):387–95.
91. Valladao AC, Frevert CW, Koch LK, Campbell DJ, Ziegler SF. STAT6 Regulates the Development of Eosinophilic versus Neutrophilic Asthma in Response to *Alternaria alternata*. *The Journal of Immunology.* 2016 Dec 15;197(12):4541–51.
92. Meteoroloji Genel Müdürlüğü Araştırma Dairesi Başkanlığı. 2018 Yılı İklim Değerlendirmesi. Ankara; 2018 Jan.
93. İklim ve Ziraî Meteoroloji Dairesi Başkanlığı Araştırma Dairesi Başkanlığı. 2021 Yılı İklim Değerlendirmesi. Ankara; 2022 Jan.
94. Feo Brito F, Alonso AM, Carnés J, Martín-Martín R, Fernández-Caldas E, Galindo PA, et al. Correlation between Alt a 1 levels and clinical symptoms in *Alternaria alternata*-monosensitized patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(3):154–9.