

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

BESİN ALLERJİLİ ÇOCUKLARDA ASTIM VE BRONŞ AŞIRI
DUYARLILIĞI SIKLIĞININ VE ASTIM İÇİN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Selin YAKARIŞIK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2012

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

BESİN ALLERJİLİ ÇOCUKLARDA ASTIM VE BRONŞ AŞIRI
DUYARLILIĞI SIKLIĞININ VE ASTIM İÇİN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Selin YAKARIŞIK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cansın SAÇKESEN

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan, bu tezin hazırlanmasında çok değerli katkı ve önerileri bulunan başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Cansın SAÇKESEN ve Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayfer TUNCER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülsev Kale'nin şahsında eğitimimde büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Bir yıl boyunca ilgi ve desteklerini gördüğüm Çocuk Allerji Bilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Bülent Şekerel, Prof. Dr. Ömer Kalaycı ve Yrd. Doç. Dr. Ö. Uysal Soyer'e,

Tez çalışmalarımın başlangıcından itibaren değerli katkıları ile bana yardımcı olan ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim Dr. Ümit Murat Şahiner, Dr. A. Betül Büyüktiryaki ve Dr. S. Tolga Yavuz'a,

Sayın Dr. Özlem Cavkaytar ve Dr. Ebru Arık başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, çocuk allerji bölümünün diğer tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: HEK 11/44

ÖZET

Yakarışık. S.; Besin Allerjili Çocuklarda Astım ve Bronş Aşırı Duyarlılığı Sıklığının ve Astım İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara. 2012. Besin allerjisi besinlere karşı immünolojik mekanizmalar ile oluşan istenmeyen reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Başlıca gastrointestinal, deri ve solunum sistemi bulguları ile kendini göstermektedir. Besin allerjisi olan çocuklarda diğer allerjik hastalıkların (atopik dermatit, astım, allerjik rinit) gelişme riskinin arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Besinlere bağlı asemptomatik havayolu hiperreaktivitesi veya semptomatik astım yanıtı gelişebilmesi ve özellikle besin allerjisine ikincil gelişen anafilaksilerde reaksiyonun şiddetinin astım ile ilgili olması, son yıllarda besin allerjisi ve solunum yolu bulgularına verilen önemi artırmıştır. Çalışmamızda besin allerjili çocuklarda astım geliştirme riski, astım şiddeti, aeroallerjen duyarlılığı ve allerjik rinit ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bölümümüzde Nisan 2000-Nisan 2012 tarihleri arasında besin allerjisi tanısı ile takip edilen ve uygun kriterleri taşıyan 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar besin allerjileri, doktor tanılı astım, atopik dermatit, allerjik rinit, anafilaksi yönünden değerlendirildi. Total ve spesifik IgE tayini, deri prik testi, eozinofil sayımı, solunum fonksiyon testleri ve provokasyon testleri yapıldı. Besin allerjili çocuklar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında ailede allerjik hastalık öyküsü, eozinofil sayısı, total IgE, FEV1%, FVC% ve MEF25-75 ölçümlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Besin allerjili çocuklarda astım varlığı ve aeroallerjen duyarlılıkları karşılaştırıldığında astımı olan çocuklarda perennial aeroallerjen (özellikle ev tozu akarı) duyarlılığının ve eozinofil sayısının daha yüksek olduğu görüldü. Besin allerjili çocuklarda allerjik olunan besin tipi ile astım arasında ilişki olmadığı, eozinofil sayısının >4.6 (OR:2.9, %95GA 1.28-6.71, $p=0.011$) ve perennial aeroallerjen duyarlılığının (OR:3.2, %95GA 1.13-9.11, $p=0.027$) astım riskini artırdığı belirlendi. Astıma allerjik rinit eşlik ettiğinde ise orta-ağır şiddette astım riskinin arttığı belirlendi (OR:6.68, %95GA:1.65-26.99, $p=0.008$). Allerjik rinitli çocuklarda ise daha yüksek sıklıkta polen duyarlılığı tespit edildi. Birden fazla sayıda besin allerjisi (multisensitizasyon) olmasının hem perennial, hem de polen tipinde aeroallerjen duyarlılık riskini artırdığı belirlendi (perennial için OR:2.73,

%95GA:1.11-6.73, $p=0.028$). Bu sonuçlar besin allerjisi ile başta astım olmak üzere diğer solunum yolu hastalıkları arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmekle birlikte özellikle yüksek eozinofil sayısı ve perennial aeroallerjen duyarlılığının besin allerjili çocuklarda astım gelişme riskini büyük ölçüde öngörebileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Aeroallerjen, astım, besin allerjisi, eozinofil, IgE, perennial duyarlılık, polen.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: HEK 11/44

ABSTRACT

Yakarışık. S.; Frequency of Asthma and Bronchial Hyperreactivity in Children with Food Allergy and Analysis of Its Risk Factors. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2012. The term food allergy is used to describe an adverse immune response to foods. The most frequently observed clinical manifestations of food allergies are gastrointestinal, cutaneous and respiratory system symptoms. It is well known that there is an increased risk of other allergic diseases (atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis) in children with food allergy. Development of asymptomatic airway response or symptomatic asthma related to foods and particularly because of severity of anaphylactic reactions in the presence of asthma, the importance of food allergy and respiratory tract symptoms has been increased in recent years. The purpose of this study is to assess the risk of asthma, severity of asthma, aeroallergen sensitization and allergic rhinitis with food allergy. Hundred and twelve children with food allergy who have been followed at the Department of Pediatric Allergy, Hacettepe University School of Medicine between April 2002 and April 2012 are the subjects of this study. Patients with food allergies were evaluated with allergy skin prick tests, food specific IgE, lung function tests and provocation tests for food allergy, physician diagnosed asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis and anaphylaxis. When the children with food allergy were compared with healthy children, history of allergic diseases in the family, eosinophil number, total IgE, FEV1%, FVC% and MEF25-75 measurements showed statistically significant difference. The perennial aeroallergen sensitization and eosinophil number were found to be higher in asthmatic than non-asthmatics in children with food allergy. There is not a significant association between type of food and asthma. Multivariate logistic regression analyses showed that eosinophil number >4.6 (OR:2.9, 95%CI:1.28-6.71, $p=0.011$) and perennial aeroallergen sensitization (OR:3.2, 95%CI:1.13-9.11, $p=0.027$) were significant risk factors for asthma in children with food allergy. When asthma and allergic rhinitis coexists, the risk for moderate-severe asthma was increased significantly (OR:6.68, 95%CI:1.65-26.99, $p=0.008$). Polen sensitization is found to be more frequent in children with allergic rhinitis. The presence of multisensitization (allergy to more than one type of food) was found to be a significant risk factor for both perennial aeroallergen and

polen sensitization (for perennial OR:2.73, 95%CI:1.11-6.73, p=0.028). The results of our study suggest that there is a strong relationship between food allergy and allergic respiratory diseases and moreover eosinophil number and perennial aeroallergen sensitization are significant risk factors for the development of asthma in children with food allergy.

Key words: Aeroallergen, asthma, food allergy, eosinophil, IgE, perennial sensitization, polen.

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research and Development Office. Proje Number: HEK 11/44

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İstenmeyen Besin Reaksiyonları.....	2
2.2. Besin Allerjisi.....	3
2.2.1. Çocuklarda Besin Allerjisi Sıklığı.....	3
2.3. İmmünopatogenez.....	4
2.3.1. Mukozal Bariyer.....	5
2.3.2. Oral Tolerans.....	5
2.4. İmmünolojik Mekanizmalar.....	6
2.4.1. IgE Aracılıklı.....	6
2.4.2. IgE Aracılıklı Olmayan.....	7
2.5. Besin Allerjisi ve Klinik.....	7
2.5.1. Besin Allerjileri ve Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	9
2.5.2. Besin Allerjileri ve Deri Bulguları.....	11
2.5.3. Besin Allerjileri ve Solunum Sistemi Bulguları.....	12
MATERYAL ve METOD.....	21
3.1. Çalışma Planı.....	21
3.2. Sağlıklı Kontroller.....	21
3.3. Çalışma Grubunun Belirlenmesi ve Yapılan Ölçümler.....	21
3.3.1. Deri Prik Testi.....	21
3.3.2. Total IgE, Spesifik IgE Düzeyleri ve Eozinofil Sayımı.....	22

Sayfa

3.3.3. Oral Provokasyon Testleri.....	22
3.3.4. Solunum Fonksiyon Testi.....	23
3.4. Besin Allerjisi Tanısı.....	24
3.5. Atopik Dermatit Tanısı.....	24
3.6. Allerjik Rinit Tanısı.....	24
3.7. Astım Tanısı ve Astım Şiddeti.....	24
3.8. Anafilaksi Tanısı.....	26
3.9. İstatistiksel Analiz.....	26
BULGULAR.....	28
4.1. Hastalar.....	28
4.2. Besin Allerjisine Neden Olan Besinler.....	31
4.3. Besin Allerjili Çocuklarda Spirometrik Ölçümler.....	32
4.3.1. Besin Allerjili Çocuklarda Bronş Provokasyon Testleri ve Bronş Aşırı Duyarlılığı.....	32
4.4. Doktor Tanılı Astımlı Çocuklar.....	32
4.5. Astımlı Çocuklarda Besin Allerjisi Sıklığı.....	33
4.6. Astımlı Çocuklarda Spirometrik Ölçümler.....	34
4.7. Astım Gelişimine Etki Eden Diğer Faktörler: Besin Allerjisinde Multisensitizasyon, Besin Allerjisinin Devam Etmesi-Tolerans Geliştirme, Eşlik Eden Diğer Allerjik Hastalıklar.....	35
4.8. Astım ve Aeroallerjen Duyarlılığı.....	36
4.9. Astım Şiddeti ve Spirometrik Ölçümler.....	37
4.10. Astım Şiddeti ve Aeroallerjen Duyarlılığı.....	38
4.11. Allerjik Rinitli Hastalar.....	39
4.12. Allerjik Rinitli Çocuklarda Besin Allerjisi Sıklığı.....	40
4.13. Allerjik Rinit Varlığı ve Spirometrik Ölçümler.....	41
4.14. Allerjik Rinit Varlığı ve Aeroallerjen Duyarlılığı.....	42
4.15. Allerjik Rinit Varlığı ve Astım Şiddeti.....	42
4.16. Astım ve Allerjik Rinit İlişkisi.....	43
4.17. İzole Aeroallerjen Duyarlılığı.....	46

Sayfa

4.18. Besin Allerjisine Neden Olan Besinler ile Aeroallerjen Duyarlılığı İlişkisi.....	47
4.19. Besin Allerjili Çocuklarda Astım İçin Risk Analizi.....	47
4.20. Besin Allerjili Çocuklarda Aeroallerjen Duyarlılığı İçin Risk Analizi.....	48
TARTIŞMA.....	50
SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARIA	Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma
ÇKPKBP	Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi
EFC	Erken faz cevap
FcεRI	Fragment constant epsilon receptor I
FEV1	Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi
FVC	Zorlu vital kapasite
GALT	Gut-associated lymphoid tissue
GFC	Geç faz cevap
GINA	Global Initiative for Asthma
HLA	Human leucocyte antigen (insan lökosit antijeni)
IL	İnterlökin
Ig	İmmünoglobulin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
MEF (%)	Maksimal ekspiryumun (%)’sindeki akım hızı
MHK	Majör histokompatibilite kompleksi
PC20	FEV1 değerinde %20 düşmeye neden olan provokolin dozu
PEF	Ekspiryum zirve akım hızı
SFT	Solunum fonksiyon testi
s-IgA	Sekretuar-IgA
TGF-β	Transforming growth factor-β
Th	T helper (yardımcı)
TKPKBP	Tek kör plasebo kontrollü besin provokasyonu
Tr	T regülatör
WHO	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.5.1. Besin kaynaklı allerjik reaksiyonlarda görülen semptomlar.....	8
Tablo 3.1. İn hale kortikosteroid dozu.....	25
Tablo 4.1. Besin allerjili çocuklar ve sağlıklı kontrol grubunun karakteristik özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Çalışmaya katılan tüm besin allerjili çocuklarda besin allerjisi dağılımı.....	31
Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm besin allerjili çocukların solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri.....	32
Tablo 4.4. Astım varlığına göre karakteristik özellikler.....	33
Tablo 4.5. Astım varlığı ve besin allerjisi ilişkisi.....	34
Tablo 4.6. Astım varlığı ve solunum fonksiyon testi parametreleri.....	35
Tablo 4.7. Astım varlığı ile besin allerjisi devamlılığı, atopik dermatit, anafilaksi ve allerjik rinit varlığı karşılaştırması.....	36
Tablo 4.8. Astım ve aeroallerjen duyarlılığı.....	37
Tablo 4.9. Astım şiddeti ile spirometrik ölçümler, VKİ ve reversibilite değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.10. Astım şiddeti ve aeroallerjen duyarlılığı.....	39
Tablo 4.11. Allerjik rinit (AR) varlığına göre karakteristik özellikler.....	40
Tablo 4.12. Allerjik rinitli çocuklarda besin allerjisi sıklığı.....	41
Tablo 4.13. Allerjik rinit varlığı ve spirometrik ölçümler.....	41
Tablo 4.14. Allerjik rinit varlığı ve aeroallerjen duyarlılığı.....	42
Tablo 4.15. Astım şiddeti ve allerjik rinit ilişkisi.....	43
Tablo 4.16.1. Astım ve allerjik rinit ilişkisi.....	44
Tablo 4.16.2. Astım ve allerjik rinit varlığına göre spirometrik ölçümler ve reversibilite artış miktarları.....	45

Tablo	Sayfa
Tablo 4.17. Tüm grup içinde astım için lojistik regresyon analizi.....	48
Tablo 4.18. Tüm grup içinde aeroallerjen için lojistik regresyon analizi.....	49

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. İstenmeyen besin reaksiyonları.....	2
Şekil 2.2. Besin allerjisi sıklığı (A) ve yaşa göre besin allerjisi dağılımı (B).....	4
Şekil 4.1. Hastaların belirlenmesi ve dağılımı.....	29
Şekil 4.2. Besin allerjisi grupları ve aeroallerjen ilişkisi.....	47

GİRİŞ VE AMAÇ

Besin allerjisi besinlere karşı gelişen istenmeyen immün yanıt olarak tanımlanmıştır [1]. IgE ilişkili ve IgE ilişkili olmayan (hücrel) mekanizmalar ile oluşan allerjik reaksiyonlar deri, gastrointestinal sistem ve solunum yolları başta olmak üzere çok çeşitli semptom ve hastalıklarla seyredebilir [2]. Ürtiker, anjiyoödem, oral allerji sendromu, allerjik rinit, astım, anafilaksi, egzersiz ile indüklenen besin ilişkili anafilaksi, atopik dermatit, eozinofilik gastroenteropatiler besin allerjilerinde görülebilen klinik durumlara örnek olarak gösterilebilir [2].

Son yıllarda astım prevalansının diğer allerjik durumlara (besin allerjisi, allerjik rinit ve egzema) paralel olarak arttığı gözlenmiştir [3-4]. Besin allerjisi ve atopik dermatitin bebeklik döneminde başlayıp okul çağı ve genç erişkin döneminde astım ve allerjik rinit ile seyredebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [5]. Ancak besin allerjili çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım gelişimine neden olan mekanizmalar bilinmemektedir. Allerjik rinit ve astımın aslında bağışıklık sistemindeki disregülasyondan kaynaklandığı ve egzema ile besin allerjisinin de aynı hastalık çerçevesinde olup farklı hedef organ tutulumları olduğu şeklinde görüşler mevcuttur [6-7]. Atopik yürüyüş adı da verilen gözleme dayalı bu görüşte atopinin klinik yansımasının egzema ve besinlere duyarlılık şeklinde başladığı ve aeroallerjen duyarlılığının kazanılması ile allerjik rinit ve astım kliniğinin tabloya eklendiği ileri sürülmektedir [8].

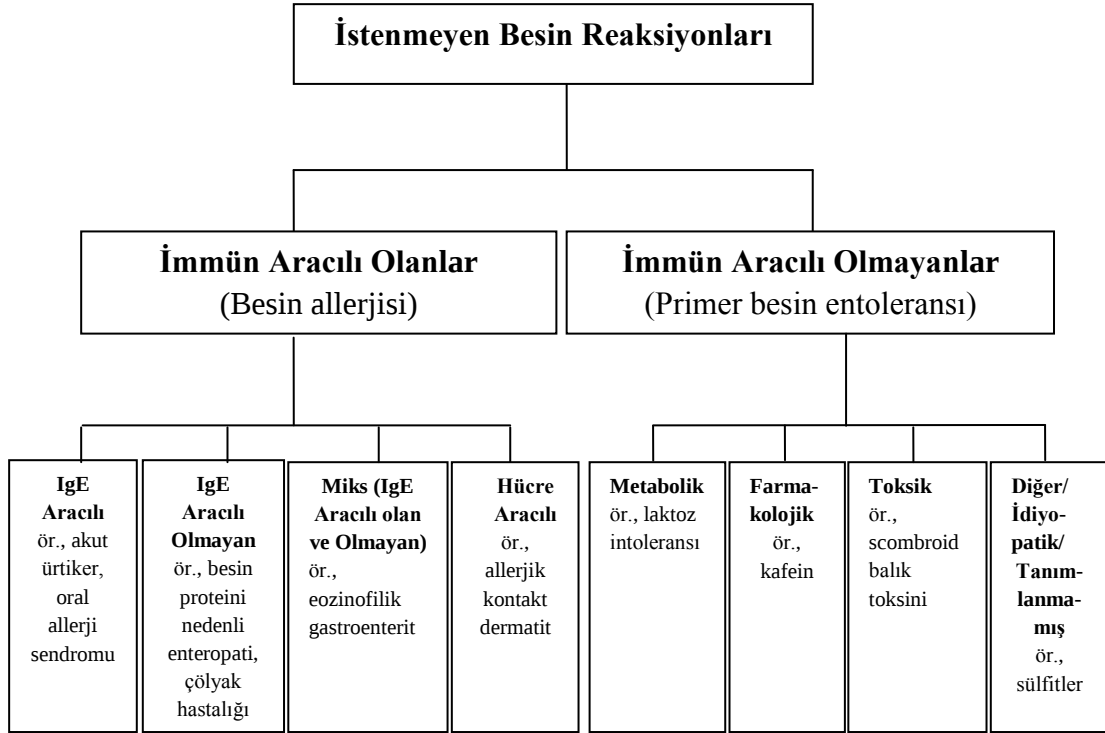
Besin allerjisi ve astım birlikteliğinin, besin kökenli allerjik reaksiyonlar (anafilaksi) hatta buna bağlı fatal sonuçlar ve hastaneye yatış gerektirebilecek ciddi astım atağı ve acil başvurusu için güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle besin allerjisi olan hastalarda eşlik eden astım varlığını araştırmak büyük öneme sahiptir.

Çalışmamızda Hacettepe Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda besin allerjisi tanısı ile izlenen çocuklarda astım ve bronşial hiperreaktivite sıklığı ve astım geliştirme riski, astım şiddeti, aeroallerjen duyarlılığı ve allerjik rinit ilişkisi ile eşlik eden diğer allerjik hastalıkların incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. İstenmeyen Besin Reaksiyonları

İstenmeyen besin reaksiyonları oldukça genel bir terim olup besin tüketimi sonucunda ortaya çıkan her türlü anormal yanıtı verilen isimdir [9-13]. Toplumda %20 oranında bazı besinlerin tüketiminden sonra istenmeyen reaksiyonların görüldüğü kaydedilmiştir [14-15]. Bu reaksiyonlar oluşum mekanizmasına göre immünolojik veya non-immünolojik olarak ikiye ayrılmaktadır (Şekil 1.1). İmmün aracılı olmayan mekanizmalarla oluşan istenmeyen besin reaksiyonları metabolik, farmakolojik, toksik veya tanımlanamayan mekanizmalarla oluşabilmektedir ve besin entoleransı adı verilmektedir [16].



Şekil 2.1. İstenmeyen besin reaksiyonları

Besin entoleransları klinik olarak besin allerjilerine benzer ve bu nedenle mutlaka ayırt edilmelidir [14, 17-20]. Besin entoleransı tekrarlayabilir ve sıklıkla doz bağımlıdır. Besin ilişkili istenmeyen reaksiyonların sıklıkla besin entoleransı olduğu

düşünülmektedir [15]. Besin allerjisi terimi ise immünolojik mekanizmalar aracılığı ile besinlere karşı oluşan istenmeyen reaksiyonlar için kullanılmaktadır [2].

2.2. Besin Allerjisi

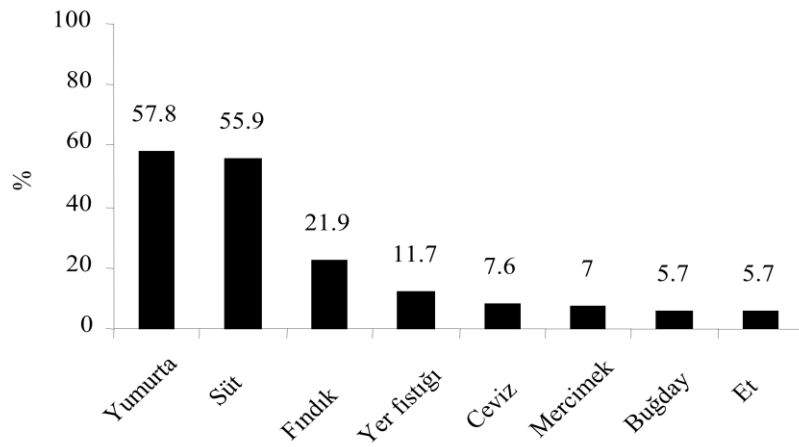
2.2.1. Çocuklarda Besin Allerjisi Sıklığı

Süt, yumurta, yer fıstığı ve deniz ürünleri allerjisinin incelendiği 51 çalışmaya ait bir meta-analizde bireyler tarafından rapor edilen allerji oranı %3-%35 arası değişmekteyken, oral besin provokasyon testi yapılan 6 çalışmada bu oran %1-%10.8 olarak bildirilmiştir [21]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 ile 2007 yılları arasında çocukluk çağı besin allerjisi sıklığını karşılaştıran bir çalışmada %18 oranında artış görülmüştür ve bu bilgiler ışığında günümüzde çocukların %3.9'unun besin allerjisinden etkilendiği tahmin edilmektedir [22]. Erişkinlerle kıyaslandığında besin allerjileri çocuklarda daha sık görülmektedir [23]. Çocukluk çağında en sık rastlanan besin allerjisi inek sütüdür. İnek sütü allerjisi sıklığı %2.5, yumurta %1.3, fıstık %0.8, buğday %0.4, soya %0.4, ceviz %0.2, balık %0.1 ve kabuklu deniz ürünleri allerjisi %0.1 olarak bildirilmiştir [24]. Pek çok ülkenin dahil olduğu prospektif bir çalışma sonucunda yenidoğanların %2.5 oranında hayatlarının ilk bir yılında inek sütü ile hipersensitivite reaksiyonları gösterdiği bildirilmiştir [25].

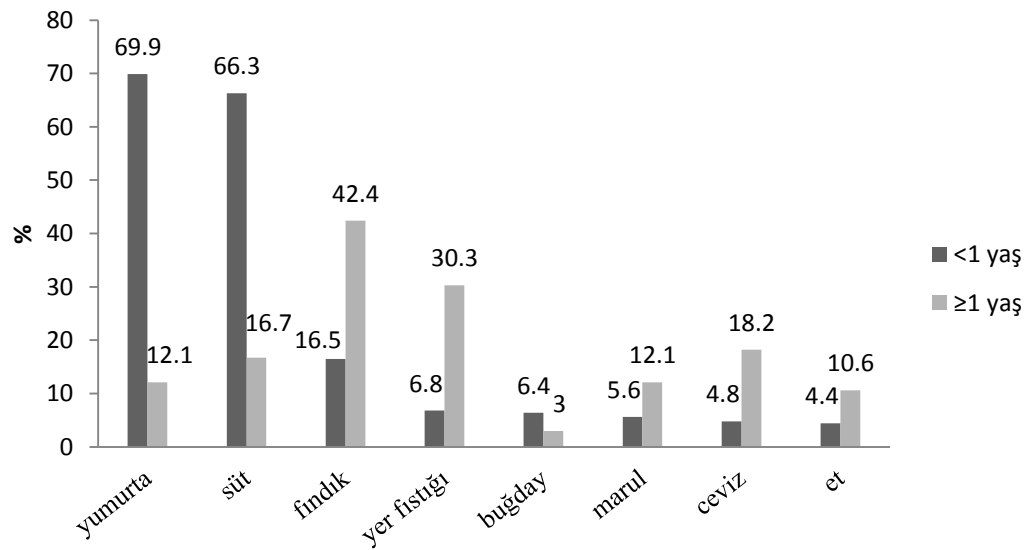
Türkiye'de 6 ile 9 yaş arası çocuklarda ailelerin rapor ettiği besin allerjisi sıklığı %5.7 iken çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testi ile doğrulanan besin allerjisi sıklığı %0.8 olarak bulunmuştur [26].

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında besin allerjisi tanısı konan çocuklarda en sık yumurta (%57.8) ve süt (%55.9) allerjisi, daha sonra sırasıyla fındık (%21.9), yer fıstığı (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7), buğday (%5.7) ve kırmızı et (%5.7) allerjisi saptanmıştır (Şekil 2.2, A) [27]. Besin allerjileri dağılımı 1 yaş altı ve 1 yaş üstü çocuklarda farklılık göstermiştir. Yine aynı çalışmada 1 yaş altı çocuklarda en sık yumurta ve süt allerjisi görülürken, 1 yaş üstü çocuklarda fındık ve yer fıstığı allerjileri daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (Şekil 2.2, B).

A.



B.



Şekil 2.2. Besin allerjisi sıklığı (A) ve yaşa göre besin allerjisi dağılımı (B)

2.3. İmmünopatogenez

Gastrointestinal sistem insan vücudunda en geniş yüzey alanına sahiptir ve tek sıralı silendirik epitel hücreleri ile döşenmiştir. Ana fonksiyonu sindirilmiş besinlerin emilerek hücre büyümesi ve enerji için kullanımını sağlamaktır. Ancak bunun için intestinal immün sistemin zararlı ve zararsız proteinleri ayırt edebilmesi

gerekmektedir [28]. İmmünolojik ve non-immünolojik mekanizmalar zararlı proteinlerin (bakteri, virüs, parazit, besin proteinleri) vücuda girişini mukozal bariyer sayesinde engellemektedir.

2.3.1. Mukozal Bariyer

Gastrointestinal mukozal bariyer fizyolojik ve immünolojik bariyer olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Fizyolojik bariyer; sindirilmiş antijenlerin gastrik asit ve pepsinler, pankreatik enzimler, intestinal enzimler ve intestinal epitelyal hücre lizozom aktivitesi ile sindirimi ve intestinal mukus (glikokaliks), intestinal mikrovillüs membran yapısı ve intestinal peristalsis yoluyla penetrasyonunun bloke edilmesi sonucu oluşmaktadır. İmmünolojik bariyer ise barsak lümeninde bulunan antijen spesifik sekretuar immünoglobulin (Ig) A, serumda bulunan antijen spesifik IgA ve IgG ile retiküloendotelyal sistem tarafından oluşturulmaktadır [29].

Çocuklarda henüz immatür durumdaki bazı fonksiyonlar nedeniyle bu bariyer görevini tam olarak yerine getirememektedir. Örneğin bazal asit düzeyleri yaşamın ilk aylarında düşüktür [30] ve barsak proteolitik aktivitesi ancak iki yaşta matür düzeye ulaşabilmektedir [31-32]. Bebeklerde henüz immatür olan mikrovillüs membranları antijenin bağlanmasını kolaylaştırarak mukozal epitelyal hücrelerden antijen geçişine sebep olabilmektedir. Ayrıca doğumda ekzokrin bezlerde IgA, IgM ve tükrük bezinde sekretuar-IgA (s-IgA) bulunmamaktadır ve yaşamın ilk aylarında da bu immünoglobulin seviyeleri düşüktür [33]. Süt çocuğunun barsaklarında düşük konsantrasyonlarda s-IgA bulunması ve çok miktarda proteinin emilerek dolaşıma geçmesi immatür '*gut-associated lymphoid tissue*' (GALT) uyarılımına neden olmaktadır. Yabancı besin antijenleri ile yaşamın erken döneminde karşılaşma besinlere karşı spesifik IgE üretimine yani duyarlılaşmaya neden olur [34].

2.3.2. Oral Tolerans

Mukozal immün sistemin gıdalarla alınan ve normal florada bulunan çok sayıdaki antijene karşı yanıtızsız kalmasına oral tolerans denir. Bu yanıtızsızlık oral yolla alınan antijenin yok edilmesi veya hücresel baskılanma ile oluşur.

Oral toleransın sağlanmasından sorumlu başlıca hücreler barsaklarda bulunan barsak epitel hücreleri, dendritik hücreler ve T regülatör (Tr) hücreler'dir [28, 35]. '*Transforming growth factor*' (TGF) - β sentezleyen CD4+ T yardımcı (helper-h) 3 hücreler, interlökin (IL) -10 sentezleyen CD4+ Tr1 hücreler, CD4+CD25+ Tr

hücreler, CD8+ süpresör T hücreler ve gamma delta T hücreler intestinal immüniteden sorumlu başlıca regülator T hücrelerdir [28].

Barsak epitel hücreleri barsak lümenine gelen allerjeni alarak major histokompatibilite kompleksi (MHK) klas II eşliğinde T hücrelerine sunarlar [28]. Lamina propria ve non-enflamatuvar Peyer plaklarında bulunan dendritik hücrelerden IL-10 ve IL-4 sentezlenmesi ortamda toleransın sağlanmasında rol oynar [28,36]. Ayrıca alınan antijenin özellikleri, dozu, antijenle maruziyet sıklığı toleransı etkileyen diğer faktörlerdir. Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna, düşük doz antijen ise süpresör etkiye sahip regülator T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar [28]. Ortamda TGF- β bulunduğu takdirde epitelin bariyer etkinliği güçlenmektedir.

2.4. İmmünolojik Mekanizmalar

2.4.1. IgE Aracılıklı

IgE aracılıklı besin allerjileri hızlı başlangıç gösteren, tipik olarak dakikalar ile ilk 2 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır [37]. Besin antijenlerine karşı spesifik IgE antikorlarının sentezi ve bu antikorların dokuda mast hücreleri ve periferik kanda bazofillere bağlanması ile besine karşı duyarlılık gelişmektedir [15]. Oral tolerans gelişimindeki problemler sebebiyle mukozal bariyerleri aşan besin allerjenleri mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli '*fragment constant epsilon receptor*' I (Fc ϵ RI) ve makrofaj, monosit, lenfosit ve trombosit üzerlerinde yer alan düşük afiniteli Fc ϵ RII (CD23) reseptörlerine bağlı duran IgE antikorlarına ulaştığında pek çok mediatör salınımına sebep olmaktadır. Salınan bu mediatörlerin sonucunda vazodilatasyon, düz kas kasılması, mukus sekresyonu meydana gelmektedir. Bu bulgular akut hipersensitivite sonucu gelişen bulgulardır. Aktive olmuş mast hücreleri ayrıca pek çok sitokin salınımından da sorumludur. Bu sitokinler IgE aracılıklı geç faz cevabında yer almaktadırlar. İlk 4-8 saat içinde primer olarak nötrofil ve eozinofiller o bölgede toplanmakta ve platelet aktive edici faktör, peroksidazlar, eozinofil majör bazik protein ve eozinofil katyonik protein gibi pek çok mediatör salınımına sebep olmaktadır. İlerleyen 24-48 saat içinde lenfosit ve monositler de tabloya eklenmekte ve daha kronik enflamatuvar bir süreç başlamaktadır [37].

IgE aracılıklı allerjik reaksiyonlar jeneralize (bilinç kaybı, hipotansiyon, şok, anafilaksi), kutanöz (flaşıng, akut kontakt ürtiker, ürtiker, anjiyoödem), oral ve gastrointestinal (oral allerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi, dil ve dudakta şişme, ağız içinde kaşıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal), üst ve alt solunum sistemi ile ilgili (nazal konjesyon, rinore, burun kaşıntısı, faringeal ödem, besin ilişkili egzersizle indüklenen anafilaksi, dispne, vizing) ve oküler (gözlerde kaşıntı ve sulanma) olabilmektedir [14,38].

2.4.2. IgE Aracılıklı Olmayan

Tip 2 antijen-antikor aracılıklı sitotoksik hipersensitivite reaksiyonları ile spesifik antikorların yüzey doku antijenlerine veya haptene bağlanması sonucu kompleman sisteminin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Kompleman aktivasyonu ile ortama salınan mediatörler doku harabiyetine neden olmaktadır. Ancak tip 2 hipersensitivite reaksiyonlarının besin allerjisine yol açabildiğini gösteren çok az kanıt vardır [39]. Tip 3 antijen-antikor kompleks aracılıklı hipersensitivite reaksiyonları yakınması olan ve yüksek serum besin antijen-antikor kompleksleri görülen hastalarda düşünülmüştür. Ancak besin antijen-antikor kompleksleri düzeyi arasında normal bireyler ile şüpheli besin allerjisi olan bireyler arasında fark bulunamamıştır [40]. Şüpheli besinin tüketiminden birkaç saat sonra oluşan klinik semptomlar ise Tip 4 hücre aracılıklı hipersensitivite reaksiyonları ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonlarda T hücre aracılı doku hasarı ya CD4+ T hücre aracılıklı gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkisi ya da konak hücrelerin CD8+ sitolitik T lenfositleri tarafından parçalanması ile oluşmaktadır. Ortama salınan sitokinler ve fagositer sistemin de aktivasyonu sonucunda doku hasarı oluşmaktadır.

2.5. Besin Allerjisi ve Klinik

Klinik ve tanısal anlamda besin allerjilerini tutulan hedef organ-sistem ve immünolojik mekanizmalara göre ayırmak daha doğru olacaktır. Besin allerjileri ve klinik semptomlar Tablo 2.5.1’da özetlenmiştir.

Tablo 2.5.1. Besin kaynaklı allerjik reaksiyonlarda görülen semptomlar

Hedef organ	Erken semptomlar	Geç semptomlar
Deri	Eritem Kaşıntı Ürtiker Morbiliiform döküntü Anjioödem	Eritem Flaşing Kaşıntı Morbiliiform döküntü Anjioödem Egzematöz döküntü
Göz	Kaşıntı Konjuktival eritem Sulanma Periorbital ödem	Kaşıntı Konjuktival eritem Sulanma Periorbital ödem
Üst solunum yolu	Nazal konjesyon Kaşıntı Rinore Hapşırma Laringeal ödem Ses kısıklığı Kuru öksürük	
Alt solunum yolu	Öksürük Göğüs ağrısı Hırıltı İnterkostal çekilme Akseuar kas kullanımı	
Gastrointestinal (ağız)	Dudak, dil ya da damakta anjioödem Oral kaşıntı Dilde şişme	
Gastrointestinal (alt)	Bulantı Kolik karın ağrısı Reflü Kusma İshal	Bulantı Karın ağrısı Reflü Kusma İshal Hematokezya
Kardiovasküler	Taşikardi (nadiren anafilakside bradikardi) Hipotansiyon Baş dönmesi Baygınlık Bilinç kaybı	
Diğer	Uterus kontraksiyonu Fenalık hissi	

2.5.1. Besin Allerjileri ve Gastrointestinal Sistem Bulguları

Besin allerjenleri ile ilk karşılaşılınan yer gastrointestinal sistem olması nedeniyle besinlere bağılı istenmeyen reaksiyonların en sık oluştuğu yer gastrointestinal sistemdir. Semptomlar başlangıç süresi, şiddeti ve devamlılık açısından farklı olsalar da klinik olarak birbirine benzemektedir. IgE aracılıklı, IgE aracılıklı olmayan veya hücresele, miks mekanizmalarla bu reaksiyonlar oluşabilir.

i. IgE Aracılıklı Hipersensitivite Reaksiyonları

a. Akut Gastrointestinal Hipersensitivite

IgE aracılıklı gelişen akut gastrointestinal hipersensitivite, sorumlu besinlerin tüketilmesinden sonra dakikalar veya ilk iki saat içinde ortaya çıkmaktadır. Deri ve akciğer semptomlarının da eşlik edebileceği gibi semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı, kolik ve/veya ishal olarak kendini göstermektedir [41]. Besin allerjisi olan atopik dermatitli çocuklarda tekrarlayan besin alımının gastrointestinal sistemdeki mast hücrelerinde kısmi desensitizasyona neden olarak iştah kaybı, kilo alımında azalma ve aralıklı karın ağrısı gibi subklinik reaksiyonları oluşturduğu düşünülmektedir [42].

b. Oral Allerji Sendromu

Oral allerji sendromu veya polen-besin allerji sendromu bir kontakt allerji formudur ve polen allerjili erişkinlerin %40'ında görülebilmektedir [43]. Semptomlar polen allerjeni ile benzerlik gösteren meyve ve sebze antijenlerinin alımından sonra ortaya çıkmakta ve kısa sürede kaybolmaktadır [44-45]. Çoğunlukla orofarinkste lokal IgE aracılıklı mast hücre aktivasyonuna bağılı olarak kısa sürede dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı, yanma ve anjiyoödemle sebep olmakla birlikte nadiren kulak kaşıntısı, boğaz ağrısı ve boğazda şişlik görülebilmektedir [44-45]. Bu yiyecekler pişmiş olarak tüketildiğinde semptomların daha az sıklıkta oluştuğu gözlenmiştir.

ii. IgE Aracılıklı Olmayan Hipersensitivite Reaksiyonları

a. Besin Proteinine Bağılı Enteropati

Çoğunlukla yaşamın ilk aylarında görülmekte ve inatçı kusmalar, irritabilite ve ishal şeklinde kliniğe yansımaktadır [46]. Kusma genelde beslenmeyi takiben 1-4 saat içinde olmakta ve tekrarlayan maruziyetler sonrasında tabloya kanlı ishal, abdominal distansiyon ve büyüme geriliği eklenmektedir. Semptomlar çoğunlukla

inek sütü ve soyalı formülalarla tetiklenebileceği gibi nadiren anne sütünden geçen proteinler de tabloyu şiddetlendirebilir [47-48].

b. Enterokolit Sendromu

Besin proteinine bağlı enteropati sendromuna benzer bir tabloya yol açan ancak daha büyük çocuklarda görülen bir hipersensitivite reaksiyonudur. Olguların %15'inde sorumlu besinin tüketiminden sonra hipotansiyon görülebilmektedir. Çoğunlukla yumurta, buğday, pirinç, yulaf, fıstık, fındık, tavuk, hindi ve balık duyarlılığı neden olabilmektedir [48].

c. Çölyak Hastalığı

Barsaklarda villus kaybı ve kript hiperplazisinin sebep olduğu malabzorbsiyon, kronik ishal, steatore, abdominal distansiyon, gaz, kilo kaybı ve büyüme geriliği ile karakterize, gliadin proteinine karşı duyarlılık ile giden bir tablodur. Gliadin, glutenin alkolde eriyen parçasıdır. Buğday, yulaf, çavdar ve arpa gibi tahıllarda bulunmakta ve HLA-DQ 2 (ve DQ8) haplotipiyle ilişkili bulunan çölyak hastalarının %90'ında gliadin aldıklarında anti-gliadin ve anti-endomisyum antikorları sentezlenmektedir. Ayrıca çölyak hastalarında oral ülserler ve gastrointestinal sistem dışı bulgular da görülebilmektedir [49].

iii. Miks:IgE Aracılıklı Olan, IgE Aracılıklı Olmayan

Allerjik eozinofilik özefajit, gastrit veya gastroenterit; özefagus, mide ve/veya barsak duvarlarında eozinofil infiltrasyonu, bazal zon hiperplazisi, papillalarda uzama ile karakterizedir. Hastaların %50'sinde periferik eozinofili vardır ve tabloya vaskülit bulguları eşlik etmemektedir [50,51].

a. Allerjik Eozinofilik Özefajit

Çoğunlukla çocuklarda ve adolesanlarda görülen, kronik gastroözefagial reflü, aralıklı kusma, besin reddetme, karın ağrısı, disfaji, irritabilite, uyku bozuklukları ve reflü tedavisine yanıtsızlık nedeniyle doktora başvuru nedeni olan besin reaksiyonlarıdır [51]. Tanısı gastrointestinal sistem biyopsi örneklerinde eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi ile konulmakta [52], sorumlu besinlerin diyetten çıkartılmasıyla 8 hafta içinde klinik semptomlar, 12 hafta içinde de barsak histolojisi düzeltilmektedir [53].

b. Allerjik Eozinofilik Gastroenterit

Her yaşıta görülebilen, klinik olarak özefajit ve gastrit ile benzerlik gösteren ve en belirgin özelliği kilo kaybı ve büyüme geriliği olan besin duyarlılığıdır [54].

2.5.2. Besin Allerjileri ve Deri Bulguları

Besin allerjilerinde gastrointestinal sistemden sonra ikinci sıklıkta tutulan organ deridir. Duyarlı olunan besin alımı deri bulgularının çıkmasına veya var olan bulguların şiddetlenmesine sebep olmaktadır.

i. IgE Aracılıklı Hipersensitivite Reaksiyonları

Ürtiker ve anjiyoödem en sık görülen kutanöz besin allerji reaksiyonları arasındadır ancak gerçek prevalansı bilinmemektedir. Sorumlu besinin tüketilmesinden dakikalar sonra semptomlar başlamaktadır. Çocuklarda bu reaksiyonlara en sık sebep olan besinler; yumurta, süt, fıstık ve fındıktır [55]. Genellikle deride kaşıntı, döküntü ve şişlik şeklinde semptom vermekte olup nadir olarak semptomların 6 haftadan uzun sürmesi sonucunda kronik ürtiker ve anjiyoödem görülebilmektedir.

ii. IgE Aracılıklı Olmayan Hipersensitivite Reaksiyonları

Ekstensör yüzler ve gluteal bölgede simetrik dağılım gösteren, çok kaşıntılı papüloveziküler lezyonlar ile karakterize ve gluten sensitif enteropati ile ilişkili bir diğer deri hastalığı dermatitis herpetiformistır [56]. Biyopsi örneklerinde dermal-epidermal bileşkede granüler (veya lineer) IgA depolanması karakteristiktir. Diyetten glutenin çıkartılmasıyla semptomlarda gerileme gözlenmektedir [14].

iii. Miks:IgE Aracılıklı Olan, IgE Aracılıklı Olmayan

Atopik dermatit genellikle bebeklik döneminde başlamaktadır. Tipik dağılımı, yoğun kaşıntılı, kronik ve tekrarlayıcı olması karakteristik özelliklerindendir [57-59]. Ayrıca astım ve allerjik rinit ile ilişkili bir egzema formudur [60]. Atopik dermatit ile besin allerjisi arasında güçlü bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Orta ve ağır atopik dermatitli bebek ve küçük çocukların %40'ında besin allerjisi görülürken, besin allerjisi olan çocukların %27'sinde egzema ve deri allerjisi saptanmıştır [58-59,61]. Şüpheli besinin tekrarlayan alımı sonucu alevlenmelerin olması, diyetten eliminasyonu ile semptomların düzelmesi bu ilişkinin karakteristik özelliklerindendir [58-59,61-62]. Atopik dermatit olgularında besin ilişkili alevlenmeler hem IgE aracılıklı hem de IgE aracılıklı olmadan oluşmaktadır.

2.5.3. Besin Allerjisi ve Solunum Sistemi Bulguları

Besin sensitizasyonu genel olarak gastrointestinal sistemde besinlerin sindirimi ile başlasa da bazı hastalarda ilk maruziyet inhalasyon yolu ile olmaktadır. Aeroallerjenlerle özellikle de polenlerle ilk karşılaşma sonrasında duyarlılık kazanılmakta ve bu aeroallerjenlerle çapraz reaksiyon gösteren besinlerin tüketimi sonucunda klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Besin duyarlılıkları solunum yolu semptomları nazal konjesyon, rinore, horlama, burun ve boğaz kaşıntısı, öksürük ve vizing olarak kliniğe yansımaktadır [41]. Besin allerjisine bağlı astım ve rinit bildirilmiştir ancak nadiren izole semptom olarak görülmektedir [11]. Çoğunlukla gastrointestinal sistem ve deri bulgularına eşlik etmektedirler. Besinlere bağlı asemptomatik havayolu hiperreaktivitesi veya semptomatik astım yanıtı gelişebilmektedir. Besinlere bağlı görülen anafilaksilerde çoğunlukla reaksiyonun şiddetini havayollarındaki darlığın derecesi belirlemektedir. Bu nedenle son zamanlarda besin allerjisi ile ilişkili solunumsal bulgulara verilen önem artmıştır [63].

Besin allerjisi ve solunum yolu semptomları ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiştir. Besin allerjisi ve besin ilişkili astım konusunda toplumsal farkındalığın artması sonucu, öykü ve anket temelli çalışmalarda prevalans ile gerçek prevalans birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Besin provokasyon testi gibi objektif testlerin yer aldığı araştırmalarda gerçek prevalansın daha düşük olduğu gösterilmiştir [10,12,14,64].

Astımlı çocuk ve erişkinlerde besin allerjisinin rolü ve solunum yolu bulgularına bakıldığında insidansın %2-%8 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [65-66]. Ailesinde atopi öyküsü olan ve erken bebeklikte besin duyarlılığı olan çocuklar allerjik solunum yolu hastalıkları açısından daha yüksek risk taşımakta ve özel önlemlerin alınması gerekebilmektedir [67].

Yumurta allerjili çocuklarda allerjik solunum yolu hastalıklarını araştıran bir çalışmada özellikle egzema ve yumurta allerjisi birlikteliği durumunda erken bebeklikte solunum yolu allerjileri riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir [68].

Amerika'da yapılan bir çalışmada besin duyarlılığı ile aeroallerjenler arasındaki ilişki gösterilmiş ve çok sayıda aeroallerjen duyarlılığı ile soya, buğday ve yer fıstığı duyarlılığı arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Aynı çalışmada besin

allerjisi olan çocukların astım sebebiyle hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca birden çok besin allerjisi olan çocuklarda astım morbiditesinin tek besin allerjisi olanlara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir [63].

i. IgE Aracılıklı Hipersensitivite Reaksionları

a. Allerjik Rinit

Rinit nazal kaviteyi döşeyen epitelin enflamasyonu sonucu burun akıntısı, hapşırma ve/veya burun tıkanıklığı ile karakterizedir. Göz, kulak ve boğaz ile ilgili semptomlar da sıklıkla tabloya eşlik edebilmektedir [69]. Rinit tanısı koyabilmek için bu semptomların en az iki tanesinin bulunması ve bir gün içinde bir saatten fazla ve en az iki takip eden gün içinde ortaya çıkması gerekmektedir [70]. Enfeksiyöz rinitler dışında en sık allerjik rinitler görülmektedir. Allerjik rinit allerjene maruz kalınan ve semptomların ortaya çıktığı varsayılan zaman periyodu göz önüne alınarak mevsimsel ve perennial (yıl boyu) olarak ikiye ayrılmıştır. En sık tetikleyen ajanlar aeroallerjenler olup, mevsimsel allerjik rinit için polenler, perennial allerjik rinit için ev tozu akarları, hamamböceği, küf ve evcil hayvanlar en sık belirlenen aeroallerjenlerdir [71].

Son yıllarda semptomların şiddeti ve sıklığına göre yeni bir sınıflama tercih edilmektedir [70]. Semptomların ciddiyetine göre hafif ve orta-ağır, süresine göre intermitan (aralıklı) ve persistan (sürekli) olarak belirlenmiştir. Hafif rinitte semptomlar uyku düzeninde bozukluğa veya günlük sosyal, okul, iş ortamındaki aktivitelerde kısıtlamaya neden olmazken, orta-ağır rinitlerde uyku düzeninde bozukluk, okul, iş ve sosyal aktivitelerden birinde veya daha fazlasında kısıtlamaya neden olmaktadır. İntermitant allerjik rinitte semptomlar haftada 4 günden az veya birbirini takip eden 4 haftadan kısa süreyle ortaya çıkarken, persistan allerjik rinitte 1 haftada 4 günden uzun ya da birbirini takip eden 4 haftadan uzun süreyle ortaya çıkmaktadır [72].

Epidemiyoloji

Allerjik rinit dünya nüfusunun %10-40'ını etkileyen ve prevalansı giderek artmakta olan bir üst solunum yolu hastalığıdır. Dünyada 500 milyondan fazla kişide allerjik rinit görüldüğü tahmin edilmektedir. Birçok ülkede allerjik rinit ve diğer allerjik hastalıkların sıklığının araştırıldığı, 1996 ve 1997 yılları arasında yapılan

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) faz I çalışmasında sıklık 6-7 yaş grubunda %0.8-%14.9, 13-14 yaş grubunda ise %1.4-%39.7 arasında bulunmuştur [70].

Türkiye’de 2010 yılında yapılan ve farklı bölgelerden 6963 okul çağı çocuğunun incelendiği bir çalışmada allerjik rinit prevalansı %23.5 olarak saptanmıştır [73]. ISAAC faz II çalışmaları kapsamında 2006 yılında Ankara’da 9-11 yaş arasında 2774 hastada ISAAC anketleri kullanılarak rinit ve allerjik rinit prevalansı çalışılmıştır. Rinit prevalansı %30.6 iken, atopik çocuklarda allerjik rinit prevalansı %30 olarak bulunmuştur [74]. Faz I çalışmalarının bir tekrarı gibi olan ISAAC faz III çalışmasında ise doktor tanılı allerjik rinit tanısı %7.9 sıklıkta bulunmuştur [75].

Patogeneze

Allerjik rinit iki fazlı bir allerjik reaksiyon ile karakterizedir. İlk duyarlanma allerjene maruziyet sonucu immün yanıtın uyarılması ve IgE sentezidir. Tekrarlayan karşılaşmalar bir sonraki faz olan hastalık oluşumuna neden olur [76].

Atopik bir bireyin allerjen ile teması spesifik IgE üretilmesine neden olur. Temasın tekrar etmesi durumunda ise, erken faz ve geç faz olarak iki fazı bulunan allerjik cevaplar ortaya çıkar (EFC ve GFC). Mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan IgE moleküllerinin allerjen tarafından birbiri ile birleştirilmesi EFC’i başlatır. Bu fazda mast hücrelerinde hızlı bir degranülasyonun yanında artmış histamin, prostaglandin ve lökotrienler gibi enflamatuar sitokin üretimi ve salgılanması da görülür. Allerjen ile cevaptan 4-8 saat sonra GFC başlar. Bu aşamada, nazal mukoza enflamatuar hücreler tarafından infiltre edilir. Eozinofiller tarafından proenflamatuar sitokinlerin yanında interlökin-3 (IL-3), IL-5 ve IL-13 de salınır. Tekrarlayan intranasal allerjen maruziyeti zamanla eşik düzeyin düşmesine de neden olur. Allerjen temasının devam ettiği süre boyunca, submukozal ve epitelyal mast hücre varlığı giderek artar. Bir zamanlar, bu hücre grubunun sadece EFC’de rol aldığı düşünülse de, güncel bilgiler kronik allerjik hastalıkların gelişmesinde de önemli rol oynadıklarını göstermektedir. Bunların yanında, lenfatik organlarda ve hedef dokulardaki immün regülasyon mekanizmaları da allerjik hastalıkların kontrolünde rol oynamaktadır [77].

Klinik

Burun akıntısı, hapşıırma, burun tıkanıklığı ve burun kaşıntısı allerjik rinitin tipik semptomlarıdır. Göz bulguları da sıklıkla eşlik etmektedir. Allerjik rinitli çocuklarda bazı karakteristik belirtiler mevcuttur [79]. ‘Allerjik shiner’ da denilen alt göz kapaklarında renk değışikliğı, kaşıımaya ikincil burun üzerinde yatay bir çizgi oluşması ve burnun yukarıya doğru kaşınması ile oluşan ‘allerjik selam’ başlıca klinik belirtilerindendir. Fizik muayenede nazal mukoza soluk ve ödemli görünümündedir. Burun akıntısı şeffaf ve suludur. Koku alamama, kronik öksürük, uyku bozukluğu, horlama, günlük aktivitelerde kısıtlanma ve okul-iş hayatında aksama hikayede sorgulanması gereken şikayetlerdir [79]. Ağız solunumu veya nazone konuşma tek başına semptom olarak görülebilmektedir. Mevsimsel allerjik rinit daha çok burun akıntısı ile karakterize iken yıl boyu süren allerjik rinitte burun tıkanıklığı daha ön plandadır [78]. Astım, konjonktivit, otitis media, farenjit, egzema, lenfoid hiperplazi, konuşma bozukluğu, dişlerde maloklüzyon, gelişme geriliğı, obstrüktif uyku apnesi allerjik riniti olan hastalarda eşlik edebilecek diğır hastalıklar arasındadır [79].

Allerjik Rinit ve Besin Allerjisi

Konjonktival ve nazal semptomlar sistemik besin allerjisi reaksiyonlarının bir parçasıdır. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi yapılan geniş bir hasta grubunun dahil edildiğı bir çalışmada tüm solunum sistemi reaksiyonlarının %70’inin akut rinit bulguları olduğı gösterilmiştir [80]. Ancak bu bulgular genellikle diğır sistemik bulgular ile birliktelik göstermektedir. Besinlere karşı gelişen izole rinokonjonktivit nadir görülmektedir [11, 80]. Benzer olarak astımlı hastaların küçük bir bölümünde besin allerjisi ile tetiklenen semptomlar görülebilmektedir. İstenmeyen besin reaksiyonları olan 480 hastanın dahil edildiğı bir çalışmada hastalara çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri yapılmış ve hastaların %39’unda (185 hasta) reaksiyonların bir parçası olarak respiratuar ve oküler semptomlar (perioküler eritem ve kaşıntı, gözlerde sulanma, nazal konjesyon, burun kaşıntısı, rinore, öksürük, ses değışiklikleri, vizing) gözlenmiştir [11].

b. Akut Bronkospazm

Besin allerjisi ve atopik dermatitli hastalarda besin provokasyon testleri sırasında solunum yolu ile ilgili semptomlar olmamasına rağmen ilgili besinin

diyetten eliminasyonu ile hastaların astımının iyileştiği gözlenmiştir. Bu nedenle respiratuar semptomlar olmasa bile besin allerjili hastalarda bronşial hiperreaktivite olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır [80-81].

Besin allerjisi olan ancak solunum sistemi bulguları olmayan hastalarda diğer mukozal dokularda da enflamasyonun artması sonucu hastalarda akut gelişen öksürük, vizing ve dispne ciddi anafilaksi reaksiyonları için bir risk faktörü olabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların bronşiyal enflamasyon açısından yakın takibi gerekmektedir [81].

ii. IgE Aracılıklı Olmayan Hipersensitivite Reaksiyonları

a. Pulmoner Hemosiderozis (Heiner's Sendromu)

Pulmoner infiltratlar, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve büyüme geriliği ile karakterize, tekrarlayan pnömomi atakları ile seyreden ve ilk kez Heiner tarafından tariflenen nadir görülen bir sendromdur [82]. Akciğer biyopsi preparatlarında ve açlık mide sıvılarında hemosiderin yüklü makrofajlar görülebilmektedir. Genellikle inek sütüne karşı gelişen IgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar sonucu görülse de yumurta ilişkili olgular da bildirilmiştir [83]. İlgili allerjik besinin diyetten eliminasyonu ile semptomların düzelmesi ve laboratuvar testleri tanıda yardımcı olur.

iii. Miks:IgE Aracılıklı Olan, IgE Aracılıklı Olmayan

a. Astım

Astım bir çok hücre ve hücre bileşenlerinin rol oynadığı kronik ve enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik enflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan ve tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Ataklar genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve geri dönüşümlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir [84].

Astım gelişimi ve ortaya çıkmasına neden olan risk faktörleri ve mekanizmalar karmaşıktır. Astıma yatkınlık genlerin hem diğer genlerle, hem de çevresel faktörlerle olan etkileşimi sonucu belirlenmektedir. Astım etiyolojisinde hem konak hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Konak faktörleri genetik faktörler (atopi ve hava yolu aşırı duyarlılığı gelişmesine yatkınlık yaratan genler), obezite ve cinsiyettir. Çevresel faktörler ise ev içi ve ev dışı allerjenler, başta viral

olmak üzere enfeksiyonlar, mesleki duyarlaştırmalar, sigara dumanı (pasif ve aktif içicilik), ev içi ve ev dışı hava kirliliği ve diyetir [84].

Erken çocuklukta tekrarlayan vizing atakları viral enfeksiyonlarla özellikle de respiratuar sinsityal virüs, rinovirüs, influenza virüs, adenovirüs, parainfluenza ve human metapnömo virüs ile ilişkili bulunmuştur. Duyarlı kişinin özellikleri viral ajana verilen immünolojik ve enflamatuar yanıtı etkileyerek havayollarındaki hasarın şiddetini belirlemektedir. Ayrıca hastaneye yatış gerektirebilecek pnömoni ve bronşiolit atakları çocuklarda persistan astım riskini de arttırmaktadır [85].

Epidemioloji

Astım tüm dünyada en sık görülen kronik hastalıkların arasında, gelişmiş ülkelerde ise kronik solunum yolu hastalıkları listesinin başında yer almaktadır. Dünyada yaklaşık 300 milyon astımlı olduğu ve her yıl yaklaşık 250 bin kişinin astım nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Elli altı ülkede aynı yöntemler kullanılarak yapılan ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) çalışmasında astım sıklığı %1.6–36.8 arasında bildirilmiştir [86]. Astım sıklığı rinokonjonktivit ve atopik dermatit gibi diğer allerjik hastalık sıklıkları ile ilişkili bulunmuştur. Çocukluk çağı astımının modern büyük şehirlerde daha sık, gelişmekte olan ülkelerde ve çiftlik ortamında yaşayanlarda daha az görüldüğü tespit edilmiştir [86].

Türkiye’de astım sıklığı üzerine yapılan bir çalışmada ise 347 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %6.9’unda doktor tanımlı astım tespit edilmiştir [87].

Patogenez

Astım klasik olarak aralıklı olan dispne, öksürük ve vizing ile karakterize bir hastalıktır. Havayollarında kontraktıl cevap sonucu oluşan hiperreaktivite ve geri dönüşümlü bronşiyal daralmalar ile seyretmektedir. Atopi veya çeşitli uyarılara karşı IgE oluşumu astım için en güçlü risk faktörüdür [88].

Astımlı hastalarda görülen yapısal değişiklikler, tüm astım hastalarında hatta çocuk hastalarda henüz semptomlar ortaya çıkmadan bazal membran altında kollajen ve proteoglikan birikiminin sonucu olarak gelişen subepitelyal fibrozis, hava yolu düz kaslarının hipertrofi ve hiperplazisi sonucu kas hücrelerinde artış ve buna sekonder hava yolunun daralması, enflamatuar hücreler tarafından salınan büyüme faktörlerinin sebep olduğu damar duvarlarında proliferasyon ile artmış goblet hücre

sayısı ve submukozal bezlerden artmış mukus sekresyonu olarak tanımlanmaktadır [84].

Enflamasyon ve buna ikincil gelişen mukus plakları, düz kas hipertrofisi, lamina retiküleriste kalınlaşma başlıca obstrüksiyon nedenleridir. Mukus plakları mukus, serum proteinleri ve enflamatuar hücrelerden oluşmaktadır [84].

Enflamatuar infiltrat esas olarak eozinofillerden oluşmakla birlikte, nötrofil, lenfosit ve diğer hücreler de enflamasyona katılmaktadır. Nötrofil, eozinofil ve lenfositler dolaşımda, mast hücreleri ise havayollarında bulunmaktadır. Makrofajlar ise hem dolaşımda hem de havayollarında bulunur, sitokin ve mediatör salınımı ile enflamatuar cevabın artışında rol oynamaktadır. Enflamatuar hücrelerdeki aktivasyon histolojik olarak mast hücrelerinde degranülasyon ve eozinofillerdeki vakuolizasyon ile gösterilmiştir [89].

Astım hastalarında baskın ve karakteristik olan hücreler eozinofiller olup hem küçük hem de büyük havayollarında enflamasyonda rol almaktadırlar [90]. Epitel hücrelerine hasar verici pek çok mediatör salınımından sorumludurlar ve hava yolu remodelinginde ve büyüme faktörlerinin salınımında rol oynamaktadırlar. Allerjenlerin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile aktive olan mast hücrelerinden ise histamin, sistenil lökotrienler ve prostaglandin D2 gibi bronkokonstriktör mediatör salınımı gerçekleşmektedir [84]. T hücreler ise başlıca Th2 yanıtı oluşumu ile immün reaksiyonun oluşumunda ve düzenlenmesinde görevlidir [91-92]. T hücreler, B lenfositler tarafından IgE oluşumu ve eozinofilik enflamasyonu düzenleyen IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salınımından sorumludurlar [91].

Astım Şiddeti ve Klinik

Astım sınıflandırması GINA (Global Initiative for Asthma) 2006'ya göre yapılmıştır ve 4 grupta sınıflandırılmıştır [93]. İntermitan astımda semptomlar haftada bir kezden az ve alevlenmeler hafif şiddettedir. Gece semptomları ayda ikiden fazla değildir. Solunum fonksiyon testinde FEV1% veya PEF% $\geq$ 80; PEF veya FEV1 variabilitesi $\leq$ 20'dir. Gerektiğinde sadece kısa etkili beta-2 mimetik kullanımı ile semptomlar kontrol altına alınabilmektedir. Hafif persistan astım semptomların haftada birden fazla, fakat günde birden az olduğu, alevlenmelerin aktivite ve uykuyu etkileyebildiği astım şiddetidir. Gece semptomları ayda ikiden fazladır ve FEV1% veya PEF% $\geq$ 80; PEF veya FEV1 variabilitesi $\leq$ 20-30'dur.

Semptomlar düzenli düşük doz inhale kortikosteroid (100-200 µgr budesonid veya 100-200 µgr fluticasone) veya lökotrien antagonisti ile kontrol altındadır.

Orta persistan astımda semptomlar her gün vardır. Alevlenmeler aktiviteler ile uykuyu etkileyebilir ve gece semptomları haftada birden fazladır. Günlük inhale kısa etkili beta-2 agonist kullanma ihtiyacı vardır. FEV1% veya PEF% 60-80; PEF veya FEV1 variabilitesi >%30'dur. Semptomlar düşük-orta doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 mimetik veya lökotrien antagonisti ile kontrol altındadır. Ağır persistan astımda ise semptomlar her gün vardır ve alevlenmeler ile gece semptomları sıktır. Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma vardır. FEV1% veya PEF% <%60; PEF veya FEV1 variabilitesi >%30'dur. Semptomlar yüksek doz inhale kortikosteroid (>400 µgr budesonid veya >500 µgr fluticasone) ve uzun etkili beta-2 mimetik ve/veya lökotrien antagonisti ve/veya teofilin ve/veya oral kortikosteroid ve/veya anti-IgE tedavisi ile kontrol altındadır.

Astım ve Besin Allerjisi

Besin ile indüklenen astım küçük yaştaki hastalarda özellikle de atopik dermatit varlığında, ergenlere ve erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada göğüs hastalıkları kliniğine başvuran astımlı çocuklarda besin ile indüklenen solunum yolu semptomlarının sıklığı %6-8.5 olarak saptanmıştır [94-96]. Astım veya izole vizing tek başına besin allerjisinin sık görülmeyen bir belirtisidir. Kronik astımlılarda besin allerjeninin tüketimi nadir olarak esas alevlenme nedeni olabilmesine rağmen besin antijenlerinin bronşial hiperreaktiviteyi tetiklediğine dair kanıtlar mevcuttur [94]. Besin allerjisine eşlik eden astım, besin kökenli allerjik reaksiyonlar (anafilaksi) hatta buna bağlı fatal sonuçlar için güçlü bir risk faktörüdür [97-99]. Besin allerjen duyarlılığı olan çocukların hastaneye yatış gerektirebilecek ciddi astım atağı ve acil başvurusu riskinin arttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [63]. Astım varlığının ise besin allerjisinin uzun süre sebat etmesi için de bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [100]. Bu nedenlerden dolayı besin allerjisi olan hastalarda eşlik eden astım varlığını araştırmak büyük öneme sahiptir. Bir başka çalışma fıstık allerjisi olan çocuklarda, astımın düzeldiği düşünülse bile havayollarındaki enflamasyonunun (ekshal edilen nitrik oksit ile ölçülen) devam ettiğini göstermiştir [101-102]. Bu şekildeki persistan havayolu enflamasyonu, astımı remisyonunda gözüken çocuklarda bile respiratuar semptomların yeniden ortaya

ıkmasında rol oynuyor olabilir. Besin ile uyarılan anafilaksi riskini arttıran diğ er medikal durumlar içerisinde yer alan kalp hastalıkları, beta blokör ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanımı ise tedavide yer alan epinefrinin etki gücünü azaltmaktadırlar [103].

MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Planı:

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'na Nisan 2000 - Nisan 2012 tarihleri arasında, besin allerjisi nedeniyle başvuran hastalar arasında yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 112 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı. (Proje no: HEK 11/44 Karar no: HEK 11/44-26)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Besin allerjisi tanısı almış olmak
- 5 yaş ve üzeri olmak

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Allerjik hastalıklar (astım, allerjik rinit, atopik dermatit) dışında kronik bir hastalığı olmak
- 5 yaşından küçük olmak

3.2. Sağlıklı Kontroller

Kontrol grubu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine Ekim 2005 ile Eylül 2006 arasında başvuran okul çağı çocuklarından oluştu. Bu grubun başvuru nedeni minör travma ya da rutin kontrol gibi nedenlerdi. Valide edilmiş astım sorgulama anketine negatif cevap vermiş ve daha önce hiç allerjik bronşit tanısı almamış ya da hırıltı şikayeti yaşamamış çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Sağlıklı çocuklarda deri prik testleri, eozinofil sayımı, total IgE ölçümü ve solunum fonksiyon testleri yapıldı [104].

3.3. Çalışma Grubunun Belirlenmesi ve Yapılan Ölçümler:

3.3.1. Deri Prik Testi

Bütün hastalara deri prik testi uygulandı. İki yaş altındaki çocuklara inek sütü, yumurta, buğday, yer fıstığı, ceviz, fındık, susam, soya ve mercimek içeren panel, 2 yaş ve üzeri çocuklarda hastaların yakınmalarına uygun olarak daha geniş besin paneli uygulandı. İnek sütü, yumurta, yer fıstığı, ceviz, soya, buğday, fındık, antep fıstığı, et, balık, mercimek (yeşil ve kırmızı), nohut, susam, bezelye, mısır, sarımsak, domates, pirinç, kivi, havuç, kereviz, kavun, muz, elma, kimyon, tavuk, fasülye, ayçekirdeği ve patates (Alyostal ST-IR; Stallergenes SA, Antony, France) besin

panelleri çocukların sırtına uygulandı. Şeftali ve marul ile semptom verme öyküsü olan çocuklara taze besinlerle ‘prik to prik’ testi uygulandı. Ayrıca 2 yaş üzeri hastalarda ilave olarak aeroallerjenleri içeren panel kullanıldı. Panelde ağaç, çayır ve ot polenleri, *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), kedi, köpek, at tüyü, hamamböceği ve küf bulunuyordu. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik uygulandı. Negatif kontrole göre 3 mm’den daha büyük ödem plağı pozitif olarak değerlendirildi. Deri testlerinden en az biri pozitif olan çocuklar atopik kabul edildi.

3.3.2. Total IgE, Spesifik IgE Düzeyleri ve Eozinofil Sayımı

Total IgE düzeyleri ve spesifik IgE düzeyleri Uni-Cap sistemi ile ölçüldü (Pharmacia, Uppsala, Sweden). Besin spesifik IgE düzeyleri 0.35 kU/L üzerinde olanlar pozitif kabul edildi. Eozinofil sayısı Coulter Counter (Beckman Coulter, Fullerton, CA) ile belirlendi.

3.3.3. Oral Provokasyon Testleri

Besin provokasyon testleri besin allerjisi tanısı alan çocuklarda semptomları objektif olarak dökümente etmek veya toleransı değerlendirmek amacıyla EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) rehberine göre yapıldı. Hastaya fizik incelemesi yapıldıktan sonra şüpheli besin oral yoldan verildi ve her 15 dakikada bir doz basamak basamak arttırıldı. Örneğin süt allerjisi şüphesi olan bir hastada önce 0.5 ml süt ile başlandı ve her 15 dakikada bir doz arttırılarak 1, 3, 10, 30, 50 ve en son basamakta 100 ml verilerek provokasyon testi tamamlandı. Hasta en az iki saat gözlemlendi; kütanöz ve solunum yolu reaksiyonları açısından eve gönderilmeden önce tekrar muayene edildi. Eğer her hangi bir reaksiyon olmadıysa hasta bir hafta boyunca her gün belli bir dozda test edilen besini tüketmeye devam etti. Aile çocuğu geç reaksiyonlar açısından takip etmeleri konusunda bilgilendirildi. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ve tek kör plasebo kontrollü besin provokasyon testlerinde de besin benzer olarak artan dozlarda hastaya verildi. Ancak besin doktor ve/veya hastanın bilmeyeceği şekilde bir başka besinin içinde saklanarak (puding, mama, soya sütü, patates püresi vb.) uygulandı.

3.3.4. Solunum Fonksiyon Testi

Zorlu ekspiratuvar akımların ölçülmesi

Bu ölçümler Çocuk Allerji ve Astım ünitesinde bulunan ve bilgisayara entegre edilmiş spirometre cihazı (nSpire Health Ltd. Unit 10, Harforde Court John Tate Road, Hertford, SG13 7NW, UK) kullanılarak yapıldı. Hastalara derin bir inspiryumun ardından kuvvetli bir ekspiryum yaptırıldı ve FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 (zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi), FEV1/FVC, MEF25 (zorlu ekspiryumun %25'indeki akım hızı), MEF50, MEF75, MEF25-75 ve PEF (ekspiratuvar zirve akım hızı) değerleri ölçüldü. Ölçümler üç kez tekrarlandı ve FEV1 değeri en yüksek olan ölçüm geçerli olarak alındı.

Reversibilite Testi

Spirometrede bronkodilatör sonrası FEV1'de %12 ve üzerinde veya 200 ml ve üzerinde artış belirlenmesi ile reversibilite testi pozitif olarak tanımlandı.

Bronşial Provokasyon Testi

FEV1 değerleri beklenen değerlerin %70'inden yüksek olan ve bronkodilatör testi ile FEV1%'de %12 ve üzerinde artış gösterilemeyen hastalara bronş provokasyon testi yapıldı. Testlerin yapılmasında Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda bulunan bilgisayara entegre edilmiş kuru tip spirometre (2130 PFT System, SensorMedics, CA, USA) kullanıldı. Provokasyon amacıyla bronkokonstrüktör ajan olarak provokolin (Methapharm Inc. Brantford, Ontario, Canada) kullanıldı. Hastalara sabit hava üfleyen bir kompresöre (Pulmo-Aide Nebulizer, DeVilbiss, Somerset, PA, USA) bağlı jet nebulizer (DeVilbiss Model 644, Somerset, PA, USA) ile provokolin inhalasyonu yaptırıldı. FEV1% değerinde %20 düşmeye neden olan provokolin dozu (PC20) kaydedildi [105].

Provokolin 0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 ve 8 mg/ml olacak şekilde sulandırıldı. Test başlamadan önce hastaya solunum fonksiyon testi (SFT) yaptırıldı ve FEV1% beklenenin yüzdesi olarak kaydedildi. Daha sonra önce %9'luk serum fizyolojik, ardından da en düşük konsantrasyondan başlanarak FEV1% değerinde %20 ve üzeri düşme olana dek giderek artan konsantrasyonlarda provokolin inhale ettirildi. Her konsantrasyon inhalasyonundan 30 ve 90 saniye sonra FEV1 ölçümü yapıldı. FEV1% değerinde düşme %20 ve üzeri olduğunda test sonlandırıldı ve hastalara salbutamol inhale ettirilerek tekrar solunum fonksiyon testi yapıldı;

FEV1% değerlerinin test başlangıcı değerlerine dönmesi beklenildi. PC20 değeri en yüksek provokolin dozu olan 8 mg/ml ile de oluşmadığı takdirde test sonlandırıldı ve negatif olarak değerlendirildi.

3.4. Besin Allerjisi Tanısı

Besin tüketimi ile semptomları olan, besinin eliminasyonu ile semptomlarda düzelme gösteren hastalarda laboratuvar testleri yapılarak aşağıdaki koşullar varlığında besin allerjisi tanısı konuldu [25].

- i. Besin tüketimi ile semptomları olan, besinin eliminasyonu ile semptomlarda düzelme gösteren
ve
- ii. Besin spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/L üzeri olan
ve
- iii. Deri prik testi ödem çapı 3 mm ve üzeri olan
veya
- iv. Oral besin provokasyon testi pozitif olan hastalar

3.5. Atopik Dermatit Tanısı

Atopik dermatit tanısı klinik olarak kaşıntı ve relapslarla giden ve tipik olarak küçük çocuklarda ekstensör yüzlerde, büyük çocuklar ve erişkinlerde ise fleksör yüzlerde egzematöz döküntüsü olan ve besinin eliminasyonu ile deri bulgularında önemli ölçüde gerileme olduğu görülen hastalara koyuldu [106]. Tüm olgularda atopik dermatit tanısı çocuk allerji uzmanları tarafından kondu.

3.6. Allerjik Rinit Tanısı

Allerjik rinit tanısı rinit semptomlarından (aksırma, berrak burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı) iki veya daha fazlasının varlığı ve deri prik testleri aeroallerjenlerden en az biri veya daha fazlası için pozitif olması kriterleri doğrultusunda koyuldu [70].

3.7. Astım Tanısı ve Astım Şiddeti

Spirometrede bronkodilatör sonrası reversibilite belirlenen veya astım tedavisine yanıt veren hastalar astım olarak kabul edildi. Solunum fonksiyon testi yapamayan, koopere olamayan küçük çocuklarda astım tanısı tekrarlayan vizing ve/veya öksürük ve astım tedavisine dramatik yanıt alınma öyküsüne dayanılarak koyuldu (GINA 2006).

Astım şiddet sınıflandırması GINA 2006'ya göre yapıldı ve 4 grupta sınıflandırıldı:

- İntermitan: Semptomlar haftada bir kezden azdır. Alevlenmeler hafif şiddettedir. Gece semptomları ayda ikiden fazla değildir. FEV1% veya PEF% ≥ 80 ; PEF veya FEV1 variabilitesi < 20 'dir. Gerekğinde sadece kısa etkili beta-2 mimetik kullanımı ile semptomlar kontrol altına alınır.
- Hafif persistan: Semptomlar haftada birden fazla, günde birden azdır. Alevlenmeler aktiviteleri ve uykuyu etkileyebilir. Gece semptomları ayda ikiden fazladır. FEV1% veya PEF% ≥ 80 ; PEF veya FEV1 variabilitesi $< 20-30$ 'dur. Semptomlar düzenli düşük doz inhale kortikosteroid (Tablo 3.1) veya lökotrien antagonisti ile kontrol altındadır.
- Orta persistan: Semptomlar her gün vardır. Alevlenmeler aktiviteleri ve uykuyu etkileyebilir. Gece semptomları haftada birden fazladır. Günlük inhale kısa etkili beta-2 agonist kullanma ihtiyacı vardır. FEV1% veya PEF% $60-80$; PEF veya FEV1 variabilitesi > 30 'dur. Semptomlar düşük-orta doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 mimetik/lökotrien antagonisti ile kontrol altındadır.
- Ağır persistan: Semptomlar her gün vardır. Alevlenmeler siktir. Gece semptomları siktir. Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma vardır. FEV1% veya PEF% < 60 ; PEF veya FEV1 variabilitesi > 30 'dur. Semptomlar yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 mimetik ve/veya lökotrien antagonisti ve/veya teofilin ve/veya oral kortikosteroid ve/veya anti-IgE tedavisi ile kontrol altındadır.

Tablo 3.1. Çocuklarda inhale kortikosteroid dozu

	Düşük doz	Orta doz	Yüksek doz
Budesonide	100-200 µgr	>200-400 µgr	>400 µgr
Fluticasone	100-200 µgr	>200-500 µgr	>500 µgr

3.8. Anafilaksi Tanısı

Anafilaksi allerjen madde ile temas sonrası immünolojik mekanizmalarla oluşmaktadır. Aşağıdaki üç kriterden birini tam olarak karşılayan hastalar anafilaksi tanısı alır [107].

- i. Deri, mukoza veya her ikisinin tutulumu (örn., jeneralize döküntü, kaşıntı veya flaşing, dudak-dil-uvulada şişlik) ile ani başlangıçlı hastalık
ve aşağıdakilerden en az bir tanesi:
 - a) Solunum sistemi tutulumu (örn., dispne, vizing-bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)
 - b) Azalmış kan basıncı veya organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn., hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
- ii. O hasta için muhtemel allerjen ile karşılaşma sonrası dakikalar ile birkaç saat içinde aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının oluşması:
 - a) Deri-mukozal doku tutulumu (örn., jeneralize döküntü, kaşıntı-flaşing, dudak-dil-uvulada şişlik)
 - b) Solunum sistemi tutulumu (örn., dispne, vizing-bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)
 - c) Azalmış kan basıncı veya organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn., hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
 - d) Persistan gastrointestinal semptomlar (örn., karın ağrısı-kramp, kusma)
- iii. O hasta için bilinen bir allerjen ile temas sonrası kan basıncında düşme (dakikalar ile birkaç saat içinde):
 - a) Bebek ve çocuklar: düşük kan basıncı (yaş spesifik) veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşüş (1 ay-1 yaş <70 mmHg, 1-10 yaş <(70 mmHg+(2xyaş)); 11-17 yaş <90 mmHg)

3.9. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları olgu sayısının 50'den fazla olduğu durumlarda 'Kolmogorow-Smirnow', olgu sayısının 50 ve altında olduğu durumlarda 'Shapiro-Wilk' istatistiksel yöntemleri kullanılarak

kontrol edildi. Normal dağılan değişkenler için ortalama ve ortalamanın standart hatası, normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca ve çeyreklerarası aralık değerleri kullanıldı.

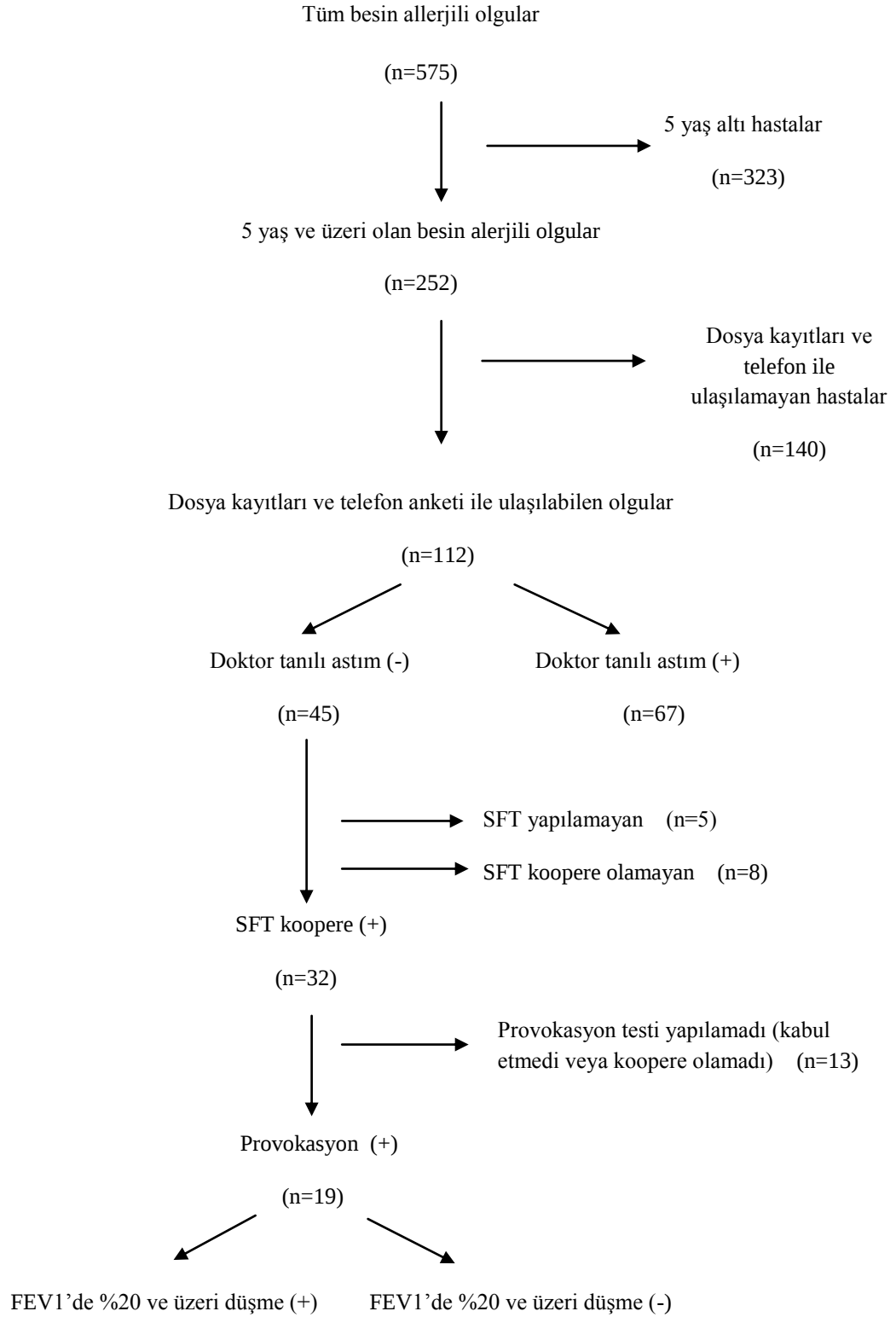
İki grubun olduğu durumlarda (doktor tanılı astımı olanlar ve olmayanlar gibi) normal dağılan değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında ‘Student T test’, normal dağılmayan değişkenlerin ortancalarının karşılaştırılmasında ise ‘Mann-Whitney U test’ kullanılırken, ikiden fazla grubun olduğu durumlarda (hafif, orta, ağır gibi) yapılan karşılaştırmalarda normal dağılımlarda ‘Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)’, normal olmayan dağılımlarda ise ‘Kruskall-Wallis H Test’ kullanıldı.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Risk faktörü olarak rolü olabileceği düşünülen değişkenlerin her biri için tek değişkenli analizler (‘univariate logistic regresion’) yapılarak p değeri <0.05 olan değişkenler çok değişkenli analiz ile (‘multivariate logistic regresion’) incelendi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Hastalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda besin allerjisi tanısı ile takip edilen 575 çocuk arasından solunum fonksiyon testleri yapabilecek 5 yaş ve üzeri 252 çocuk belirlendi. Bu grupta güncel bilgilerin yenilenmesi ve solunum fonksiyon testlerinin tamamlanması amacıyla 112 hastaya ulaşılabildi. Hastalar besin allerjileri, astım, atopik dermatit, allerjik rinit, anafilaksi tanıları yönünden değerlendirildiler ve ayrıca total IgE , eozinofil sayımı, allerji deri prik testleri, solunum fonksiyon testleri ve bronş provokasyon testleri ile analiz edildiler (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların belirlenmesi ve dağılımı

Çalışmaya katılan 112 hastanın %67'si erkekti ve hastaların tümüne deri testi, solunum fonksiyon testi, eozinofil sayımı ve total IgE ölçümü yapıldı. Besin allerjisi başlangıç yaşı, güncel yaş ve aile öyküsü sorgulandı.

Hastalar ile daha önceki çalışmalarımızda kayıtları tutulan sağlıklı 71 çocuk karşılaştırıldığında ailede allerjik hastalık öyküsü, eozinofil % ve sayısı ile total IgE düzeyleri besin allerjili çocuklarda daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Ayrıca spirometrik ölçümlerden FEV1%, FVC% ve MEF25-75 besin allerjili çocuklarda daha düşük düzeylerde belirlendi ($p<0.001$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ise her 2 grupta benzerdi. Besin allerjili çocuk ve sağlıklı kontrol grubunun karakteristik özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi. Besin allerjili çocuklar grubunda erkeklerin oranı bu yaş grubundaki diğer allerjik hastalıklardaki gibi sağlıklı gruba göre daha fazla idi.

Tablo 4.1. Besin allerjili çocuklar ve sağlıklı kontrol grubunun karakteristik özellikleri

	Besin allerjili çocuklar (n=112)	Sağlıklı çocuklar (n=71)	p
Güncel yaş (yıl)*	9.3 (6.9-13.4)	9.3 (7.7-12.6)	AD [†]
Besin allerjisi başlangıç yaşı (yıl)*	0.5 (0.3-1.0)	-	-
Cinsiyet n (%)			
Kız	37 (%33)	40 (%56.3)	0.002
Erkek	75 (%67)	31 (%43.7)	
Atopi	112 (%100)	1 (%1.4)	<0.001
Ailede allerjik hastalık n (%)	50 (%46.7)	6 (%8.5)	<0.001
Eozinofil %*	4.6 (2.4-7.6)	1.6 (1.0-2.9)	<0.001
Eozinofil sayısı*	428 (208-652)	123 (83-228)	<0.001
Total IgE*	149 (78-441)	38 (15-102)	<0.001
FEV1% [‡]	97.4 (±1.5)	106.8 (±1.5)	<0.001
FVC% [‡]	94.6 (± 1.4)	106.0 (±1.5)	<0.001
MEF25-75 [‡]	107.7 (± 2.4)	125.4 (±3.4)	<0.001
VKI*	17.6 (15.6-21.2)	17.1 (15.6-19.5)	AD

*Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

[†]AD:Anlamli değil

[‡]Ortalama (± Standart hata)

4.2. Besin Allerjisine Neden Olan Besinler

Çalışmaya katılan tüm besin allerjili çocukların besin allerjisi dağılımı incelendi. En sık inek sütü (%55.6) allerjisi tespit edildi. İkinci sıklıkta yumurta allerjisi (%40.7) görülürken daha sonra fındık (%22.2), fıstık (%14.8), mercimek (%13.0), ceviz (%12.0), et (%10.2), balık (%8.4) ve antep fıstığı (%6.5) allerjisi belirlendi. Hastalarda tespit edilen diğer nadir besin allerjileri soya, susam, nohut, bezelye, domates, buğday, ayçekirdeği, patates, mısır, muz, marul, kivi, havuç, sarımsak ve şeftali idi. Hastaların besin allerjileri dağılımı Tablo 4.2’de özetlendi.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan tüm besin allerjili çocuklarda besin allerjisi dağılımı

Besin allerjisi (n=112)	n (%)
Süt	60 (%55.6)
Yumurta	44 (%40.7)
Fındık	24 (%22.2)
Fıstık	16 (%14.8)
Mercimek	14 (%13.0)
Ceviz	13 (%12.0)
Et	11 (%10.2)
Balık	9 (%8.4)
Antep fıstığı	7 (%6.5)
Soya	5 (%4.6)
Susam	5 (%4.6)
Nohut	5 (%4.6)
Bezelye	4 (%3.7)
Domates	3 (%2.8)
Buğday	3 (%2.8)
Ayçekirdeği	3 (%2.8)
Patates	2 (%1.9)
Mısır	1 (%0.9)
Muz	1 (%0.9)
Marul	1 (%0.9)
Kivi	1 (%0.9)
Havuç	1 (%0.9)
Sarımsak	1 (%0.9)
Şeftali	1 (%0.9)

4.3. Besin Allerjili Çocuklarda Spirometrik Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen besin allerjili hastalarda tam uyum ile solunum fonksiyon testlerini yapabilen 103 olgunun kayıtları incelendi. FVC, FEV1%, FEV1/FVC, PEF, MEF25, MEF50, MEF75, MEF25-75 değerlerinin ortalamasına bakıldı ve incelenen parametrelerin ortalama ölçümleri normal bulundu. Hastaların solunum fonksiyon testi değerleri Tablo 4.3’de özetlendi.

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm besin allerjili çocukların solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri

SFT değerleri (n=103)	Ortalama ($\pm$ Standart hata) (%)
FVC	94.6 ($\pm$ 1.4)
FEV1%	97.4 ($\pm$ 1.5)
FEV1/FVC	107.8 ($\pm$ 0.7)
PEF	90.4 ($\pm$ 1.9)
MEF75	107.3 ($\pm$ 2.5)
MEF50	106.2 ($\pm$ 2.6)
MEF25	106.7 ($\pm$ 3.1)
MEF25-75	107.7 ($\pm$ 2.4)

4.3.1. Besin Allerjili Çocuklarda Bronş Provokasyon Testleri ve Bronş Aşırı Duyarlılığı

Astımı olmayan çocuklardan solunum fonksiyon testlerini tam uyum ile yapabilen 32 çocuktan 19’una provokolin ile bronş provokasyon testi yapılabildi. Provokalin ile bronş aşırı duyarlılık araştırılan 19 çocuktan 12’sine (%63) bronş hiperreaktivitesi tanısı kondu ve FEV1’de %20 düşmeye neden olan PC20 değeri 3,01 ($\pm$ 0.75) mg/ml [ortalama ($\pm$ standart hata)] belirlendi.

4.4. Doktor Tanılı Astımlı Çocuklar

Besin allerjisi olan 112 hastanın 67’sinde (%59.8) doktor tanılı astım tespit edildi. Doktor tanılı astımı olan hastalarla astımı olmayan hastalar karakteristik özellikler açısından karşılaştırıldığında total IgE, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En fazla anlamlılık oranı eozinofil yüzdesi arasındaydı ve p değeri 0.012 olarak tespit edildi. Astım varlığına göre karakteristik özellikler Tablo 4.4’de özetlendi.

Tablo 4.4. Astım varlığına göre karakteristik özellikler

Karakteristik özellikler (n=112)	Doktor tanımlı astım (+) (n=67)	Doktor tanımlı astım (-) (n=45)	p
Güncel yaş (yıl)*	9.2 (6.7-13.5)	9.4 (7.2-13.2)	AD
Besin alerjisi başlangıç yaşı (yıl)*	0.5 (0.3-1.0)	0.5 (0.3-1.0)	AD
Cinsiyet n (%)			
Kız	22 (%32.8)	15 (%33.3)	AD
Erkek	45 (%67.2)	30 (%66.7)	AD
Ailede alerjik hastalık n (%)	30 (%46.9)	20 (%46.5)	AD
Eozinofil yüzdesi*	5.3 (3.2-8.2)	3.5 (1.7-6.0)	0.012
Eozinofil sayısı*	500 (290-500)	302 (179-600)	0.044
Total IgE*	202 (100-504)	115 (56-284)	0.042

* Ortanca (çeyreklerarası aralık)

4.5. Astımlı Çocuklarda Besin Alerjisi Sıklığı

Çocuklarda astım varlığına göre besin alerjisine neden olan besinlerin sıklığı incelendi. Astımlı olan çocuklar ile astımlı olmayanlar arasında besin alerjisine neden olan besinlerin sıklığı benzer bulundu. Astım varlığı ve besin alerjisi ilişkisi Tablo 4.5'te özetlendi.

Tablo 4.5. Astım varlığı ve besin allerjisi ilişkisi

Besin allerjisi	Doktor tanılı astım (+) (n=67) n (%)	Doktor tanılı astım (-) (n=45) n (%)	p
Süt	37 (%57.8)	23 (%52.3)	AD
Yumurta	23 (%35.9)	21 (%47.7)	AD
Fındık	13 (%20.3)	11 (%25.0)	AD
Fıstık	10 (%15.6)	6 (%13.6)	AD
Mercimek	11 (%17.2)	3 (%6.8)	AD
Ceviz	6 (%9.4)	7 (%15.9)	AD
Et	8 (%12.5)	3 (%6.8)	AD
Balık	6 (%9.5)	3 (%6.8)	AD
Antep fıstığı	3 (%4.7)	4 (%9.1)	AD
Soya	5 (%7.8)	-	-
Susam	5 (%7.8)	-	-
Nohut	5 (%7.8)	-	-
Bezelye	4 (%6.3)	-	-
Domates	1 (%1.6)	2 (%4.5)	AD
Buğday	3 (%4.7)	-	-
Patates	2 (%3.1)	-	-
Mısır	1 (%1.6)	-	-
Muz	1 (%1.6)	-	-
Marul	-	1 (%2.3)	-
Kivi	-	1 (%2.3)	-
Havuç	1 (%1.6)	-	-

4.6. Astımlı Çocuklarda Spirometrik Ölçümler

Astımı olan ve olmayan çocuklara solunum fonksiyon testi yapıldı ve spirometrik parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Astım varlığına göre spirometrik ölçüm değerleri Tablo 4.6'da özetlendi.

Tablo 4.6. Astım varlığı ve solunum fonksiyon testi parametreleri [Ortalama ($\pm$ Standart hata)]

	Doktor tanılı astım (+) (n=67)	Doktor tanılı astım (-) (n=45)	p
FVC	94.7 ($\pm$ 2.0)	94.5 ($\pm$ 2.0)	AD
FEV1%	97.3 ($\pm$ 2.1)	97.5 ($\pm$ 1.8)	AD
FEV1/FVC	106.8 ($\pm$ 1.1)	109.4 ($\pm$ 0.7)	AD
PEF	92.3 ($\pm$ 2.6)	87.4 ($\pm$ 2.7)	AD
MEF75	106.8 ($\pm$ 3.6)	108.1 ($\pm$ 3.4)	AD
MEF50	103.9 ($\pm$ 3.6)	109.8 ($\pm$ 3.7)	AD
MEF25	107.2 ($\pm$ 4.4)	106.0 ($\pm$ 4.4)	AD
MEF25-75	105.3 ($\pm$ 3.2)	111.6 ($\pm$ 3.6)	AD

4.7. Astım Gelişimine Etki Eden Diğer Faktörler: Besin Allerjisinde Mono-Multisensitizasyon, Besin Allerjisinin Devam Etmesi-Tolerans Geliştirme, Eşlik Eden Diğer Allerjik Hastalıklar

Çalışmaya katılan hastalarda astım varlığı ile atopik dermatit, allerjik rinit, anafilaksi varlığı ve sayısı arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca astımı olan ve olmayan çocuklar tek bir besine duyarlılık (monosensitizasyon) veya birden fazla besine duyarlılık (multisensitizasyon) olması, besin allerjisi geçme yaşı (ay) ve besin allerjisinin devam edip etmemesine göre değerlendirildiğinde iki grup arasında fark görülmedi. İki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4.7’de özetlendi.

Tablo 4.7. Astım varlığı ile besin allerjisi devamlılığı, atopik dermatit, anafilaksi ve allerjik rinit varlığı karşılaştırması

	Doktor tanılı astım (+) n = 67 n (%)	Doktor tanılı astım (-) n = 45 n (%)	p
Monosensitizasyon	34 (%53.1)	25 (%55.6)	AD
Multisensitizasyon	30 (%46.9)	20 (%44.4)	AD
Atopik dermatit	23 (%35.4)	17 (%37.8)	AD
Allerjik rinit	18 (%27.7)	16 (%35.6)	AD
Anafilaksi öyküsü	22 (%37.3)	13 (%31.0)	AD
Birden fazla anafilaksi geçirenler	6 (%10.2)	1 (%2.4)	AD
Besin allerjisi geçme yaşı (ay)	48 (36-84)	48 (13-84)	AD
Besin allerjisi devam edenler	43 (%64.2)	24 (%55.8)	AD
Besin allerjisi geçenler	11 (%16.4)	12 (%27.9)	AD
Besin allerjilerinin bazıları geçmiş, bazıları devam ediyor	12 (%17.9)	7 (%15.6)	AD

4.8 Astım ve Aeroallerjen Duyarlılığı

Astımlı ve astımı olmayan çocuklar önce aeroallerjen duyarlılığı, ardından polen ve perennial aeroallerjen duyarlılığı açısından değerlendirildi. Polen allerjisi olanlar çayır, ot ve ağaç; perennial aeroallerjen duyarlılığı olanlar ise ev tozu akarı (*Der f*, *Der p*), kedi, köpek, mantar (*alternaria*), hamamböceği ve at tüyü duyarlılığı yönünden tekrar incelendi ve astım varlığı açısından karşılaştırma yapıldı. Astımlı çocuklarda perennial aeroallerjen duyarlılığı anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptandı ($p=0.011$). Astım ve aeroallerjen duyarlılığı Tablo 4.8’de özetlendi.

Tablo 4.8. Astım ve aeroallerjen duyarlılığı

	Doktor tanılı astım (+) n=67 n (%)	Doktor tanılı astım (-) n=45 n (%)	p
Aeroallerjen duyarlılığı	36 (%54.5)	21 (%46.7)	AD
Polen duyarlılığı	24 (%36.4)	21 (%46.7)	AD
Çayır	24 (%36.4)	19 (%42.2)	AD
Ot	8 (%12.1)	10 (%22.2)	AD
Ağaç	5 (%7.6)	9 (%20.0)	AD
Perennial aeroallerjen duyarlılığı	23 (%34.8)	6 (%13.3)	0.011
Ev tozu akarı	14 (%21.2)	5 (%11.1)	AD
Kedi	8 (%12.1)	3 (%6.7)	AD
Köpek	7 (%10.6)	1 (%2.2)	AD
Alternaria	2 (%3.0)	-	-
Hamamböceği	1 (%1.5)	-	-
At tüyü	1 (%1.5)	-	-

4.9. Astım Şiddeti ve Spirometrik Ölçümler

Hastalar GINA 2006 kriterlerine uygun olarak astım şiddetine göre hafif, orta ve ağır astım olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Astımı olmayanlar hastalar ile hafif ve orta-ağır astımlılar spirometrik ölçüm, vücut kitle indeksi, reversibilite yüzde ve mililitre değerlerine göre karşılaştırıldı. Üç grup karşılaştırıldığında FVC, FEV1%, PEF%, MEF75, MEF50, MEF25-75, reversibilite % ve ml değerleri anlamlı farklılık gösterdi. Aynı karşılaştırma sadece astımlı hastalar arasında astım şiddetine göre yapıldığında ise FVC, FEV1%, PEF%, MEF75, MEF50, MEF25-75 ölçümlerinde istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Astım şiddeti ile spirometrik ölçümler, VKİ ve reversibilite değerlendirilmesi Tablo 4.9'da özetlendi.

Tablo 4.9. Astım şiddeti ile spirometrik ölçümler, VKİ ve reversibilite değerlendirilmesi

	Dr tanılı astım (-) (n=45)	Hafif astım (n=54)	Orta&Ağır astım (n=11)	p [‡]	p [§]
FVC [*]	94.5 (± 2.0)	98.6 (± 1.7)	76 (± 5.7)	<0.001	<0.001
FEV1% [*]	97.5 (± 1.8)	101.4 (± 1.8)	77.6 (± 5.8)	<0.001	<0.001
FEV1/FVC [*]	109.4 (± 0.7)	106.8 (± 1.2)	106.5 (± 2.9)	AD	AD
PEF% [*]	87.4 (± 2.7)	95.4 (± 2.8)	78 (± 5.0)	0.011	0.011
MEF75 [*]	108.1 (± 3.4)	111.3 (± 3.9)	85.6 (± 6.0)	0.010	0.005
MEF50 [*]	109.8 (± 3.7)	107.3 (± 3.6)	88 (± 10.4)	0.047	0.037
MEF25 [*]	106.0 (± 4.4)	110.3 (± 4.5)	93.2 (± 13.0)	AD	AD
MEF25-75 [*]	111.6 (± 3.6)	110.2 (± 2.9)	82.3 (± 9.7)	0.001	0.001
VKI [†]	17.4 (15.4-21.6)	18.2 (15.4-21.2)	17.3 (15.7-21.0)	AD	AD
Reversibilite % [†]	5 (2.3-10.5)	12.0 (5-19)	16 (13-22)	0.002	AD
Reversibilite ml [†]	140 (35-185)	200.0 (120-300)	270 (165-445)	0.016	AD

* Ortalama (± Standart hata)

† Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

‡ 3 grup arası kıyaslama

§ Astımlı grup içinde Hafif-Orta&Ağır astım arası kıyaslama

4.10. Astım Şiddeti ve Aeroallerjen Duyarlılığı

Astım şiddeti ile aeroallerjen, polen (çayır, ot ve ağaç) ve perennial (*Der f*, *Der p*, kedi, köpek, alternaria, hamamböceği ve at tüyü) aeroallerjenler arasındaki ilişki incelendiğinde astımı olmayanlar, hafif astımlılar ve orta-ağır astımlılar arasında perennial aeroallerjen (p=0.030) ve köpek (p=0.042) duyarlılığı sıklığında anlamlı fark bulundu. Perennial aeroallerjen sıklığı orta ve ağır astımlılarda %45.5, hafif astımlılarda %32.1 ve astımı olmayan çocuklarda ise %13.3 olarak tespit edildi. Hafif ile orta-ağır astımlılar karşılaştırıldığında ise aeroallerjenler arasında anlamlı farklılık görülmedi. Astım şiddeti ile aeroallerjen duyarlılığı arasındaki ilişki Tablo 4.10'da özetlendi.

Tablo 4.10. Astım şiddeti ve aeroallerjen duyarlılığı

	Dr tanılı astım (-) (n=45)	Hafif astım (n=54)	Orta&Ağır astım (n=11)	p [*]	p [†]
Aeroallerjen duyarlılığı	21 (%46.7)	28 (%52.8)	8 (%72.7)	AD	AD
Polen duyarlılığı	21 (%46.7)	18 (%35.3)	6 (%54.5)	AD	AD
Çayır	19 (%42.2)	18 (%35.3)	6 (%54.5)	AD	AD
Ot	10 (%22.2)	7 (%13.7)	1 (%9.1)	AD	AD
Ağaç	9 (%20.0)	4 (%7.8)	1 (%9.1)	AD	AD
Perennial aeroallerjen duyarlılığı	6 (%13.3)	17 (%32.1)	5 (%45.5)	0.030	AD
Ev tozu akarı	5 (%11.1)	11 (%20.8)	3 (%27.3)	AD	AD
Kedi	3 (%6.7)	6 (%11.3)	2 (%18.2)	AD	AD
Köpek	1 (%2.2)	4 (%7.8)	3 (%27.3)	0.042	AD
Alternaria	-	2 (%3.8)	-	-	-
Hamamböceği	-	-	1 (%9.1)	-	-
At tüyü	-	-	-	-	-

*3 grup arası kıyaslama

†Astımlı grup içinde Hafif ile Orta&Ağır astım arası kıyaslama

4.11. Allerjik Rinitli Hastalar

Hastalar allerjik riniti olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve karakteristik özellikleri (güncel yaş, besin allerjisi başlangıç ve geçme yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, eozinofil sayımı, total IgE, VKİ ve eşlik eden diğer allerjik hastalıklar bakımından değerlendirildi. İki grup arasında güncel yaş ($p<0.001$), total IgE ($p=0.020$), VKİ ($p<0.001$) ve besin allerjisi geçme yaşı ($p=0.001$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Allerjik rinit (AR) varlığına göre karakteristik özellikler

	AR (+) (n=34)	AR (-) (n=76)	p
Güncel yaş (yıl)*	11.7 (9.3-15.7)	8.3 (6.6-11.6)	<0.001
Besin allerjisi başlangıç yaşı (yıl)*	0.5 (0.3-1.0)	0.5 (0.3-1.0)	AD
Cinsiyet n (%)			
Kız	12 (%35.3)	24 (%31.6)	AD
Erkek	22 (%64.7)	52 (%68.4)	
Ailede allerjik hastalık öyküsü n (%)	20 (%60.6)	29 (%40.3)	AD
Eozinofil %*	3.9 (2.4-7.9)	4.6 (2.3-7.6)	AD
Eozinofil sayısı*	430 (261-800)	444 (202-636)	AD
Total IgE*	201 (109-665)	133 (55-307)	0.020
VKI*	20.7 (17.5-23.2)	16.4 (14.8-19.8)	<0.001
Doktor tanıli astım	18 (%52.9)	47 (%61.8)	AD
Doktor tanıli atopik dermatit n (%)	16 (%47.1)	24 (%31.6)	AD
Anafilaksi öyküsü n (%)	12 (%36.4)	22 (%33.3)	AD
Besin allerjisi geçme yaşı (ay)*	84 (51-96)	48 (12.0-72.0)	0.001

*Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

4.12. Allerjik Rinitli Çocuklarda Besin Allerjisi Sıklığı

Çocuklarda allerjik rinit varlığına göre besin allerjisi sıklığı incelendi. Allerjik riniti olan çocuklar ile olmayanlar arasında besin allerjisi tipi açısından sadece ceviz için anlamlı farklılık görüldü ($p=0.011$). Hastalarda ayrıca birden fazla besine duyarlılık (multisensitizasyon) açısından fark olup olmadığına bakıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Allerjik rinit varlığı ve besin allerjisi ilişkisi Tablo 4.12’de özetlendi.

Tablo 4.12. Allerjik rinitli çocuklarda besin allerjisi sıklığı

	AR (+) n=34 n (%)	AR (-) n=76 n (%)	p
Süt	15 (%45.5)	44 (%60.3)	AD
Yumurta	15 (%45.5)	29 (%39.7)	AD
Fındık	11 (%33.3)	13 (%17.8)	AD
Fıstık	8 (%24.2)	8 (%11.0)	AD
Mercimek	5 (%15.2)	9 (%12.3)	AD
Ceviz	8 (%24.2)	5 (%6.8)	0.011
Et	4 (%12.1)	5 (%6.8)	AD
Balık	4 (%12.1)	5 (%6.9)	AD
Antep fıstığı	3 (%9.1)	4 (%5.5)	AD
Multisensitizasyon	20 (%60.6)	29 (%40.8)	AD

4.13. Allerjik Rinit Varlığı ve Spirometrik Ölçümler

Hastalarda allerjik rinit varlığı ve SFT değerleri [Ortalama ($\pm$ Standart hata)] arasında fark olup olmadığına bakıldı. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Allerjik rinit varlığı ve spirometrik ölçümler [Ortalama ($\pm$ Standart hata)]

	AR (+) (n=34)	AR (-) (n=76)	p
FVC	94.0 ($\pm$ 2.6)	94.5 ($\pm$ 1.7)	AD
FEV1%	94.7 ($\pm$ 2.5)	98.1 ($\pm$ 1.8)	AD
FEV1/FVC	107.1 ($\pm$ 1.1)	108.1 ($\pm$ 1.0)	AD
PEF	89.4 ($\pm$ 2.7)	90.2 ($\pm$ 2.4)	AD
MEF75	103.6 ($\pm$ 4.2)	108.4 ($\pm$ 3.1)	AD
MEF50	104.0 ($\pm$ 4.4)	106.7 ($\pm$ 3.2)	AD
MEF25	104.1 ($\pm$ 4.9)	107.4 ($\pm$ 4.0)	AD
MEF25-75	103.2 ($\pm$ 4.3)	109.1 ($\pm$ 2.9)	AD

4.14. Allerjik Rinit Varlığı ve Aeroallerjen Duyarlılığı

Hastalarda allerjik rinit ve aeroallerjen ilişkisi incelendiğinde iki grup arasında kedi, köpek, alternaria ve hamamböceği dışında tüm aeroallerjenlerle istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Allerjik rinitlilerin %94.1’inde polen duyarlılığı ve %41.2’sinde perennial aeroallerjen duyarlılığı (ev tozu akarı) saptandı. Sonuçlar Tablo 4.14’de özetlendi.

Tablo 4.14. Allerjik rinit varlığı ve aeroallerjen duyarlılığı

	AR (+) n=34 n (%)	AR (-) n=76 n (%)	p
Aeroallerjen duyarlılığı	34 (%100.0)	23 (%30.7)	<0.001
Polen duyarlılığı	32 (%94.1)	13 (%17.3)	<0.001
Çayır	30 (%88.2)	13 (%17.3)	<0.001
Ot	11 (%32.4)	7 (%9.3)	0.003
Ağaç	9 (%26.5)	5 (%6.7)	0.004
Perennial aeroallerjen duyarlılığı	14 (%41.2)	13 (%17.3)	0.008
Ev tozu akarı	10 (%29.4)	8 (%10.7)	0.015
Kedi	6 (%17.6)	5 (%6.7)	AD
Köpek	5 (%14.7)	3 (%4.0)	AD
Alternaria	1 (%2.9)	1 (%1.3)	AD
Hamamböceği	1 (%2.9)	-	-
At tüyü	-	-	-

4.15. Allerjik Rinit Varlığı ve Astım Şiddeti

Allerjik rinitin astım şiddeti üzerine etkisi incelendiğinde hafif ile orta&ağır astım için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Astım şiddeti ve allerjik rinit ilişkisi Tablo 4.15’de özetlendi.

Tablo 4.15. Astım şiddeti ve allerjik rinit ilişkisi

Astım şiddeti	AR (+) n (%)	AR (-) n (%)	p
Hafif	11 (%61.1)	42 (%91.3)	AD
Orta & Ağır	7 (%20.6)	4 (%5.3)	

4.16. Astım ve Allerjik Rinit İlişkisi

Çalışmaya katılan besin allerjili tüm hastalar astımı ve allerjik riniti olmayanlar (%25.9), astımı olup allerjik riniti olmayanlar (%42.0), astımı olmayıp allerjik riniti olanlar (%14.3) ve hem astımı hem de allerjik riniti olanlar (%16.1) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Gruplar karakteristik özellikleri ve anafilaksi öykülerine göre karşılaştırıldı. Güncel yaş ($p=0.001$), besin allerjisi başlangıç yaşı ($p=0.006$), total IgE ($p=0.012$), VKİ ($p=0.001$) ve anafilaksi öyküsü ($p=0.009$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken diğer parametrelerde farklılık gözlenmedi. Astım ve allerjik rinit ilişkisi Tablo 4.16.1’de özetlendi.

Tablo 4.16.1. Astım ve allerjik rinit ilişkisi

	Besin all (+) Astım (-) AR (-) (n = 29)	Besin all (+) Astım (+) AR (-) (n = 47)	Besin all (+) Astım (-) AR (+) (n = 16)	Besin all (+) Astım (+) AR (+) (n = 18)	p
Güncel yaş (yıl)*	7.8 (6.8-10.4)	8.6 (6.2-11.8)	13.1 (10.8-15.5)	11.0 (7.4-17.0)	0.001
Besin allerjisi başlangıç yaşı (yıl)*	0.5 (0.3-0.6)	0.6 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-3.0)	0.5 (0.2-0.6)	0.006
Cinsiyet n (%)					
Kız	9 (%31.0)	15 (%31.9)	6 (%37.5)	6 (%33.3)	AD
Erkek	20 (%69.0)	32 (%68.1)	10 (%62.5)	12 (%66.7)	
Ailede allerjik hastalık öyküsü (%)	11 (%40.7)	18 (%40.0)	9 (%56.3)	11 (%64.7)	AD
Eozinofil %*	3.3 (1.2-6.0)	5.3 (3.3-8.5)	3.5 (2.4-6.0)	5.4 (2.2-9.0)	AD
Eozinofil no*	298 (176-607)	500 (271-686)	351 (200-564)	581 (291-851)	AD
Total IgE*	116 (42-262)	141 (56-380)	125 (95-585)	416 (153-1035)	0.012
VKİ*	16.3 (14.8-17.8)	16.4 (14.9-21.1)	22.4 (19.0-24.9)	19.6 (17.0-21.6)	0.001
Doktor tanıli atopik dermatit n (%)	12 (%41.4)	12 (%25.5)	5 (%31.3)	11 (%61.1)	AD
Besin allerjisi geçme yaşı (ay)	48 (7.5-60.0)	48 (23.0-72.0)	84 (45.0-123.0)	78 (57.0-86.0)	AD
Anafilaksi öyküsü	7 (%26.9)	15 (%37.5)	6 (%37.5)	6 (%35.3)	0.009
Anafilaksi sayısı	6 (%23.1)	13 (%34.3)	6 (%37.6)	6 (%35.3)	AD
Multisensitizasyon	10 (%37)	19 (%42.2)	10 (%62.5)	10 (%58.8)	AD

*Ortanca (çeyreklerarası aralık)

Allerjik riniti olan çocukların güncel yaşının ve vücut kitle indekslerinin diğer çocuklara göre daha yüksek olduğu dikkat çekti ($p=0.001$ ve $p=0.001$). İstatistiksel anlamlılık saptanmasa da astımlı çocuklarda eozinofil % ve sayısının daha yüksek olduğu gözlemlendi. En yüksek IgE ortancası astım ve allerjik riniti olan besin allerjili çocuklarda belirlendi ($p=0.012$). Anafilaksi ise solunum yolu allerjik hastalığı eşlik edenlerde (astım ve/veya allerjik rinit) %35.3-%37.5 arasında iken astım ve allerjik rinit eşlik etmeyen besin allerjili çocuklarda %26.9 sıklığında belirlendi ($p=0.009$).

Gruplar spirometrik değerler ve reversibilite bakımından karşılaştırıldığında SFT değerleri farklılık göstermedi. Ancak reversibilite yanıtı incelendiğinde reversibilite % ($p=0.004$) ve reversibilite ml ($p=0.041$) artış gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuçlar Tablo 4.16.2’de özetlendi.

Tablo 4.16.2. Astım ve allerjik rinit varlığına göre spirometrik ölçümler ve reversibilite artış miktarları

	Besin all (+) Astım (-) AR (-) (n = 29)	Besin all (+) Astım (+) AR (-) (n = 47)	Besin all (+) Astım (-) AR (+) (n = 16)	Besin all (+) Astım (+) AR (+) (n = 18)	p
FVC*	93.0 (± 2.6)	95.4 (± 2.3)	97.3 (± 3.0)	91.5 (± 4.1)	AD
FEV1%*	98.0 (± 2.5)	98.2 (± 2.4)	96.7 (± 2.7)	93.1 (± 4.0)	AD
FEV1/FVC*	110.4 (± 0.9)	106.8 (± 1.4)	107.6 (± 1.3)	106.7 (± 1.7)	AD
PEF *	85.3 (± 3.4)	93.1 (± 3.3)	91.4 (± 4.3)	87.8 (± 3.5)	AD
MEF 75*	107.3 (± 4.4)	109.2 (± 4.3)	109.7 (± 5.4)	98.3 (± 6.2)	AD
MEF 50*	108.9 (± 4.9)	105.4 (± 4.3)	111.4 (± 5.7)	98.0 (± 6.3)	AD
MEF 25*	108.0 (± 5.8)	107.0 (± 5.5)	102.3 (± 6.8)	105.7 (± 7.2)	AD
MEF 25-75*	111.6 (± 4.9)	108.0 (± 3.6)	111.6 (± 5.3)	96.7 (± 6.2)	AD
Rev % artış†	4 (1.0-6.4)	16 (7.8-20.5)	8.0 (3.8-12.8)	12.0 (5.0-17.3)	0.004
Rev ml artış†	60 (30-180)	220 (130-305)	154 (118-223)	195 (112-275)	0.041

* Ortalama (±Standart hata)

† Ortanca (Çeyreklerarası aralık)

Gruplar ayrıca aeroallerjen duyarlılığı yönünden incelendi. Aeroallerjen duyarlılığı, polen (çayır, ot, ağaç) ve perennial (ev tozu akarı ve köpek) duyarlılıklarının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görüldü. Sonuçlar 4.16.3’de özetlendi.

Tablo 4.16.3. Astım ve allerjik rinit varlığına göre aeroallerjen duyarlılığı

	Besin all (+) Astım (-) AR (-) (n = 29)	Besin all (+) Astım (+) AR (-) (n = 47)	Besin all (+) Astım (-) AR (+) (n = 16)	Besin all (+) Astım (+) AR (+) (n = 18)	p
Aeroallerjen duyarlılığı	6 (%20.7)	17 (% 37)	16 (%100)	18 (% 100)	<0.001
Polen duyarlılığı	5 (%17.2)	8 (%17.4)	16 (% 100)	16 (%88.9)	<0.001
Çayır	5 (%17.2)	8 (%17.4)	14 (%87.5)	16 (%88.9)	<0.001
Ot	2 (%6.9)	5 (%10.9)	8 (%50.0)	3 (%16.7)	0.004
Ağaç	2 (%6.9)	3 (%6.5)	7 (%43.8)	2 (%11.1)	0.006
Perennial aeroallerjen duyarlılığı	2 (%6.9)	11 (% 23.9)	4 (%25.0)	10 (%55.6)	0.003
Ev tozu akarı	2 (%6.9)	6 (%13)	3 (%18.8)	7 (%38.9)	0.003
Kedi	1 (%3.4)	4 (%8.7)	2 (%12.5)	4 (%22.2)	AD
Köpek	-	3 (%6.5)	1 (%6.3)	4 (%22.2)	0.037
Alternaria	-	1 (%2.2)	-	1 (%5.6)	AD
Hamamböceği	-	-	-	1 (%5.6)	-
At tüyü	-	-	-	-	-

4.17. İzole Aeroallerjen Duyarlılığı

Bazı besin allerjili çocuklarda sadece bir tek aeroallerjen duyarlılığı varken bazı çocuklarda birden fazla aeroallerjen duyarlılığı saptandı. Karşılaştırmaları daha iyi yapabilmek amacıyla sadece polen (%40.5), sadece perennial (%26.1) ve hem polen, hem perennial allerjen (%12.5) duyarlılığı olmak üzere analizlere 3 grupta devam edildi. Gruplar arasında güncel yaş, besin allerjisi başlangıç yaşı, cinsiyet, ailede allerjik hastalık öyküsü, eozinofil yüzde, eozinofil sayı ve total IgE bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

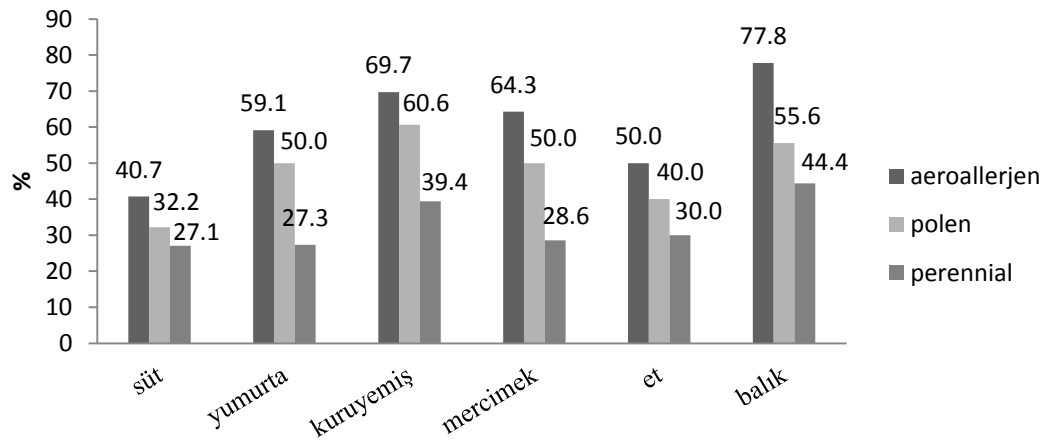
Besin allerjisi sıklığına neden olan besinler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Sadece polen, sadece perennial ve hem polen hem perennial allerjenlere duyarlılığı olan çocuk grupları arasında spirometrik ölçümlerde fark bulunmadı.

4.18. Besin Allerjisine Neden Olan Besinler ile Aeroallerjen Duyarlılığı İlişkisi

Besin allerjisi türü ve aeroallerjen çeşitleri arasındaki ilişki incelendi ve besin türüne göre aeroallerjen sıklığı araştırıldı.

En sık görülen besin allerjileri (süt, yumurta, kuruyemiş, mercimek, et ve balık) ile aeroallerjen allerjisi incelendiğinde olguların %40.7-%77.8’inde aeroallerjen duyarlılığının eşlik ettiği, polen duyarlılığının perennial aeroallerjen duyarlılığından daha sık olduğu görüldü. Sonuçlar Şekil 4.2’de gösterildi.



Şekil 4.2. Besin allerjisi grupları ve aeroallerjen ilişkisi

4.19. Besin Allerjili Çocuklarda Astım İçin Risk Analizi

Çalışmaya katılan 5 yaş ve üzeri besin allerjili çocuklar grubunda astım için risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde perennial duyarlılık (OR:3.22, %95GA:1.13-9.11, p=0.027) ve eozinofil sayısının tüm grubun ortanca değeri olan %4.6’dan yüksek oluşunun (OR:2.93, %95GA:1.28-6.71, p=0.011) astım riskini anlamlı olarak artırdığı belirlendi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tüm grup içinde astım için lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli lojistik Regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	%95Güven aralığı	p	OR	%95Güven aralığı	p
Güncel Yaş (yıl)	1.010	0.926-1.101	AD	-	-	-
Cinsiyet	0.978	0.438-2.182	AD	-	-	-
Besin allerjisi başlangıç yaşı (yıl)	0.923	0.772-1.104	AD	-	-	-
Besin allerjisi gecme yaşı (ay)	1.002	0.991-1.014	AD	-	-	-
Ailede allerjik hastalık öyküsü	1.015	0.468-2.202	AD	-	-	-
Besin Multisensitizasyon	1.149	0.546-2.418	AD	-	-	-
Aeroallerjen duyarlılığı	1.371	0.641-2.933	AD	-	-	-
Polen duyarlılığı	0.653	0.302-1.412	AD	-	-	-
Perennial duyarlılık	3.033	1.112-8.274	0.030	3.222	1.139-9.112	0.027
Allerjik rinit varlığı	0.716	0.325-1.579	AD	-	-	-
Doktor tanıli atopik dermatit	0.902	0.410-1.984	AD	-	-	-
Anafilaksi varlığı	1.326	0.572-3.074	AD	-	-	-
Eozinofil %	1.112	1.001-1.236	AD	-	-	-
Eozinofil % medyan (>%4.6)	2.912	1.304-6.503	0.009	2.935	1.282-6.716	0.011
Eozinofil sayısı	1.001	1.001-1.002	AD	-	-	-
IgE	1.001	1.001-1.001	AD	-	-	-
VKİ	0.990	0.892-1.099	AD	-	-	-

Doktor tanıli astımlı çocuk grubunda lojistik regresyon analizi ile allerjik rinit varlığının orta-ağır astımı anlamlı olarak etkileyen bir risk faktörü olduğu belirlendi (OR:6.68, %95GA:1.65-26.99, p=0.008).

4.20. Besin Allerjili Çocuklarda Aeroallerjen Duyarlılığı İçin Risk Analizi

Besin allerjili tüm çocuklarda aeroallerjen duyarlılığı için risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi ve güncel yaş (OR:1.26, %95GA:1.02-1.56, p=0.026) ile besin multisensitizasyonu (OR:3.40, %95GA:1.07-10.74, p=0.037) varlığının aeroallerjen duyarlılığı için anlamlı bir risk faktörü olduğu belirlendi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Tüm grup içinde aeroallerjen için lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli lojistik regresyon			Çok değişkenli lojistik regresyon		
	OR	%95Güven aralığı	p	OR	%95Güven aralığı	p
Güncel Yaş (yıl)	1.113	1.015-1.220	0.023	1.268	1.029-1.563	0.026
Cinsiyet	1.088	0.491-2.411	AD	-	-	-
Besin allerjisi başlangıç yaşı	1.163	0.923-1.466	AD	-	-	-
Besin allerjisi gecme yaşı (ay)	1.013	1.001-1.026	0.041	-	-	-
Ailede allerjik hastalık öyküsü	2.175	0.999-4.739	0.050	2.962	0.853-10.288	AD
Besin multisensitizasyonu	2.492	1.161-5.350	0.019	3.405	1.079-10.744	0.037
Doktor tanıli astım	1.371	0.641-2.933	AD	-	-	-
Doktor tanıli atopik dermatit	2.247	1.003-5.032	0.049	-	-	-
Anaflaksi varlığı	1.429	0.619-3.297	AD	-	-	-
Eozinofil %	1.035	0.943-1.135	AD	-	-	-
Eozinofil % medyan (>%4.6)	1.353	0.631-2.905	AD	-	-	-
Eozinofil sayı	1.001	1.001-1.001	AD	-	-	-
IgE	1.002	1.001-1.003	0.023	1.002	1.000-1.004	AD
VKİ	1.057	0.953-1.173	AD	-	-	-

Tüm grupta polen duyarlılığı için risk faktörleri lojistik regresyon ile analiz edildiğinde benzer olarak besin multisensitizasyon varlığının polen duyarlılığı riskini artırdığı tespit edildi (OR:2.78, %95GA:1.18-6.51, p=0.018).

Perennial duyarlılık için tüm besin allerjili çocuklarda risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde besin allerjisi geçme yaşı (OR:1.16, %95GA:1.04-1.28, p=0.004) ve besin multisensitizasyon varlığı (OR:2.73, %95GA:1.11-6.73, p=0.028) anlamlı birer risk faktörü olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Besin allerjisi son yıllarda artan sıklığı ile dikkat çeken gastrointestinal, deri ve solunum sistem semptomlarına neden olarak birden fazla organı etkileyebilen allerjik bir hastalıktır. Sosyal ve klinik anlamda çocuklara ve çocukların bakımıyla ilgilenen anne ve babalara giderek artan bir yük getirmektedir. Astım ve besin allerjisi arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir, ancak atopik yürüyüşün bir parçası olarak tanımlanmaktadır. Astım, allerjik rinit, egzersiz ile indüklenen bronşial hiperreaktivite gibi solunumsal bulguların bebeklik dönemindeki besin allerjisi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [68,108-109]. Ancak hangi mekanizmaların tetiği çektiği bilinmemektedir. Çalışmamızda besin allerjili çocuklarda astım geliştirme riski, astım şiddeti, aeroallerjen duyarlılığı ve allerjik rinit ilişkisi incelenmiştir.

Penard-Morand ve ark.'nın Fransa'da 9-11 yaş arası okul çocuklarında yaptığı çalışmada besin allerjisi ve besin sensitizasyonunun astım ve allerjik rinit ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$) [110]. Bu çalışmada besin allerjisi olan çocuklarda astım ve allerjik rinit prevalansının besin allerjisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fransa'dan yapılan ve 33100 hastanın incelendiği bir başka çalışmada astım ve allerjik rinitin besin allerjili grupta daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.01$) [111]. Kagan ve ark.'nın Kanada'dan yaptığı çalışmada yer fıstığı ile astım arasındaki ilişki incelenmiş ve allerjisi olan grupta astım sıklığı (%56.3) allerjisi olmayanlara göre (%11.0) daha yüksek bulunmuştur [112]. Çalışmamızda besin allerjili çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında ailede allerjik hastalık öyküsü, eozinofil yüzdesi, eozinofil sayısı ve total IgE düzeyleri besin allerjili çocuklarda daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Besin allerjili çocukların atopik olması nedeniyle bu sonuç beklenen bir sonuç olarak düşünülebilir.

Ülkemizde, Ankara ilinde, 8-11 yaş arası okul çocuklarında doktor tanıli astım tanısı %6.9 sıklığında saptanmıştır [87]. Çalışmamıza dahil edilen 5 yaş üzeri besin allerjili çocukların ise %59.8'inde doktor tanıli astım kaydedilmiştir. Bu oran genel çocukluk çağı Türk popülasyonundaki doktor tanıli astım sıklığına göre belirgin olarak daha yüksektir. Besin allerjili çocuklarda astımlı olanlar ve olmayanlar kıyaslandığında eozinofil yüzdesi, eozinofil sayısı ve total IgE düzeyleri

astımı olan çocuklarda daha yüksek bulunmuş ve besin allerjili çocuklarda eozinofil yüzdesinin ortanca değerinin $> \%4.6$ olmasının astım gelişimi için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Schwartz ve ark.'nın İsrail'den yaptığı çalışmada asemptomatik bireylerde periferik kanda eozinofil sayımı ve metakolin provokasyon testi arasındaki ilişki incelenmiş ve pozitif metakolin provokasyon testi olan asemptomatik bireylerde negatif olanlara göre anlamlı olarak ($p < 0.002$) daha yüksek absölü eozinofil değerleri bulunmuştur. (0.46 ± 0.21 vs. 0.21 ± 0.01 K/ μ L) [113]. Kanada'dan yapılan diğer bir çalışma allerjen uyarısı ile havayollarında histamin yanıtının arttığı, ve buna ikincil gelişen enflamatuvar yanıtın eozinofil ve bazofillerin progenitör hücrelerinde meydana gelen artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yanıtın astımda enflamasyona katılan eozinofil ve bazofillerin solunum yollarına artmış infiltrasyonundan ve hücrelerden salınan mediatörlerden kaynaklandığı düşünülmüştür [114]. Bousquet ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada kronik astımlı hastalarda periferik kanda eozinofil sayısının daha fazla olduğu ve bunun astım şiddeti ($p < 0.001$) ve akciğer fonksiyonları ($p < 0.03$) ile orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca havayollarındaki eozinofilik enflamasyonun da astım şiddeti ile orantılı olduğu ve bu hücrelerin astımda görülen havayolu epitel hücre hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [115]. İtalya'dan Kulkarni ve ark.'nın yaptığı çalışmada en önemli bulgu olarak astımı ve besin allerjisi olan çocuklarda besin allerjisi olmayan grupla kıyaslandığında balgam örneğinde daha yüksek sayıda eozinofil [$15.5(5.0-53.0)$ ve $2.0(0-20)$] gösterilmiştir [102].

Allerjik hastalıklarda genetik yatkınlığın rolü düşünüldüğünde aile öyküsünün sağlıklılara göre besin allerjili çocuklarda anlamlı farklılık göstermesi beklenen bir sonuçtur. Ancak aile öyküsü ve aeroallerjen duyarlılığından bağımsız olarak besin allerjisi ve astım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır [81,110]. Bizim çalışmamızda da besin allerjisi olan çocuklarda astım gelişimi ile aile öyküsü arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak aeroallerjen duyarlılığı genel olarak incelendiğinde astım gelişimi ile istatistiksel ilişki gösterilememiş olsa da perennial allerjen duyarlılığı tek başına değerlendirildiğinde astım gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Perennial duyarlılığın astım olanlarda $\%34.8$, astım olmayanlarda $\%13.3$ olduğu görülmüş (Bkz. Tablo 4.8) ve perennial aeroallerjen

duyarlılığının astım riskini 3.2 kat artırdığı tespit edilmiştir. Orta-Ağır astımlılarda perennial aeroallerjen duyarlılık sıklığı (%45.5) hafif astımlılara kıyasla (%32.1) daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Penard-Morand ve ark.'nın çalışmasında analiz, aeroallerjen duyarlılığı olan çocuklarda yapıldığında astım ve allerjik rinit sıklığının, besin sensitizasyonu olan grupta besin sensitizasyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir [110]. Yunanistan'da Priftis ve ark.'nın çalışmasında ilk 3 yaşta besin allerjisi olan çocuklarda okul çağına geldiklerinde (7.2-13.3 yaş) astım ve bronşial hiperreaktivite sıklığı araştırılmış ve kontrol grubu olarak aynı yaş aralığında inhalan allerjenlere duyarlı çocuklar ve hiçbir duyarlılığı olmayan çocuklar alınmıştır. Astım semptom sıklığı ve bronşial hiperreaktivite sıklığı besin allerjili çocuklarda her iki kontrol grubuna (inhalan allerjene duyarlı olanlar ve duyarlı olmayanlar) göre daha yüksek sıklıkta saptanmıştır. Aynı çalışmada besin allerjisi devam eden ve etmeyenler ile atopik dermatit varlığının astım ve bronşial hiperreaktivite ile ilişkili olmadığı, ancak erken vizing geçirme ve inhalan allerjen duyarlılığı oluşunun besin allerjili çocuklarda astım ve bronşial hiperreaktivite için anlamlı risk faktörü olduğu belirlenmiştir [116]. Hong Kong'da astımlı çocuklar ile sağlıklı kontrollerde besin duyarlılığı sıklığı ve astım ile ilişkisi araştırılmış ve bu çalışmada total IgE düzeyi arttıkça besin duyarlılığı riskinin arttığı ve besin spesifik IgE yanıtı pozitif olan astımlı çocukların haftalık inhaler bronkodilatör kullanımının besin duyarlılığı olmayan astımlı çocuklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir [117].

Çalışmamızda astım olsun veya olmasın tüm besin allerjili çocuklarda spirometrik ölçümler normal olmakla birlikte sağlıklılara göre FEV1%, FVC% ve MEF25-75 değerleri daha düşük bulunmuş ve anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgu besin allerjisi ile solunum yolu semptomları arasında bir ilişki olduğunu destekleyen bir bulgudur. Çalışma grubumuzun %59.8'i astım tanısı ile izlenen hastalardan oluşmaktaydı; astımı olan ve olmayanlar ile allerjik riniti olan ve olmayan besin allerjili çocukların spirometrik ölçüm değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bunun sebebi ise astımlı çocukların solunum fonksiyon testinin rutin kontroller sırasında yapılmış olması ve hastalığın kontrol altında olması olarak düşünülebilir. Krogulska ve ark.'nın

çalışmasında ÇKPKBP testi ile besin allerjisi tanısı koyulan 54 çocuk solunum fonksiyon testleri, metakolin bronş provokasyon testleri yapılarak besin allerjisi olmayan sağlıklı çocuklarla kıyaslanmıştır. FEV1 ve FVC ölçümleri her 2 grupta benzer bulunmuştur. Ancak pozitif metakolin testi besin allerjili çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptanmıştır [118].

Astımlı çocuklar hafif ile orta ve ağır astımlı olmak üzere astım şiddetine göre gruplara ayrıldığında spirometrik ölçümlerden FVC, FEV1%, PEF, MEF75, MEF50, MEF25-75 açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Orta ve ağır astımlılarda hafif astımlılara göre spirometrik değerlerin daha düşük bulunması beklenen bir sonuçtur. Astım şiddeti allerjik rinitli çocuklarda değerlendirildiğinde %61 hafif, %33 orta ve %5.6 ağır astım görülmüşken, allerjik rinit olmayan grupta %91 hafif, %6.5 orta ve %2.2 ağır astım görülmüştür. Besin allerjili çocuklarda allerjik rinit varlığı orta ve ağır şiddette astım riskini arttıracak bir faktör olarak dikkati çekmiştir. Literatürde besin allerjili olgularda astım ve allerjik rinit birlikteliğinin astım şiddeti üzerine etkilerini inceleyen bir bulguya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda besin allerjilerinin nedenleri incelendiğinde en sık %55.6 süt, %40.7 yumurta ve %22.2 fındık allerjisi tespit edilmiştir, ancak besinler tek tek incelendiğinde allerjiye neden olan besin tipi ile astım geliştirme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde özellikle süt çocukluğu döneminde süt veya yumurta allerjisi tanısı alan çocukların ilerleyen yıllarda astım geliştirme oranının süt veya yumurta allerjisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [88, 119-121]. Ayrıca Schoeder ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yer fıstığı ve ağaç fıstıkları allerjisinin de astım gelişimi ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [81]. Ancak bu çalışmalarda özel bir besine allerjisi olanlar ile sağlıklı çocukların kıyaslanmış olduğu farklı besinlere allerjik olanlar arasında bir karşılaştırma yapılmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda birden çok besine duyarlılık (multisensitizasyon) varlığının astım gelişimi ile ilişkisi gösterilememiş olmakla birlikte çok sayıda besine allerji durumunda aeroallerjen duyarlılığı riskinin arttığı bulunmuştur. Schroeder ve ark.'nın Amerika'da yaptığı çalışmada besin allerjili çocuklarda astım riski araştırılmış ve asemptomatik besin sensitizasyonu ile astım arasında bir ilgi olmadığı belirlenmiştir. Ancak aynı çalışmada semptomatik besin allerjili çocuklarda allerjik

olunan besin sayısının ve semptomların ciddiyetinin özellikle ≥ 6 yaş çocuklarda astım riskini daha da fazla artırdığına dikkat çekilmiştir. Araştırmamızda çok değişkenli lojistik regresyon analizinde çoklu besin duyarlılığının aeroallerjen duyarlılığı riskini 3.4 kat artırdığı; polen veya perennial aeroallerjen duyarlılığını ise 2.7 kat artırdığı bulunmuştur. Perennial aeroallerjen duyarlılığının yüksek eozinofil sayısından bağımsız olarak astım riskini 3.2 kat artırdığı belirlenmiştir. Bu bulgularla besin multisensitizasyonunun astım için perennial aeroallerjen duyarlılığını artırarak endirekt yoldan astım üzerine etkili olduğu söylenebilir. Literatürde tek besin duyarlılığı (monosensitizasyon) ile astım gelişimi arasında ilişki olmadığını söyleyen başka çalışmalar da mevcut [122] olduğu gibi tam tersi genel olarak sensitizasyon ile astım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [109].

Besin allerjili çocuklarda astımlılar ve astımı olmayanlar arasında eşlik eden diğer allerjik hastalıklar da karşılaştırıldı. Çalışmamızda atopik dermatit ile astım gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Doğum kohort çalışmalarında erken çocuklukta atopik dermatit oluşunun besin allerjisi dahil olmak üzere diğer allerjik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve duyarlanma riskini arttırdığı bilinmektedir. Öte yandan Danimarka'da yapılan DARC doğum kohortu çalışmasında hayatın 3-18 ayı arasındaki besin duyarlılığının atopik dermatit riskini 4 kat arttırdığı ve yine erken yaşta gelişen atopik dermatitin diğer atopik hastalıklarla ilişkili olduğu belirlenmiştir [123]. Çalışmamızın bulguları besin allerjisine eşlik eden diğer allerjik hastalıkların astım riskini artırmadığını göstermiştir. Araştırmamızda analiz edilen ve besin allerjisine eşlik eden ve astım ile ilişkisi gösterilemeyen hastalıklar arasında allerjik rinit, pozitif anafilaksi öyküsü ve atopik dermatit vardır. Öte yandan allerjik rinitin eşlik ettiği olgularda orta ve ağır şiddette astım riskinin artması çalışmamızın önemli sonuçlarından biridir.

Çalışmamızda besin allerjili çocuklarda cinsiyet faktörü incelendiğinde erkeklerin %67, kızların %33 olduğu belirlenmiştir. Aynı ilişkiye besin allerjili ve astımlı çocuklar arasında baktığımızda da benzer sonuçları görmekteyiz, erkekler %67.2, kızlar %32.8 oranında bulunmuştur. Literatürde İsra'il'den Levy ve ark.'nın [124] IgE ilişkili inek sütü allerjisinin klinik seyrinin incelendiği çalışmasında da istatistiksel anlamlılık bulunmamakla birlikte erkeklerin daha sık olduğu görülmüştür. Çalışmamızın bulguları diğer çalışmaların daha önce belirtmiş olduğu

gibi atopik hastalıklar ve astımın bebeklikten ergenlik dönemine kadar erkeklerde daha yüksek prevalansta saptanması ile uyumludur [85,125-126]. Ancak çalışmamızın sonuçları besin allerjili çocuklarda astım geliştirme riskinin erkek ya da kız çocuk olması ile ilgisi olmadığını göstermiştir.

Araştırmamızda ayrıca besin allerjisi geçenler ve besin allerjisi devam edenler arasında astım ve allerjik rinit sıklığı incelenmiş olup anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak literatürde iki ayrı çalışmada [124,127] persistan besin allerjisi olan çocuklarda geçici besin allerjili çocuklara göre astım ve allerjik rinit prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Öte yandan çalışmamızda allerjik rinitli çocuklarda besin allerjisi geçme yaşı [84 ay (51-96) (ortanca, çeyreklerarası aralık)] allerjik riniti olmayanlara [48 ay (12-72)] göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla besin allerjili olgularda besin allerjisi devam süresi ve allerjik besine tolerans geliştirme yaşının allerjik rinit ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Benzer bir ilişki astım ile tespit edilememiştir.

Almanya’da yapılan MAS doğum kohortu çalışmasında bir yıldan uzun süren besin duyarlılıklarının 5 yaşında iken allerjik rinit riskini 3.4 kat arttırdığı saptanmış ve yüksek total IgE düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur [128]. Araştırmamızın allerjik rinitli çocuklarla ilgili analizleri total IgE düzeyi ve besin allerjisi geçme yaşının allerjik rinit eşlik eden çocuklarda daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Araştırmamızın diğer dikkat çeken bir sonucu da allerjik rinitli çocuklarda VKİ’nin daha yüksek oluşudur. Hiçbir besin allerjili çocukta obezite sınırları içinde VKİ belirlenmemiş olsa da allerjik rinit eşlik eden çocukların VKİ daha yüksek saptanmıştır. Yüksek VKİ değerlerinin düşük spirometrik ölçüm değerleri, astım ve allerjik rinitle ilgili olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır [129-130]. Ancak besin allerjili çocuklarda astım ve allerjik rinit ile VKİ arasında ilişki gösteren araştırmaya rastlanmamıştır. Bu konunun yakın gelecekte daha detaylı araştırılması planlanmıştır.

Türkiye’de 9-11 yaş orası okul çocuklarında hipertonic tuzlu suyla yapılan bronş provokasyon testi ile bronş hiperreaktivitesi %24.2 sıklıkta saptanmıştır [73]. Çalışma grubumuzda ise besin allerjili çocuklarda bronş hiperreaktivitesi sıklığı %63 olup genel sağlıklılardaki sıklığa göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yakın gelecekte provokasyon testi yapılan olguların sayısının artırılması planlanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda besin allerjisi ile astım arasındaki ilişki incelenmiş ve besin allerjili çocuklarda astım sıklığının normal popülasyona göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Besin multisensitizasyonu ile aeroallerjen duyarlılığı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Aeroallerjen duyarlılığının (%40.7-%77.8) hemen hemen her türden besin allerjisinde ilerleyen yaşlarda ortaya çıktığı ve polen ya da perennial tipte aeroallerjen duyarlılığına sahip olmanın allerjik rinit veya astım için farklı düzeylerde risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Besin allerjili çocuklarda perennial aeroallerjen duyarlılığının (ev tozu akarı, hayvan tüyü, küf mantarları, hamam böceği) ve periferik kanda eozinofili saptanmasının astım gelişimi için anlamlı risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Öte yandan besin allerjisi yanında polen duyarlılığının allerjik rinit ile ilişkili olduğu ve astıma allerjik rinit eşlik ettiği takdirde astım şiddetinin arttığı belirlenmiştir.

SONUÇLAR

1. Besin allerjili ve astımlı çocuklarda en sık görülen besin allerjisi süt (%55.6) ve yumurta (%40.7) olarak tespit edilmiştir.
2. Besin allerjili çocuklarda atopi ve ailede allerjik hastalık öyküsü sağlıklı çocuklara oranla daha sıktır.
3. Besin allerjili çocuklar sağlıklılarla kıyaslandığında eozinofil yüzdesi ve sayısı ile total IgE düzeyi daha yüksek bulunmuştur.
4. Besin allerjili çocukların FEV1%, FVC% ve MEF25-75 ölçüm değerleri sağlıklı çocukların spirometrik ölçüm değerlerinden daha düşük bulunmuştur.
5. Besin allerjisi olan çocuklarda astım varlığında eozinofil yüzdesi, sayısı ve total IgE düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca eozinofil yüzdesinin >4.6 olması durumunda astım riskinin 2.9 kat arttığı tespit edilmiştir.
6. Besin allerjili çocuklarda astım tanısı olanlarda perennial aeroallerjen duyarlılığının daha yüksek oranda görüldüğü ve perennial aeroallerjen duyarlılığının astım riskini 3.2 kat arttırdığı saptanmıştır.
7. Besin allerjisi ve allerjik riniti olan çocuklarda allerjik riniti olmayanlara göre güncel yaş ve besin allerjisi geçme yaşının daha yüksek ve vücut kitle indeksinin daha büyük olduğu görülmüştür.
8. Ceviz allerjisi varlığında allerjik rinit sıklığının arttığı tespit edilmiştir.
9. Allerjik riniti olan çocuklarda en sık aeroallerjen duyarlılığı olarak polen duyarlılığı tespit edilmiş ve en sık polen duyarlılığının ise çayıra karşı olduğu saptanmıştır. Ayrıca allerjik riniti olanlarda olmayanlara göre ev tozu akarı duyarlılığı da anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur.
10. Anafilaksi sıklığının solunum yolu allerjik hastalığı eşlik edenlerde (astım ve/veya allerjik rinit) %35.3-%37.5 arasında, astım ve allerjik rinit eşlik etmeyen besin allerjili çocuklarda ise %26.9 oranında olduğu belirlenmiştir (p=0.009).

11. En sık görülen besin allerjileri (süt, yumurta, kuruyemiş, mercimek, et ve balık) ile aeroallerjen allerjisi birlikte incelendiğinde olguların %40.7-%77.8'inde aeroallerjen duyarlılığının eşlik ettiği, polen duyarlılığının perennial aeroallerjen duyarlılığından daha sık olduğu görülmüştür.
12. Astıma allerjik rinitin eşlik ettiği komorbid durumda astım şiddetinin arttığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004,113:832-36.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010,125:116-125.
3. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006,355:2226-35.
4. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006,368:733-43.
5. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000,55:240-5.
6. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004,113:8-14.
7. Peters S. The impact of comorbid atopic disease on asthma: clinical expression and treatment. *J Asthma* 2007,44:149-61.
8. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000,55:591-9.
9. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994,343:1127-30.
10. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987,79:683-8.
11. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990,117:561-7.
12. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994,93:446-56.

13. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203-7.
14. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am* 2006;90:97-127.
15. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-10.
16. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
17. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-35.
18. Du Toit DF. Auriculo-temporal nerve. Clinicopathological relevance to facial-maxillary practice. *SADJ* 2003;58:62-3.
19. Kaddu S, Smolle J, Komericki P, Kerl H. Auriculotemporal (Frey) syndrome in late childhood: an unusual variant presenting as gustatory flushing mimicking food allergy. *Pediatr Dermatol* 2000;17:126-8.
20. Johnson IJ, Birchall JP. Bilateral auriculotemporal syndrome in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32:83-6.
21. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
22. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55.
23. Sampson HA. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:42-50.
24. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631-7.
25. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:470-5.

26. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, et al.. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009,39:1027-35.
27. Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, Ebisawa M, Fiocchi A, et al. Cow's milk allergy as a global challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011,11:243-8.
28. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005,115:3-12; quiz 13.
29. Kim JS, Sampson HA. Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol* 2012,28:99-103.
30. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sonne B, Stewart D, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr* 1985,106:467-71.
31. Lebenthal E, Lee PC. Development of functional responses in human exocrine pancreas. *Pediatrics* 1980,66:556-60.
32. Bresson JL, Pang KY, Walker WA. Microvillus membrane differentiation: quantitative difference in cholera toxin binding to the intestinal surface of newborn and adult rabbits. *Pediatr Res* 1984,18:984-7.
33. Burgio GR, Lanzavecchia A, Plebani A, Jayakar S, Ugazio AG. Ontogeny of secretory immunity: levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva. *Pediatr Res* 1980,14:1111-4.
34. Soothill JF, Stokes CR, Turner MW, Norman AP, Taylor B. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. *Clin Allergy* 1976,6:305-19.
35. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003,3:331-41.
36. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004,113:958-64.
37. Sampson HA, MacDonald SM. IgE-dependent histamine-releasing factors. *Springer Semin Immunopathol* 1993,15:89-98.

38. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984,311:372-6.
39. Caffrey EA, Sladen GE, Isaacs PE, Clark KG. Thrombocytopenia caused by cow's milk. *Lancet* 1981,2:316.
40. Paganelli R, Levinsky RJ, Brostoff J, Wraith DG. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. *Lancet* 1979,1:1270-2.
41. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999,103:717-28.
42. Du Mont GC, Beach RC, Menzies IS. Gastrointestinal permeability in food-allergic eczematous children. *Clin Allergy* 1984,14:55-9.
43. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994,24:367-74.
44. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987,17:33-42.
45. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989,83:683-90.
46. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 1978,93:553-60.
47. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003,111:829-35.
48. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998,133:214-9.
49. Scanlon SA, Murray JA. Update on celiac disease - etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:297-311

50. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001,120:1026-40.
51. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004,113:11-28; quiz 29.
52. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005,3:1198-206.
53. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000,30 Suppl:28-35.
54. Waldmann TA, Wochner RD, Laster L, Gordon RS, Jr. Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss. *N Engl J Med* 1967,276:762-9.
55. Fisher AA. Allergic contact urticaria of the hands due to seafood in food handlers. *Cutis* 1988,42:388-9.
56. Hall RP. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: recent advances. *J Am Acad Dermatol* 1987,16:1129-44.
57. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004,113:805-19; quiz 820.
58. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999,104:114-22.
59. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998,132:132-6.
60. Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992,69:469-79.
61. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 2008,10;1-8.
62. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985,107:669-75.
63. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005,115:1076-80.

64. Woods, R.K., Weiner J, Abramson M, Thien F, Walters EH. Patients' perceptions of food-induced asthma. *Aust N Z J Med* 1996,26:504-12.
65. Nekam KL. Nutritional triggers in asthma. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1998,45:113-7.
66. Onorato J, Merland N, Terral C, Michel FB, Bousquet J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986,78:1139-46.
67. Peroni DG, Chatzimichail A, Boner AL. Food allergy: what can be done to prevent progression to asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002,89:44-51.
68. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000,11:162-7.
69. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000,162:1391-6.
70. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008,63 Suppl 86:8-160.
71. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000,55:116-34.
72. Bachert C, van Cauwenberge P. The WHO ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) initiative. *Chem Immunol Allergy* 2003,82:119-26.
73. Civelek E, Cakir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010,20:280-8.
74. Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalioglu G, Akpinarli A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol* 2006,17:269-77.

75. Tamay Z, Akcay A, Ones U, Guler N, Kilic G, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007,71:463-71.
76. Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc* 2004,104:7-15.
77. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001,108:2-8.
78. Meltzer EO. Allergic rhinitis: managing the pediatric spectrum. *Allergy Asthma Proc* 2006,27:2-8.
79. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001,108:147-334.
80. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994,149:59-64.
81. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009,39:261-70.
82. Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am J Dis Child* 1962,103:634-54.
83. Lee SK, Kniker WT, Cook CD, Heiner DC. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr* 1978,25:39-57.
84. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. In; 2011.
85. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005,127:502-8.

86. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, Garcia-Marcos L, et al. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)*.
87. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:477-84.
88. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, et al. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111:255-61.
89. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:863-71.
90. Adelroth E, Hargreave FE, Ramsdale EH. Do physicians need objective measurements to diagnose asthma? *Am Rev Respir Dis* 1986;134:704-7.
91. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, et al. CD4⁺ invariant T-cell-receptor⁺ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1117-29.
92. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, Powell RM, Angco G, et al. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1410-22.
93. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. In; 2006.
94. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059-65.

95. Oehling A, García B, Santos F, Córdoba H, Diéguez I, et al. Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992,2:78-83.
96. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thevenin F. Asthma caused by food allergy. *Rev Med Interne* 1996,17:551-7.
97. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007,119:1018-9.
98. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001,107:191-3.
99. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007,119:1016-8.
100. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008,101:166-73.
101. Hughes JL, Brown T, Edgar JD, Shields MD. Peanut allergy and allergic airways inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2010,21:1107-13.
102. Kulkarni N, Ragazzo V, Costella S, Piacentini G, Boner A, et al. Eosinophilic airway inflammation is increased in children with asthma and food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2012,23:28-33.
103. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012,129:906-20.
104. Dut R, Dizdar EA, Birben E, Sackesen C, Soyer OU, et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy* 2008,63:1605-9.
105. Sekerel BE, Saraclar Y, Tuncer A, Adalioglu G, Cetinkaya F. Standardization of methacholine inhalation challenge. *Turk J Pediatr* 1997,39:165-72.
106. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007,62:723-8.

107. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006,47:373-80.
108. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997,99:613-7.
109. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998,9:61-7.
110. Penard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005,60:1165-71.
111. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001,108:133-40.
112. Kagan RS, Joseph L, Dufresne C, Gray-Donald K, Turnbull E, Pierre YS, et al. Prevalence of peanut allergy in primary-school children in Montreal, Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2003,112:1223-8.
113. Schwartz N, Grossman A, Levy Y, Schwarz Y. Correlation between Eosinophil Count and Methacholine Challenge Test in Asymptomatic Subjects. *J Asthma* 2012,49:336-41.
114. Evans PM, O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PJ, Chung KF. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993,91:643-50.
115. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990,323:1033-9.

116. Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, Papadopoulos M, Fretzayas A, Lagona E. Asthma symptoms and bronchial reactivity in school children sensitized to food allergens in infancy. *J Asthma* 2008;45:590-5.
117. Leung TF, Lam CW, Chan IH, Li AM, Tang NL. Sensitization to common food allergens is a risk factor for asthma in young Chinese children in Hong Kong. *J Asthma* 2002;39:523-9.
118. Krogulska A, Dynowski J, Wasowska-Krolikowska K. Bronchial reactivity in schoolchildren allergic to food. *Ann Allergy Asthma Immunol*,105:31-8.
119. Cantani A, Micera M. Natural history of cow's milk allergy. An eight-year follow-up study in 115 atopic children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:153-64.
120. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.
121. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
122. Leung TF, Lam CW, Chan IH, Li AM, Ha G, et al. Inhalant allergens as risk factors for the development and severity of mild-to-moderate asthma in Hong Kong Chinese children. *J Asthma* 2002;39:323-30.
123. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, Host A, Bindslev-Jensen C. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:726-34.
124. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
125. Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:45-54.
126. Nieves A, Magnan A, Boniface S, Proud'hon H, Lanteaume A, et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med* 2005;99:347-54.

127. Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy* 2005;60:411-2.
128. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadensdorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:19-25.
129. Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, Melis MR, Bucchieri S, Vieggi G. A cross-sectional study assessing the relationship between BMI, asthma, atopy, and eNO among schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:330-6.
130. Yao TC, Ou LS, Yeh KW, Lee WI, Chen LC, Huang JL. Associations of age, gender, and BMI with prevalence of allergic diseases in children: PATCH study. *J Asthma* 2011;48:503-10.