



T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOKLU AEROALLERJEN DUYARLI
ASTIM VE/VEYA RİNİTLİ ÇOCUKLARDA
SEMPTOMLARDAN SORUMLU ANA ALLERJENİ
ÖNGÖRMEDE PROVOKASYON TESTİ ŞART MIDIR?**

DR. EZGİ GİZEM YÜCE

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015



T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOKLU AEROALLERJEN DUYARLI
ASTIM VE/VEYA RİNİTLİ ÇOCUKLARDA
SEMPTOMLARDAN SORUMLU ANA ALLERJENİ
ÖNGÖRMEDE PROVOKASYON TESTİ ŞART MIDIR?**

DR. EZGİ GİZEM YÜCE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:

PROF. DR. IŞIL BARLAN

DOÇ. DR. ELİF KARAKOÇ AYDINER

İSTANBUL 2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışta bulunmadığımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

DR.EZGİ GİZEM YÜCE

01.06.2015

ÖNSÖZ

Bundan dört yıl önce, pediatri asistanlığına başladığımda, tıbbın ne kadar özel ve diğerlerinden farklı bir dalına yöneldiğimin farkında değildim. Pediatri eğitimi sürecinde, muayene ettiğim miniklerin gözlerindeki masumiyet, safça endişeli bakışlar ve karşılıksız gülücükler bana çocuk hekimi olmanın tarifsiz keyfini yaşattı. Tüm çocuk hekimleri bilir ki; bizim için karşı taraf belli bir şikâyetinin giderilmesi için gelmiş sıradan bir hasta değildir, onun beslenme tarzından, sosyal yaşam koşullarına her şey bizi ilgilendirir ve ona yaptığımız küçük bir dokunuş uzunca bir hayatı olumlu ya da olumsuz yönde değiştirebilir... Ve işte dolu dolu geçen dört yılın ardından, değerli hocalarımdan almış olduğum eğitimle umuyorum ki ben de birçok minik hayata dokunup, onlara bir nebze de olsa olumlu katkılarda bulunacağım...

Bu süreçte onlar olmasa olmazdı diyebileceğim birçok kişi var; iki yıldan uzun bir süredir, yapmakta olduğumuz çalışmanın zorlu yollarında bana hep destek olan, atacağım her adıma bilgisi ve tecrübesiyle ışık tutan, zorlandığım her an bana ait yedek bir planı olduğunu bildiğim Doç. Dr. Elif Aydın'e, yapmış olduklarından dolayı çok ama çok teşekkür ederim... Benim için çok kıymetli bir tez hocası olmakla birlikte, bir abla gibi yakın ve yardımsever davrandığı ve bilgisini, tecrübesini benimle paylaştığı için kendisine minnettarım...

Pediatri gibi stresli bir bölümün, Onkoloji gibi çok zor bir dalıyla ilgilenmesine rağmen her daim, karşımıza güleryüzüyle çıkan ve içimizi ısıtan pediatriinin pozitif enerji kaynağı, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülnur Tokuç Hoca'm, umarım sizin gibi ismi söylendiğinde gülümseme izi bırakabilen, değerli bir hekim olabilirim...

Tezimin hem uygulama hem de laboratuvar kısmında destek sağlayan ve hiç bitmeyeceğini düşündüğüm olumsuz zamanlarda bile ha gayret diyerek destek olan Doç. Dr. Safa Barış, Dr. İsmail Ögülür, Dr. Mahmut Öztürk, Özlem Karabidek ve şimdi kilometrelerce uzakta olsa da bu çalışmaya başlamamıza vesile olan Doç. Dr. Ahmet Özen, sizlere çok teşekkür ediyorum, sizlerin desteğiyle bu çalışma anlam kazandı...

Çalışmanın kapsamında bulunan fakat hastanemizde cihazı mevcut olmayan akustik rinometri testini nasıl yapacağımız konusunda kara kara düşünürken, bize kapılarını açan, cihazın kullanımı konusunda eğitim veren, her gidişimizde güleryüzle karşılayan ve desteklerini esirgemeyen Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği'nden Doç.Dr.Aslı Şahin Yılmaz ve Prof.Dr.Çağatay Oysu'ya çok teşekkür ederim.

İlkokul sıralarından başlayıp, üniversite sınavına, tıp fakültesinin zorlu yollarından, asistanlığa ve nihayet uzmanlığa uzanan bu çok uzun yolda her zaman bana destek olan, benimle birlikte her sınavın stresini paylaşan ve bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babam, sizin evladınız olmak benim için büyük bir şans, umarım geldiğim yerle size layık olabilmiş ve gururlandırabilmişimdir. Dört yıl önce TUS'ta ben farklı bir branşı tercih etmek isterken, mutlaka çocuk hekimliğini seçmem gerektiğini söyleyerek beni buna ikna eden ve kendi elleriyle tercih listeme Marmara Pediatri'yi ekleyen babama hayatımdaki bu köklü değişikliği yapmama vesile olduğu için ayrıca teşekkür ederim...

Tıp fakültesi mezunu olmamasına rağmen, bu yolun başından beri benimle adeta bir tıp öğrencisi gibi her sınavın heyecanını paylaşan, her defasında başarılı olacağıma dair benimle iddiaya giren, çocuk hekimi olmamı gönülden isteyen ve destekleyen, asistanlığım boyunca tatil günleri istemeyerek gittiğim her nöbetten sonra beni ödüllendirerek nöbet fobimi yenmemi sağlayan ve doktor bir bayan olarak gerek hayata, gerek mesleğime dair önümde hangi engel olursa olsun birlikte aşacağımızı hissettiren sevgili eşim Levent Caner Yüce; iyi ki varsın... Senin desteğin olmasa pediatriyi yolun çok başındayken bırakmış olabilirdim...

Dört koca yılı acı tatlı birçok anıyla geride bıraktığımız, nöbetler başta olmak üzere zorlu durumlar karşısında bazen kötü ve stresli günler geçirdiğimiz eşkıdemlerimiz, hepimizi tanımış olmaktan ötürü çok memnunum. Burada ömür boyu hayatımdan çıkmayacak çok değerli dostlukların temelini attım... Hepinizin yolu açık olsun, bir yerlerde tekrar karşılaşmayı dilerim...

Ve sözün bittiği yerdeyim... Bilgisi, tecrübesi, her durum karşısında kararlı duruşu ve tam bir Karadeniz kadını olmasıyla kendisine hayranlık duyduğum, Çarşamba toplantılarını hayatıma kazandıran, bana yayın okumanın, bilimselliğin ve çalışma yapmanın keyfini gösteren, asla elimde olanla yetinmemeyi hep daha fazlası için çok çalışmam gerektiğini öğreten Prof. Dr. Işıl Barlan Hoca'm; keşke bugün sınav jürimde sizi de görebilseydim... Ama biliyorum siz buralarda bir yerlerdesiniz, bu çalışmayı tamamladığınızı biliyorsunuz ve bizimle gurur duyuyorsunuz... Bunu tezimi bitirdiğim gece rüyamda bile gördüm...

Hani dedim ya bir çocuğun hayatına dokunuşumuz onu tümüyle değiştirebilir diye; sizi tanımadan önce ben uzmanlığımı bitirip biryerlerde hekimlik yapmaktan başka amacı olmayan biriydim. Fakat şimdi var olanın en yenisini öğrenmenin, var olmayanı keşfetmeye çalışmanın heyecanını taşıyorum sayenizde. Öğrettiğiniz her kelime için minnettarım, ömrüm boyunca ‘bu çocuk immun yetmezlik olmasın!’ diye düşündüğüm her hastada sizi anacağım, ışıklar içinde yatın Hoca’m...

Tezimi vakitsizce kaybetmiş olduğumuz, çok değerli hocam Prof.Dr.İşıl Barlan’a ithaf ediyorum.

Dr.Ezgi Gizem Yüce

Haziran 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Allerjik Rinit.....	2
2.1.1. Allerjik Rinit Epidemiyolojisi.....	2
2.1.2. Semptom ve Klinik Bulgular.....	2
2.1.3. Allerjik Rinit Sınıflaması ve Şiddeti.....	4
2.1.4. Allerjik Rinit -Risk Faktörleri.....	5
2.1.5. Allerjik Rinit Patogenezi.....	6
2.1.6. Tanı.....	7
2.1.6.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	7
2.1.6.2. Rinit semptomları olan hastalarda fizik muayene..	8
2.1.6.3. Allerji Deri Testleri.....	8
2.1.6.4. İn Vitro Testler.....	10
2.1.7. Tedavi.....	14
2.1.7.1. Çevresel Faktörlerin Kontrolü.....	14
2.1.7.2. Farmakoterapi.....	14
2.1.7.3. Allerjen Spesifik İmmunoterapi.....	16
2.2. Astım.....	17
2.2.1. Etyoloji.....	17
2.2.2. Epidemiyoloji.....	18
2.2.3. Patogenez.....	18
2.2.4. Klinik.....	19
2.2.5. Tanı.....	20
2.2.6. Tedavi.....	23
2.2.6.1. Düzenli Takip ve Değerlendirilmesi.....	23
2.2.6.2. Hasta Eğitimi.....	23
2.2.6.3. Astım Şiddetini Etkileyen Faktörlerin Kontrolü....	24
2.2.6.4. Astım Farmakoterapisinin İlkeleri.....	24
2.2.7. Astım/Allerjik Rinit Tek Havayolu Tek Hastalık.....	27
2.2.8. Çoklu Allerjen İmmunoterapisinin Klinik Etkinliği.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Deri Prik Testi.....	31
3.2. Dilüsyonlu Deri Prik Testi.....	32
3.3. Serum Spesifik IgE, Hemogram, , 25 OH D vitamini, Rast.....	32
3.4. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT).....	33
3.4.1. Spirometri.....	33

3.4.2. Metakolinle Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi.....	33
3.5. Bazofil Aktivasyon Testi (BAT).....	34
3.6. Nazal Provokasyon Testi (NPT) ve Akustik Rinometri.....	35
3.7. Görsel Analog Skalası.....	36
3.8. Semptom ve Medikasyon Skorlaması.....	36
3.9. Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analizler.....	37
4. BULGULAR.....	40
4.1. Demografik Bulgular.....	40
4.2. Tanısal Testler.....	44
4.2.1. Solunum Fonksiyon Testleri.....	44
4.2.2. Total IgE, Eosinofili, Spesifik IgE'ler.....	46
4.2.3. Deri Prik Test ve Dilüsyonlu DPT.....	47
4.2.4. Bazofil Aktivasyon Testi (BAT).....	48
4.2.5. Nazal Provokasyon Testi.....	49
4.3. Korelasyonlar.....	50
4.4. NPT'nin Diğer Test ya da Testlerin Kombinasyonu ile Karşılaştırılması	50
5. TARTIŞMA.....	55
5.1. Klinik Bulguların Tartışılması.....	55
5.2. Duyarlanmanın belirlenmesinde kullanılan testlerin tartışılması.....	58
5.3. Semptomlara neden olan ana allerjenin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin tartışılması.....	60
5.4. Çalışmanın kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri.....	60
6. KAYNAKLAR.....	63
7. EKLER	71
6.1. Bilgilendirme ve Gönüllü Onam Formu.....	71
6.2. Etik Kurul Onayı.....	75
6.3. Nazal Provaokasyon Testinde Kullanılan Skorlama.....	76
6.4. Görsel Analog Skalası.....	77
6.5. Günlük Takip Formu.....	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Şematik olarak akustik rinometri cihazı ekipmanlarının gösterilmesi.....	13
Şekil 2: Akustik rinogram	13
Şekil3: Çalışma tasarımı.....	31
Şekil 4: Hastaların başvuru şikayetleri.....	40
Şekil 5: Ortalama TSS ve TMS aylara göre dağılımı	43
Şekil6: Bazal ve bronkodilatatör sonrası SFT değerleri	45
Şekil 7: Metakolinle Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi ve PC20 değerleri	45
Şekil 8: NPT HDM – NPT çim poleni pozitifliği olan hastalarda BAT sonuçları....	50
Şekil 9: İstanbul’da polen miktarının aylara göre dağılımı.....	56
Şekil 10: İstanbul’da polen çeşitliliğinin mevsimlere göre dağılımı.....	57

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo.1:	Astım Kontrol Seviyeleri.....	22
Tablo.2:	Astımda basamak tedavisi (5 yaş üzeri çocuklar için).....	26
Tablo.3:	İnhale budesonide ve nazal mometazonun dozları ve skorlaması.....	37
Tablo.4:	Korelasyon katsayısı yorumu.....	38
Tablo.5:	Kappa katsayısının yorumlanması.....	38
Tablo.6:	Duyarlılık, özgüllük, PPV,NPV hesaplanması.....	39
Tablo.7:	Hastaların demografik bulguları.....	40
Tablo.8:	Rinit semptomlarını tetikleyen ortamlar.....	42
Tablo.9:	Astım semptomlarını tetikleyen ortamlar.....	42
Tablo.10:	Sezon boyunca aylara göre semptom ve medikasyon skoru dağılımı...	43
Tablo.11:	Solunum fonksiyon testlerinin bazal ve bronkodilatatör sonrası ortalama değerleri.....	44
Tablo.12:	Total IgE ve eosinofil değerleri.....	46
Tablo.13:	Allergen spesifik IgE ve 25 OH D vitamini değerleri.....	46
Tablo.14:	DPT sonuçları ve ortalama endürasyon çapları.....	47
Tablo.15:	Dilüsyonlu DPT sonuçları ve ortalama endürasyon çapları.....	48
Tablo.16:	HDM ve çim poleni için BAT sonuçları.....	48
Tablo.17:	NPT HDM sonuçları.....	49
Tablo.18:	NPT Çim poleni sonuçları.....	49
Tablo.19:	NPT HDM ve çim poleni için semptom skorlarının ortalama değerleri.	49
Tablo.20:	BAT'ın sağlıklı bireylerde ve AR'li hastalarda duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV, istatistiksel anlamlılık ve kappa uyuma açısından değerlendirilmesi.....	51
Tablo.21:	BAT HDM ve NPT HDM'nin 3 koşula göre karşılaştırılması.....	51
Tablo.22:	BAT çim poleni ve NPT çim poleni'nin 3 koşula göre karşılaştırılması	52
Tablo.23:	NPT HDM'nin hem DP hem de DF dilüsyonlu DPT oranlarına göre karşılaştırılması.....	52
Tablo.24:	NPT çim poleni'nin, dilüsyonlu DPT çim poleni ile karşılaştırılması...	52
Tablo.25:	NPT'nin, dilüsyonlu DPT 1/100 VE BAT kombinasyonu ile karşılaştırılması.....	53
Tablo.26:	NPT HDM'nin hasta beyanı ile karşılaştırılması.....	54
Tablo.27:	NPT çim polenin hasta beyanı ile karşılaştırılması.....	54

KISALTMALAR

AA	Allerjik astım
AD	Atopik dermatit
AR	Allerjik rinit
ARIA	Allergic rhinitis and it's impact on asthma
BAT	Bazofil aktivasyon testi
BHR	Bronş hiperreaktivitesi
DF	Dermatophagoides farinae
DP	Dermatophagoides pteronyssinus
DPT	Deri prik test
FA	Food allergy / Besin allerjisi
FEIA	Fluorescent enzyomoimmunoassay
FEV1	Forced expiratory volüm / Zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi
FVC	Forced vital capacity / Zorlu vital kapasite
HDM	House dust mite / Ev tozu akarı
IKS	İnhale kortikosteroid
INS	İntranazal steroid
LABA	Uzun etkili B2 agonist
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
Maks	Maksimum
MCA	Minimal kesit alanı
Min	Minimum
NPT	Nazal provokasyon testi
NPV	Negatif prediktif değer
Ort	Ortalama
PC20	Provokatif konsantrasyon 20
PEF	Peak expiratory flow / Zirve akım hızı
PPV	Pozitif prediktif değer
RAST	Radioallergosorbent test
SFT	Solunum fonksiyon testi
SS	Standart sapma
TAMS	Total astım medikasyon skoru
TASS	Total astım semptom skoru
TKMS	Total konjonktivit medikasyon skoru
TKSS	Total konjonktivit semptom skoru
TMS	Total medikasyon skoru
TRMS	Total rinit medikasyon skoru
TRSS	Total rinit semptom skoru
TSS	Total semptom skoru
V	Volüm

ÖZET

Çoklu Aeroallerjen Duyarlı Astım ve/veya Rinitli Çocuklarda Semptomlardan Sorumlu Ana Allerjeni Öngörmede Provokasyon Testi Şart mıdır?

Giriş ve Amaç: Allerjen spesifik bronşiyal veya nazal provokasyon testleri,(NPT) astım(AA) ve/veya alerjik riniti (AR) olan multisensitize hastalarda semptomlardan sorumlu ana allerjeni öngörmede altın standart testler olarak bilinir. Bu çalışmada, semptom skoru, spesifik IgE, deri prik test (DBT) ve bazofil aktivasyon testi(BAT) kombinasyonuyla, allerjen spesifik NPT'nin sonucunu öngörecektir bir algoritma oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Alerjik riniti olan ve multisensitize elli iki (12K/40E) hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara, semptom ve medikasyon skorları dağıtıldı, DPT, dilüsyonlu DPT yapıldı, aeroallerjenler için spesifik IgE bakıldı, Solunum fonksiyon testi(SFT), metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testi, ev tozu(HDM) ve çim poleni için BAT yapıldı.NPT ile eşzamanlı olarak akustik rinometri yapıldı.

Bulgular: 52 hastadan(11±3yaş) , 39'unda AA+AR vardı, 13'ünde ise sadece AR vardı. 23/52 hastada ailesel atopi öyküsü vardı. SFT'de 11 hastada FEV1 için, 12 hastada FVC için ve 16 hastada MEF25-75 için reversibilite saptandı. Metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testi sadece 12 hasta için negatif bulundu. DPT, (DP:6.7±2.6, DF:6.2±2.7 ve çim poleni:6.9±2.5mm) ve spesifik IgE (HDM:32±24, çim poleni:31±4IU/ml) olarak değerlendirildi. Dilüsyonlu DPT'de ise DP için 5 hasta, DF için 8 hasta ve çim poleni için 7 hastada 1:10000 titrasyonda pozitif sonuç saptandı. NPT'de HDM için 31/39 (%79) ve çim poleni için 30/41 (%73) hasta provoke oldu. BAT ise, HDM için 38/43 (%88) hastada, çim poleni için 41/43 (%95) hastada pozitif.

Sonuç: BAT, HDM ve/veya çim poleni ile duyarlanmış hastaların çoğunu teşhis etmede duyarlı ve allerjen duyarlılığını belirlemede DPT/sIgE kadar etkili, fakat semptomlardan sorumlu ana allerjeni öngörmede NPT kadar başarılı değil.

Semptomlardan sorumlu ana allerjeni öngörmede NPT şart mıdır?Evet şarttır.

Anahtar kelimeler:rinit, astım, polisensitize, nazal provokasyon

ABSTRACT

Is nasal provocation really needed to estimate the major allergen in multi-sensitized children with asthma/rhinitis?

Background: Allergen specific bronchial or nasal provocation tests (NPT) are known as gold standard method to determine the major allergen causing symptoms in multi-sensitized patients with asthma (AA) and/or rhinitis (AR). Current study aimed to set an algorithm to estimate the result of allergen specific NPT by combination of symptom scores, specific IgE, prick test (SPT) and basophil activation test (BAT).

Materials and Methods: Fifty-two (12F/40M) aeroallergen multi-sensitized patients with AR were enrolled. All patients were evaluated with symptom and medication scores, SPT, diluted SPT and specific IgE's for aeroallergens, PFT, bronchial provocation (BPT) with methocholine, BAT with house-dust-mite (HDM) and çim poleni pollen. In addition, NPTs with HDM and grass pollen were performed simultaneously with acoustic rhinomanometry.

Results: Among fifty-two patients (11±3years), 39 clinically had AA+AR and 13 had only AR. Parental atopy was remarkable in 23/52 patients. Reversibility in PFT was determined in 11 patients for FEV1, 12 for FVC and 16 for MEF25-75%. BPT with methacholine was negative in only 12 patients. SPTs (DP:6.7±2.6, DF:6.2±2.7 and grass:6.9±2.5mm) and specific IgE (HDM-mix:32±24, grass-mix:31±4IU/ml) were positive in all patients for HDM and grass mix, respectively. Diluted SPTs (1/10000) were determined as positive in only 5 patients for DP, 8 for DF and 7 for grass. In addition, NPTs were provoked in 31/39 (79%) and 30/41 (73%) and BATs were positive in 38/43 (88%) and 41/43 (95%) patients for HDM and grass, respectively.

Conclusion: BAT was able to diagnose most of patient sensitized to HDM and/or grass and efficient as much as spt/sIgE in determination of allergen sensitization. But it was not successful as NPT in defining major allergen causing symptoms. Is nasal provocation really needed to estimate major allergen? Yes, it is

Key words: rhinitis, asthma, multisensitized, nasal provocation

1) GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik rinitli hastalarda allerjen spesifik immünoterapinin hangi allerjene yönelik yapılacağına karar vermek için hastanın duyarlanmaları araştırılmaktadır. Tek bir allerjen ile duyarlanması olan ve semptomlarının bu allerjenle uyarıldığı bilinen rinitli bir hastada immünoterapinin planlanması oldukça kolaydır. Ancak allerjik rinitli hastaların birçoğunun birden fazla allerjenle duyarlandıkları bilinmektedir. Ayrıntılı bir öykü ile birlikte çevresel karşılaşmalar, yaşanan ortama ait lokal aerobioloji; polenler, mantar ve küfler, evcil hayvan kaynaklı allerjenler, ev tozu akarları, hamam böceği gibi antijenlerin hangi zaman dilimlerinde en yüksek konsantrasyona ulaştığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak klinik olarak semptomlardan sorumlu esas allerjen tespit edilmeye çalışılmaktadır. Bu bağlamda çoklu allerjen duyarlanması olan allerjik hastalarda semptomlardan sorumlu allerjen(ler)in belirlenmesi immünoterapi etkinliği için büyük önem taşımaktadır. Klinik pratikte, hastadan alınan öykü, deri prik testi ve allerjen spesifik IgE tayini kullanılmaktadır. Altın standart olarak kabul edilen allerjene özgü nazal ve bronşiyal provokasyon testleri ise uygulama zorluğu, maliyet ve tecrübe gerektirmesi gibi nedenlerden ötürü daha çok araştırma kapsamında kullanılmaktadır. Bu durumda semptomlardan sorumlu allerjenin belirlenmesinde provokasyon testlerinin yerini tutabilecek alternatif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (1-5).

Bu çalışmada çoklu aeroallerjen duyarlı rinitli çocuklarda semptomlardan sorumlu ana allerjeni öngörmede öykü ve birinci basamak tanısal yöntemleri kullanarak altın standart olan provokasyon testlerinin sonucunu öngörecektir bir algoritma oluşturulması amaçlanmaktadır.

2) GENEL BİLGİLER

2.1. Allerjik Rinit

Rinit, burnun inflamasyonu olarak tanımlanır ve burun akıntısı, hapşırık, tıkanıklık ve kaşıntı gibi nazal semptomlarla kendini gösterir. Bu semptomlar, iki veya daha fazla ardışık günlerde, sıklıkla bir saatten uzun süreli oluşur (6).

2.1.1. Allerjik Rinit Epidemiyolojisi

Allerjik rinit tüm dünya nüfusunun %20-40'ını etkiler. Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda allerjik rinitin çocuklarda %2.9-39.9 oranında görüldüğü saptanmıştır. Son 10 yılda prevalans giderek artmaktadır (7).

Allerjik rinit burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomlara neden olan inflamatuvar bir hastalıktır. Allerjik rinit sıklığını saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda değişik ülke ve şehirlerde birbirinden çok farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu farklılıklar coğrafi ve genetik farklılıkların yanı sıra, yaş grubu ve kullanılan yöntemlerdeki farklılıklarla açıklanabilir. Çünkü bazı çalışmalarda sadece anket yöntemi kullanılırken, bazı çalışmalarda anketin yanında deri prik testi ve/veya spesifik IgE ölçülmesi gibi objektif yöntemler de kullanılmıştır. Anket çalışmalarında allerjik rinit tanısı için “allerjenlerle temas sonrasında allerjik rinit semptomlarının ortaya çıkıp çıkmadığı” veya “doktor tanımlı allerjik rinit varlığı” veya “enfeksiyon semptomları olmaksızın tekrarlayıcı rinit/rinokonjunktivit semptomlarının olup olmadığı” gibi farklı sorular sorulmuştur. Sorulardaki bu farklılıklar sonuçlar arasındaki değişkenliği bir oranda açıklayabilir. Ayrıca enfeksiyonlar, iritanlar, hormonlar, anatomik değişiklikler ve bazı ilaçların da benzer semptomlara neden olması allerjik rinit sıklığı ile ilgili çalışmaların sonuçlarını etkilemektedir (7).

2.1.2. Semptom ve Klinik Bulgular

Hapşırık, burun kaşıntısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı boğaz, kulak ve damak kaşıntısı allerjik rinitte en sık görülen semptomlardır.

Duyarlı olunan allerjene maruziyetle semptomların tetiklenmesi tipiktir. Buna paralel olarak polen allerjisi olan hastaların semptomları özellikle güneşli ve rüzgarlı havalarda, bahar mevsiminde artış gösterir. Semptomlar belli aylarda olabildiği gibi yıl boyu da sürebilir (pereniyal rinit). Gözlerde kızarıklık, kaşıntı, sulanma ve fotofobi

daha çok polen allerjik hastalarda tabloya eşlik eder. Göz semptomlarının tabloya eşlik etmesi allerjik rinitin nonallerjik rinitten ayırımında yardımcı olabilir. Nazal konjesyona bağlı nazolakrimal kanalın obstrüksiyonu göz semptomlarının şiddet artışına sebep olmaktadır. Burun akıntısı çoğunlukla serözdür. Pürülan akıntı olması sinüzit gibi enfeksiyöz durumları düşündürmelidir. Seröz burun akıntısı yerini zamanla burun tıkanıklığına bırakabilir. Burun tıkanıklığı, allerjik rinitli hastaları genellikle en fazla rahatsız eden semptom olup, geceleri daha fazladır ve daha çok yıl boyu maruz kalınan allerjenlerle ortaya çıkar, uyku kalitesinde düşüşe ve horlamaya neden olabilir. Ayırıcı tanısında çok farklı hastalıklar bulunduğundan, özellikle diğer rinit semptomlarının eşlik etmediği izole burun tıkanıklığı varlığında dikkatli olunmalıdır (8,9).

Allerjik rinitte astımda görülen bronş hiperreaktivitesine benzer nazal hiperreaktivite görülebilir. Hastalar duyarlı oldukları allerjenler dışında parfüm, deterjan, çeşitli kimyasallar, sigara dumanı, hava kirliliği, ısı değişikliği, nem ve soğuk hava gibi uyaranlarla karşılaştıklarında semptomatik olabilirler (10,11). Bu bulgular da allerjik rinit ve astımda tek havayolu, tek hastalık teorisini destekleyen durumlardandır.

Yorgunluk, halsizlik, uykuya eğilim allerjik inflamasyonun nonspesifik sistemik şikayetleri olabileceği gibi, burun tıkanıklığı nedeniyle ortaya çıkan horlamanın uyku kalitesini bozmasıyla da ilgili olabilir. Uyku kalitesinin bozulması ve rinit semptomları konsantrasyon bozukluğuna neden olarak okul performansını da olumsuz yönde etkiler. Polen allerjisi olanlarda daha sık olmak üzere nadiren şiddetli kaşınma gibi cilt semptomları rinite eşlik edebilir (9,12)

Allerjik rinitin klinik bulguları özellikle çocuklarda çok zengindir. Sadece inspeksiyonla allerjik rinit lehine birçok bulgu saptanabilir. Çocuklar burun tıkanıklığı ve kaşıntıyı azaltmak için sık sık elleriyle burunlarının ucunu havaya doğru kaldırırılar. Bu hareket *allerjik selam* olarak adlandırılmaktadır. Allerjik selamın sık tekrarlanması burun ucunun hemen üzerinde *allerji çizgisi* denilen yatay bir çizgiye neden olur. Bu görünümün genelde iki yıl kalıcı burun kaşınmasını takiben oluştuğu kabul edilmektedir. Burun akıntısı, burnun sık temizlenmesi ve kaşıma nedeniyle burun kanatları cildinde kuruma ve çatlama görülür (9,13).

Allerjik rinit hastalarında klasik bulgulardan birisi de alt göz kapağının altındaki deri renginin koyulaşması olarak tariflenen allerjik parıltıdır (*allergic shiner*). Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza bağlı olarak epidermiste hemosiderin toplanmasıdır. Alt göz kapağı derisinin incelenmesi sonucu *Dennie-Morgan çizgileri olarak* adlandırılan yatay konsantrik kıvrımlar görülebilir. Nedeni Müller kasının venöz staza bağlı oksijenasyonun azalması ve hipoksiye bağlı devamlı spazmıdır (10,13).

2.1.3. Allerjik Rinit Sınıflaması ve Şiddeti (14)

İntermittan Semptomlar < 4 gün/hafta veya < 4 hafta	Persistan Semptomlar > 4 gün/hafta ve > 4 hafta
Hafif Uyku: Normal Günlük aktiviteler: Normal İş-okul aktiviteleri: Normal Şiddetli semptomlar: Yok	Orta-ağır Uyku: Anormal Günlük aktiviteler: Kısıtlı İş-okul aktiviteleri: Anormal Şiddetli semptomlar: var

Allerjik rinitin şiddetini ölçmek zordur, çünkü büyük ölçüde hastaların semptomları algılamasına dayanır. Bu semptomları ölçeklendirmek için çeşitli yöntemler kullanılır:

Semptom skorları: Görsel analog skalaları (15)

Nazal obstrüksiyonun ölçülmesi: Zirve ekspiratuar akım ölçümü; akustik rinometre, rinomanometre (16)

İnflamasyonun ölçülmesi: Nazal lavaj, sitoloji veya biyopside hücreler, mediyatörler ve/veya nitrik oksit analizi (17)

Reaktivitenin ölçülmesi: Histamin, metakolin, allerjen vb. ile nazal provokasyon

Koku duyusunun ölçülmesi

Allerjik rinitin şiddeti, semptomların şiddetine ve sosyal, iş, okul yaşamını etkilemesine göre hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırılır. Hafif allerjik rinitte rinit semptomları vardır ama rahatsız edici değildir.

Uykuda bozukluk, günlük aktivitelerde olumsuz etkilenme, boş zaman faaliyetlerinde ve/ veya spor yaparken kısıtlılık, okul veya iş yaşamında olumsuz etkilenme yoksa hafif allerjik rinit olarak tanımlanır. Eğer bu durumların herhangi birinde sorun yaşanır orta-ağır allerjik rinit olarak sınıflandırılır. Allerjik rinit şiddeti tedaviden bağımsızdır (7).

2.1.4. Allerjik Rinit -Risk Faktörleri

2.1.4.1. Genetik predispozisyon

Erkek cinsiyet, ailede özellikle anne-babada allerjik hastalık bulunması, kardeşlerde aeroallerjen duyarlılığının saptanması, besin allerjisi mevcudiyeti, nemli ve küflü ev ortamı, yeşil alanda yaşıyor olması ve hava kirliliğinin fazla olduğu bölgede ikamet etmesi allerjik rinit gelişimi için önemli görülen risk faktörlerindendir.

2.1.4.2. Allerjenler: Allerjik rinitte en yaygın tetikleyici faktörler aeroallerjenlerdir. Mevsimsel allerjik rinitte sıklıkla polenler, perennial allerjik rinitte ise ev tozu akarları, küf sporları, evcil hayvanlar ve hamam böceği allerjenlerdir (18).

2.1.4.2.1. Ev Tozu Akarları: Persistan allerjik rinitli ve astımlı olguların önemli bir kısmı ev tozu akarlarına allerjiktir En önemli ve en sık allerjiye neden olan türleri *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) ve *Dermatophagoides farinae* (DF)'dir. Ev tozundaki akar miktarı coğrafi bölgeye göre değişim gösterir. Akarlar başlıca insan deri döküntüleriyle beslenir ve özellikle ev içi ortamda döşemelerde bulunan halı ve kilimlerde, yastıklarda, yorganlarda, battaniyelerde, mobilyaların kumaş yüzeylerinde ve tüylü oyuncaklarda bol miktarda bulunur. Büyüme ve gelişmeleri sıcak (25-30°C) ve nemli ortamlarda (nispi nem %70-90) en yüksek derecede olur. Ortamdaki nem miktarı %50'nin altına indiği takdirde uzun süre yaşayamazlar (19,20).

2.1.4.2.2. Polenler: Polenler bitkilerin erkek hücrelerini dışı çiçeğe taşıyan yapılarıdır. Taşınma şekline göre anemofil (rüzgarla taşınan) ve entemofil (böceklerle taşınan) olarak iki grupta incelenir. En önemli allerjik polenler rüzgarla taşınan polenlerdir. Polenler rüzgarın etkisiyle çok uzak mesafelere (200 km gibi) taşınabilir ve polen kaynağından çok uzakta bile olsalar duyarlı kişileri etkileyebilirler.

Ancak yine de allerjik polene sahip bitkilerin bulunduğu bölgelerin yakınında polen yoğunluğunun daha yüksek olması nedeniyle allerjik duyarlılığı olan kişilerde daha ağır semptomların görülmesi kaçınılmazdır (21).

2.1.4.2.3. Kf Mantarı Sporları: Kf sporları havada en fazla bulunan partiküllerdir. Sıcak ve nemli bölgelerde üreme imkanı bularak çoğalırlar ve soğuk ve kuru bölgelerde reyemezler. Kf sporları 3-10 µ kadar olan büyüklükleriyle solunum sisteminde etkili olabilir ve duyarlı kişilerde allerjik rinit ve astımı tetikleyerek yıl boyu ya da mevsimsel bulgulara neden olabilir (18).

2.1.4.2.4. Kedi ve Köpek Allerjenleri: Kediler ve köpekler ev içinde en sık bulundurulan hayvanlar olup, vücut yapılarıyla ilgili allerjenleri duyarlı kişilerde allerjik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (20).

2.1.4.2.5. Böcekler: Hamam böceklerinin ev içi allerjenler olarak etki ettikleri son yıllarda dikkat çekmiştir. Hamam böceklerine karşı duyarlılık sosyoekonomik düzey ile ters orantılıdır. Özellikle gecekondularda, nemli zemin katlarda yaşayan ailelerde allerjik rinite sık neden olur.

2.1.4.2.6. Besin Allerjenleri: Allerjik rinitli olgularda besin allerjenleri etkili olabilmektedir. Bebeklerde en sık görülen besin allerjisi inek stdr ve inek sütü allerjisi olan bebeklerin bir kısmında allerjik rinit bulguları görülebilmektedir. Ayrıca, polen allerjisi bulunan bazı olgularda polenlerle ilgili benzer allerjenleri bulunduğu düşünülen besinlerin yenmesiyle allerjik bulgular ortaya çıkabilmektedir Bu bulgular oral allerji sendromu, allerjik rinit, astım ve anafilaksi şeklinde olabilir. Örneğin; huş ağacı polenine allerjik bulunan kişilerde elma, kabuklu yemişler ve çeşitli sebzeler gibi besinlerle allerjik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Benzer şekilde lateks ile muz, kestane ve kivi arasında çapraz reaksiyon görülmektedir (18).

2.1.5. Allerjik Rinit Patogenezi

Allerjik rinit nazal mukozanın IgE ve non-IgE aracılı yangısı ile karakterize kronik yangısal bir hastalıktır. Allerjik rinit tipik olarak inhale edilen allerjene karşı gelişen IgE aracılı tip 1 hiperduyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanabilir. Ancak sadece mast hücre ve mediyatörleri değil, farklı Th lenfosit alt tipleri, eozinofiller ve bazofiller gibi çok çeşitli hücreler ve bunlardan ortama salınan mediyatörler patolojik ve klinik bulgulardan sorumludur. Bu süreçte rol oynayan hücre, mediyatör ve nörojenik mekanizmaların aydınlatılması, tedavi planlaması açısından da önem taşır (6).

Allerjik rinit patogeneğinde hem sistemik IgE yapımı hem de nazal mukozada bölgesel IgE yapımı rol oynar. IgE, allerjen maruziyeti sonrasında birçok farklı hücre grubunun interaksyonu sonucunda yapılır; mast hücre ve bazofiller üzerindeki FcεRI reseptörlerine bağlanması sonucunda ise histamin ve lökotrienler gibi birçok mediyatör ortama salınarak allerjik doku yanıtının ortaya çıkmasını sağlar. IgE yüksek ve düşük afiniteli reseptörlere bağlanarak etki gösterir (22).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Allerjik rinitte tanı öykü, ayrıntılı fizik muayene ve yardımcı laboratuvar testleri ile koyulabilir. Öykü gerektiğinde tek başına tanı koydurabilir ve oldukça önemlidir. İyi bir öykü ile allerji semptomlarını başlatan etkenler, mevsimsel farklar, eşlik eden diğer hastalıklara ait semptomlar (otit, sinüzit, astım gibi), tedaviye yanıt ve ailede atopinin varlığı belirlenebilir (23).

Allerjik öykü alınırken her yakınma ve semptom başlangıç tarihinden itibaren ayrı ayrı sorgulanmalıdır. Semptomların sıklığı (devamlı veya epizodik); yılın hangi döneminde belirgin olduğu (mevsimsel, yıl boyu veya bunların kombinasyonu); şiddeti (geçmişte ve şimdi); süresi; yakınmayı uyaran veya ağırlaştıran etkenler (allerjenler, iritanlar, hormonal etkiler, egzersiz, besinler, ilaçlar ve iklim değişiklikleri); tetikleyiciye maruziyetten sonra geçen süre (ani veya geç başlangıçlı); coğrafi, çevresel faktörlerle (ev, iş, kreş) ve özel bir aktiviteyle ilişkisi (örn. yaprakları tırmıklama); tedavide kullanılmış veya kullanılmakta olan ilaçlar, tedavi süresi, etkinliği ve tedavinin herhangi bir yan etkisi olup olmadığı; diğer medikal değerlendirmeler nedeniyle uygulanmış veya uygulanmakta olan tedaviler ve rinit semptomlarıyla ilişkisi; allerjik semptomların yaşam kalitesi üzerine etkileri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Çocuklarda allerjik öyküyü değerlendirirken burun çekme, boğaz temizleme, devamlı ağız solunumu, ağız kokusu, öksürük, göz etrafında koyu halkalar ve göz ovalama sorulmalıdır.

Aileler çocuğun iştahsız olduğunu, öğrenme ve dikkat problemlerini, uyku bozukluklarını, yorgun, sinirli ve genel olarak iyi hissetmediğini tanımlayabilirler (23,24).

2.1.6.2. Rinit semptomları olan hastalarda fizik muayene:

2.1.6.2.1. Vital bulgular: Tartı ve boy ölçümleri dâhil olmak üzere kaydedilmelidir.

2.1.6.2.2. Genel görünüm: Yüzde solukluk, ağız solunumunun tercih edilmesi, adenoid yüz görünümü ve sistemik hastalığın herhangi bir bulgusu.

Gözler: Sulanma, eritem, bulber konjunktivada ödem, palpebral konjunktivada ödem ve kaldırım taşı görünümü, göz kapaklarında şişlik veya dermatit, Dennie-Morgan çizgileri ve alt göz kapakları altında venöz staza bağlı koyu halkalar.

Burun: Burun tıkanıklığı, burun üzerinde transvers çizgi, burunda deformite (semer burun, burun sırtında deviasyon), septumda deviasyon, perforasyon veya kanama, konka hipertrofisi, mukozada ödem, solukluk, eritem ve kabuklanma, burun salgısı (rengi, miktarı, kokusu ve yoğunluğu), nazal polip, kitle ve yabancı cisim varlığı.

Kulaklar: Timpanik membranda donukluk, eritem, retraksiyon, perforasyon, hareketliliğin azalması veya artması ve hava-sıvı seviyesi.

Orofarenks: Ağızda kötü koku, dental maloklüzyon, yüksek arklı damak, tonsil veya adenoid hipertrofisi, orofarenks duvarında kaldırım taşı görünümü, farenkste postnazal akıntı, temporomandibüler eklemdede ağrı veya ağız açma ve kapama sırasında klik sesi, dilde ve ağız mukozasında ülser veya mukozanın örtülü olması.

Boyun: Lenfadenopati, tiroidde büyüme veya hassasiyet.

Solunum sistemi: Astım bulguları, göğüs duvarı deformitesi veya hassasiyet, anormal perküsyon bulguları, hışıltı, oskültasyonda anormal veya azalmış solunum sesleri.

Deri: Özellikle egzamatöz veya ürtikeryal döküntüler veya dermografizm.

Diğer organ sistemleri: Öykü ve genel gözlem gerektirirse değerlendirilmelidir (7).

2.1.6.3. Allerji Deri Testleri

IgE aracılı allerjik reaksiyonlarda erken aşırı duyarlılığın gösterilmesinde deri testleri oldukça önemlidir. Uygun şekilde yapıldığında değerli bir tanı yöntemidir. Deri testlerinde kullanılan yöntemler;

2.1.6.3.1. Deri prik testi(DPT): En sık kullanılan testtir. Semptomlar ve provokasyon testleriyle korelasyonu ve negatif prediktif değeri yüksektir. Farklı aletler kullanılarak (iğne, lanset, çok başlıklı aletler vs.) uygulanabilir. Uygun yöntemle deneyimli kişi tarafından yapılması önemlidir.

2.1.6.3.2. İntradermal test: Allerjen intrakütan olarak uygulanır. Başlangıç dozu prik testte kullanılan allerjenin 1/100-1000 dilüsyonu olmalıdır.

2.1.6.3.3. Prik to prik test: Ticari besin ekstralarının stabil olmaması nedeniyle özellikle meyve ve sebzeler gibi taze besinlerle bu yöntem uygulanmaktadır.

2.1.6.3.4. Atopi yama testi: IgE aracılı geç tip reaksiyonları belirlemek amacıyla kullanılır. Bazı allerjenler için ticari ekstralar ve taze besinlerle uygulanmaktadır. İritasyona bağlı reaksiyonlarla allerjik reaksiyonların ayırımı zor olabilir (20).

Deri duyarlılığının farklı olması nedeniyle her testte pozitif ve negatif kontrol olması gerekmektedir. Pozitif kontrol solüsyonları ilaç baskısını göstermek, histamin yanıtı zayıf olguları ortaya çıkarmak, teknisyenin uygulamasıyla ilgili değişiklikleri belirlemek için kullanılır. En sık histamin fosfat (1 mg/mL) kullanılmaktadır. Negatif kontrol solüsyonu olarak, allerji aşısındaki dilüentler kullanılır (Salin/%50 gliserinli HSA-salin). Negatif kontrol ile deri testi negatif olmalıdır. Dermografizmi olan hastalarda pozitif sonuç verir (25).

Deri Prik Testinde Kullanılan Allerjenler

Standardize edilmiş ve rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş saf protein içeren allerjenlerle yapılan deri testleriyle daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Polenler, akarlar, bazı mantarlar, venomlar ve lateks için rekombinant teknolojiyle allerjenler üretilmiştir.

Besin allerjenlerinin bir kısmı için rekombinant allerjenler vardır (elma, yer fıstığı gibi), diğer besinler için prik-prik testlerinin uygulanması önerilmektedir (25).

Test Sonuçlarının Yorumlanması

Test uygulandıktan 15-20 dakika sonra endürasyon çapı ve eşlik eden eritem değerlendirilir. Endürasyon çapının ≥ 3 mm olması, histamine eşit veya daha büyük ödem çapı (histamin ≥ 3 mm) pozitif reaksiyon olarak kabul edilir (25).

Deri testinde kullanılması önerilen allerjenler:

Polenler: Çayır, ağaç, yabani ot, hububat

Ev tozu akarları: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*

Hayvan epitelleri: Kedi, köpek, hamam böceği

Mantarlar: *Alternaria alternata*, *Cladosporium albüm* (7)

2.1.6.4. İn Vitro Testler

2.1.6.4.1. Serum Total IgE

Serum total IgE radioimmünoassay veya enzim immünoassay kullanılarak ölçülür. Normal kişilerde IgE düzeyi doğumdan (0-1 KU/L) ergenlik dönemine kadar artar, sonra yavaşça düşmeye başlar ve 20-30 yaşından sonra plato çizer. Erişkin yaşta 100-150 KU/ L'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Allerjik ve parazitik hastalıklar ve diğer birçok durum serum total IgE düzeyini yükseltebilir. Dolayısıyla total serum IgE düzeyi ölçümü allerji tanısını saptamada kullanılmaz (8,26).

2.1.6.4.2. Perifer Kan Aktivasyon Belirteçleri

Allerjik hastalarda kandaki bazofiller spesifik allerjenle uyarıldığı zaman degranüle olarak histamin ve sisteinil lökotrienler gibi mediyatörler salgılayabilir. Bu mediyatörlerin ölçümü (örn. histamin salınımı veya sisteinil lökotrien salınımı) veya hücrelerin mikroskopik incelemesi (örn. bazofil degranülasyon testi) veya hücrelerin aktivasyon durumu ölçülebilir (27). Bazofil aktivasyon testleri allerjenlerin veya nonspesifik uyarıların varlığında sitoflorometri kullanılarak ölçülen CD63, CD45 veya CD203 ekspresyonuna dayanmaktadır.

Bu ölçüm ayrıntılı ekipman ve ileri değerlendirme gerektirir, bu nedenle rutinde allerjik rinit ve astım tanısında kullanılmaz (28).

2.1.6.4.3. Nazal Spesifik ıgE

Bazı hastalarda IgE'nin herhangi bir sistemik salınımı olmaksızın yani deri testleri ve serum spesifik IgE negatifken, yalnızca lokal IgE immün yanıtı olduğu öne sürülmüştür. Sistemik IgE yokken burunda lokal bir yanıtın varlığını desteklemeyen sonuçlara rağmen, son yıllarda destekleyen sonuçlar da vardır (29).

2.1.6.5. Nazal Provokasyon Testleri (NPT)

Nazal provokasyon testleri, üst hava yolunun allerjik veya nonallerjik hastalıklarında, allerjenler veya iritanlara verilen nazal yanıtı değerlendirerek, bize tanı ve takip açısından son derece değerli sonuçlar veren testlerdir. Nazal provokasyon testleri hakkındaki ilk veriler 1873 yılında Blackley tarafından sunulmuştur. Ancak ilk bilimsel veriler 1958 yılında Aschan ve Drettner tarafından posterior rinomanometri tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlarla bildirilmiştir (30). Günümüzde 1990'lı yıllardan beri ise artık nazal provokasyon testleri ilaçlara olan nazal yanıtlar ve nazal reaksiyonların patofizyolojisini değerlendirmek için standart olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Nazal provokasyon testinin esası, burun içine verilen nonspesifik uyaran ya da spesifik bir allerjene burunda ödem, tıkanıklık, hava akım hızında yavaşlama, kaşıntı, hapşırma şeklindeki yanıtların olması ve bunun kaydedilmesine dayanır. Spesifik nazal provokasyon testleri, klinik olarak ve diğer laboratuvar testleriyle allerjik rinit tanısı konulmuş olguların doğrulanmasında kullanılır. Bunun dışında ayrıca, allerji öyküsü çelişkili olan, deri testleri ya da serolojik testlerde tanı konulmayan olguların tanısının doğrulanması açısından kullanılabilir (31). Esasen nazal provokasyon testlerinin en önemli görevi, allerjik rinitli bir hastanın hangi dozda allerjene maruz kaldığında klinik yanıt verdiğinin hesaplanmasıdır. Tüm bunların dışında uygulanan allerjik rinit tedavisinin etkinliğinin, güvenlik profilinin ve kişinin semptomlarını ne düzeyde değiştirdiğinin saptanmasında önemli bir yöntemdir. Bunun yanında uygulanmakta olan spesifik allerjen immünoterapisinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Polisensitize allerjik rinit hastalıklarında sorumlu allerjenin bulunmasında da kullanılabilir. Uygulama biçimindeki farklılıklar ve yorumlama tekniklerindeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan yöntemsel farklar ve uygulanan allerjenle ilgili olarak uygulama esnasında ortaya çıkabilecek olan komplikasyonlar nazal provokasyon testlerinin en önemli sınırlayıcılarıdır (32).

Persistan allerjik rinitli ve astımlı hastaların önemli bir kısmı ev tozu akarlarına duyarlıdır ve bunların en önemlilerinden birisi de *D. pteronyssinus*'tur.

Günümüzde allerjik rinit belirtileri gösteren in vivo ve in vitro analizleri negatif olan hastalar nonallerjik rinit tanısı almaktadır.

Fakat yakın geçmişte bir grup araştırmacı, bu hastaların bir kısmında nazal mukozada allerjen spesifik IgE sentezi olduğunu NPT yardımıyla göstermişler ve bu durumu “entopi” olarak adlandırmışlardır (7).

2.1.6.5.1. Rinomanometri

Rinomanometri, burnun ön ve arkasındaki basınçları ölçerek burundan geçen hava akımını etkileyen transnazal basınç hakkında bilgi sağlar. Anterior, posterior veya postnazal bölgeye basınç dedektörü yerleştirilerek ölçüm yapılır. Aktif anterior rinomanometride nazal akım hızı, nazal pasaj boyunca 150 Pa basınç farkında, sağ ve sol burun deliğinden kaydedilen nazal akım hızlarının mm/saniye biriminden toplamı olarak ifade edilir. Daha az efor gerektirdiği için beş yaşından itibaren nazal açıklığın ölçülmesinde aktif anterior rinomanometri uygulanmaktadır (33).

2.1.6.5.2. Akustik Rinometri

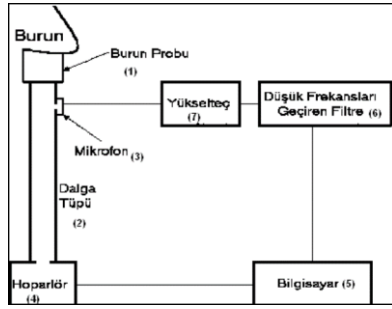
Sondhi ve Gopinath, vokal traktusun hava yolunun şeklini, dudaklardaki impuls cevabına göre veren bir metodu 1970’de tanımlamışlardır (34). Bir kaç yıl sonra Fredberg (35) ile Jackson ve ark. (36) trakea ve farengeal hava yolunun geometrik ölçümündeki akustik yansımanın potansiyel ve kısıtlamalarını tariflemişlerdir. Sonuç olarak 1989 yılında Hilberg ve ark. akustik rinometriyi geliştirmişlerdir (37).

Akustik rinometride, işitilebilen bir yansıyan ses dalgası bilgisayar ortamında alan mesafe grafiğine dönüşür. Nazal kaviteye akustik sinyaller gönderildikten sonra yansıyan sinyallerin şiddeti, fazı, gecikme süresi kullanılarak darlığın miktarı ve lokalizasyonu hesaplanabilir.

Akustik rinometriyi oluşturan ekipmanın parçaları şunlardır;

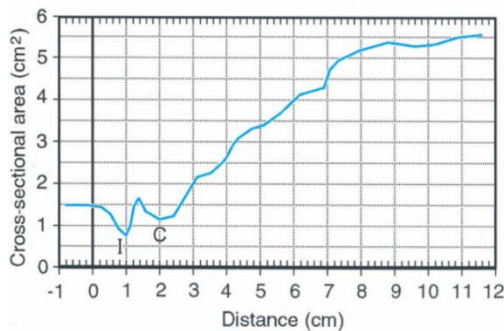
- 1.Burun adaptörü,2.Ses dalgalarının ilerlediği tüp, 3.Mikrofon, 4.Hoparlör,
- 5.Bilgisayar, 6.Ses filtresi, 7.Yükseltec

Şekil 1. Şematik olarak akustik rinometri cihazı ekipmanlarının gösterilmesi (38).



Kısa süreli ses dalgaları burun adaptörü vasıtası ile nazal kaviteye verilerek yansıyan ses dalgaları mikrofon tarafından kaydedilir. Analog veriler bilgisayar aracılığı ile dijital veriye çevrilerek analiz edilir. Sesin akustik empedansındaki değişikliklerden yararlanılarak nazal kavitenin kesitsel alanı (MCA), eğrinin altında kalan alan volüm (V) hesaplanır. Hesaplanan kriterlerin tümü akustik rinogramda gösterilir. Oluşan minimal kesit alanları (MCA) sırası ile MCA 1: nazal istmus seviyesi, MCA 2: septal tüberkül ile alt konka başı arası, MCA 3: orta konkanın orta arka kısmına denk gelmektedir. Yaş, ırk, etnik köken ve cinsiyete göre düzenlenmiş standartlar vardır (39). Akustik rinogramın karakteristik şekli "yükselen W" dur. Birinci çökme istmus nazal lokalizasyonunda olup "I" çentiği, ikinci çökme ise alt konkanın baş kısmına aittir ve "C" çentiği olarak tanımlanır. "I" çentiği, nazal kavite içindeki en dar bölge olan nazal valf bölgesinin geometrik özelliklerini tanımlar. Topikal dekonjestan uygulandığında bu bölgede anlamlı bir değişiklik olmaması beklenir. "C" çentiği alt konkanın baş kısmının geometrik özelliklerini yansıtır ve ikinci dar bölgedir. Topikal dekonjestan uygulandığında bu bölgede anlamlı değişiklikler saptanır (38).

Şekil 2. Akustik rinogram: İlk çökme istmus nazide olup "I" çentiği olarak adlandırılır. İkinci çökme ise alt konkanın ilk kısmında "C" çentiği olarak adlandırılır (38).



2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Çevresel Faktörlerin Kontrolü

Polenler: Polen mevsiminde açık havada uzun süre kalınmamalıdır. Evler akşam saatlerinde havalandırılmalıdır.

Ev tozu akarları: Evlerde nem oranı %50'nin altında olmalıdır. Yerler, özellikle çocuğun uyuduğu oda halı ile kaplanmamalıdır. Nevresim takımları en az haftada bir 60°C ısıda yıkanmalıdır. Akarisid, HEPA filtreleri ve akar geçirmeyen yatak kılıfları kullanılabilir. Mümkünse günlük olarak ev süpürülmeli, toz alınmalıdır.

Küfler: Evlerde nem oranı %50'nin altında olmalıdır. Özellikle banyo gibi küf oluşumuna uygun ortamlar kontrol edilmelidir. Evler sık sık havalandırılmalıdır. Yerler halı ile kaplanmamalıdır.

Evcil hayvanlar: Evcil hayvanlar evden uzaklaştırılmalıdır. Hayvanlar evde yaşamaya devam edecekse yatak odasına alınmamalı, sık yıkanmalıdır (7).

2.1.7.2. Farmakoterapi

2.1.7.2.1. Antihistaminikler

Antihistaminikler, H1 reseptörlerine bağlanarak histamin salınımını engellemek yoluyla, allerjenlerin sebep olduğu burun kaşıntısı, hapşırık, gözlerde kaşıntı gibi semptomların engellenmesine yardımcı olur. Klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin gibi birinci kuşak antihistaminler, sedasyon yapıcı ve antikolinergik etkilerinden ötürü ilk sırada tercih edilmezler. Loratadin, setirizin, feksofenadin, desloratadin, levosetirizin, rupatadin, ebastin daha sonra geliştirilmiş ikinci kuşak antihistaminlerdir. Yan etkileri, özellikle de sedatif etkileri oldukça az olduğundan allerjik rinit tedavisinde birinci kuşak antihistaminler yerine tercih edilir. İkinci kuşak oral antihistaminlerin etkisi 1-2 saat içinde başlar. (40). İntranazal antihistaminler (azelastin) nazal semptomları gidermekte etkili olsa da tadının acı olması nedeniyle çocuklarda sık tercih edilmez (23). İntraoküler antihistamin (olapatadin) ise göz kaşıntısı, göz yaşarması gibi oküler semptomların giderilmesinde etkilidir.

2.1.7.2.2. Nazal ve Sistemik Steroidler

Nazal kortikosteroidler (INS) halen hem allerjik hem de nonallerjik rinit tedavisinde kullanılan en güçlü ilaçlardır. Orta-ağır veya persistan allerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavide önerilirler. Sistemik kortikosteroidler yan etkileri nedeniyle allerjik rinit tedavisinde ilk basamak ilaç seçeneği değildir. Ancak diğer tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir.

Nazal kortikosteroidler hapşırık, kaşıntı, akıntı ve tıkanıklık gibi burun belirtilerini etkin biçimde azaltır. Başlangıçta ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilen nazal kortikosteroidler günümüzde, özellikle persistan veya ağır belirtiler gösteren allerjik rinitli hastaların çoğunda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (8).

Nazal kortikosteroidler, reseptör bölgesinde yüksek oranda ilaç yoğunluğu oluşturabilirler ve sistemik yan etki riski diğer ilaçlara göre daha düşüktür. Nazal kortikosteroidler, allerjik rinit tedavisinde tek başına kullanılabilen en etkin ilaçlardır ve birçok çalışma grubu tarafından orta-ağır veya persistan allerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilir (23). Allerjik rinokonjunktivitli hastalarda hem burun, hem de göz belirtilerini düzeltir. Oral antihistaminlere göre hem toplam nazal semptom skorları, hem de tıkanıklık skorları üzerine olan etkisi belirgin olarak üstündür (41).

Sistemik kortikosteroidler, allerjik rinit tedavisinde hiçbir zaman ilk basamak ilaç seçeneği değildir ve ancak diğer tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir. Oral (prednizolon, 20-40 mg/gün) veya intramusküler depo (metilprednizolon, 40-80 mg/enjeksiyon) uygulamalar için önerilen dozlar vardır (42).

2.1.7.2.3. Antilökotrienler

Sisteinil lökotrienler inflamasyonun endojen mediyatörlerinden olup bronkokonstriksiyon, mukus üretimi, mukozal ödem ve inflamasyonu, hava yolunun eozinofil infiltrasyonunu ve dendritik hücre matürasyonunu uyarak allerjik hava yolu hastalığında önemli rol oynamaktadır

Lökotrien reseptör antagonistlerinin mevsimsel allerjik rinitte çocuk ve erişkin hastalarda kullanımı önerilirken, persistan allerjik rinitte okul çağı öncesi çocuklar dışındaki yaş gruplarında kullanımı önerilmemektedir. Nazal steroid tedavisine

rağmen yakınmaları devam eden allerjik rinitli hastalara öncelikle antihistaminlerin eklenmesi tedavi maliyetini azaltmak açısından daha uygun bir yaklaşımdır (7).

2.1.7.2.4. Dekonjestanlar

Dekonjestanlar allerjik ve nonallerjik rinitli hastalarda nazal konjesyonu ortadan kaldırmakta etkilidir. Yan etkilerinin daha az olması nedeniyle oral dekonjestanlar yerine topikal dekonjestanlar tercih edilmelidir.

Dekonjestanların hem sistemik (örn. *fenilefrin*, *psödoefedrin*) hem de topikal (örn. *oksimetazolin*) formu vardır. Topikal dekonjestanlar; burun konjesyonu ve tıkanıklığının hızlı bir şekilde düzelmesini sağlar. Bu nedenle ihtiyaç olduğu zaman kullanılır. Fakat kaşıntı ve hapşıрма üzerinde etkileri yoktur. İntranazal kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında topikal dekonjestanların nazal konjesyona etkisinin daha iyi olduğu saptanmıştır (43). Fakat “*rinitis medikamentoza*” gelişme riski nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Bu nedenle beş günden daha az bir süre kullanılmaktadır (44).

2.1.7.3. Allerjen Spesifik İmmünoterapi

2.1.7.3.1. Sublingual ve Subkütan İmmünoterapi

Spesifik immünoterapi allerjen maddenin hastaya gittikçe artan dozlarda uygulanması yoluyla semptom ve ilaç kullanımında düzelme ve uzun süreli tolerans sağlamak amacıyla yapılır. İmmünoterapinin etkili olabilmesi için hasta seçiminde özenli ve dikkatli olmak gereklidir.

Gereken önlemler altında immünoterapi güvenli bir tedavi yöntemidir. Günümüzde spesifik immünoterapi; subkütan, sublingual ve oral immünoterapi olarak uygulanmaktadır (7).

Genel olarak subkütan immünoterapi ile allerjene özgü IgE yanıtı baskılanırken, IgG4 blokan antikor yapımı uyarılır. Son yıllarda immünoterapi ile allerjene özgü IgG4/IgE oranının ve spesifik IgA antikor düzeylerinin artmasının önemi vurgulanmaktadır. Polene duyarlı saman nezleli hastalarda uygulanan subkütan immünoterapi sonrasında blokan IgG4 antikorları aracılığıyla allerjene özgü IgE’nin B hücrelerine bağlanmasının in vitro olarak baskılandığı gösterilmiştir (45).

Sublingual immünoterapi sonrası spesifik IgG4 düzeylerinde artış gözlenirken, diğ r bazılarında IgG4 ve IgE yanıtlarının değışmediğı gözlenmiştir (46).

2.1.7.3.2. Oral Allerjen Spesifik İmmünoterapi

Polen, yanı sıra ev tozu akarı duyarlılığı olan hastalarda klinik olarak etkin bir allerjen spesifik immünoterapi yoludur. Etki mekanizması konvansiyonel immünoterapiye benzerdir. Zaman içerisinde allerjen spesifik IgE düzeylerinde azalma izlenirken allerjen spesifik blokan IgG1 ve IgG4 antikorları artmaktadır.

Son yıllarda Avrupa’da yaygın olarak kullanılan oral immünoterapi tabletleri yakında ülkemizde de kullanılması beklenmektedir (47).

2.2. Astım

Astım, epizodik hava akımı obstrüksiyonu ile sonuçlanan akciğ r hava yollarının kronik inflamatuvar bir durumdur. Bu kronik inflamasyon, provoke edici maruziyetler karşısında hava yollarının inflamasyonunu arttıran havayolu aşırı duyarlılığıdır. Astım yönetimi, proinflamatuvar çevresel maruziyeti en aza indirerek, anti-inflamatuvar ilaçlar kullanarak ve ko-morbid koşulları kontrol ederek hava yolları inflamasyonunu azaltmayı hedefler. Daha az inflamasyon, genellikle hızlı-etkili astım ilaçları ihtiyacının azalması ve daha az alevlenmelerle daha iyi bir astım kontrolü sağılar. Bununla birlikte, alevlenme yine de oluşabilir. Astım yönetimi ve özellikle ilaç tedavisi, olağandışı şiddetli astımı olanlar hariç tüm çocukların normal olarak yaşamalarına olanak sağılamaktadır (14).

2.2.1. Etyoloji

Çocukluk  ağı astımının nedeni tespit edilmemiş olmasına rağmen, çevresel maruziyet, içsel biyolojik etkenler ve genetik faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle olduğı düşünülmektedir. Bu nedensel ortamda, solunumsal maruziyetleri inhale allerjenler, viral solunum yolu infeksiyonları, ve çevresel tütün dumanı gibi kimyasal ve biyolojik hava kirleticilerini içerir. Yatkın konak, bu yaygın maruziyetlere immün yanıtları, uzamış, patojenik inflamasyon ve yaralı solunum dokuların anormal onarımı için bir uyarıcı olabilir (14).

Hayatın erken döneminde büyüyen akciğerlerdeki bu patojenik süreçler, olgun yaşta değişen hava yollarına yol açarak havayolu büyümesi ve farklılaşmasını etkileyebilir. Astım bir kere geliştikten sonra, maruziyetlerin devam etmesi, hastalığın kalıcılığına neden olarak alevlenme riskini artırır, durumu daha da kötüleştirir (14).

2.2.2. Epidemiyoloji

Astım ciddi morbiditeye yol açan yaygın bir kronik hastalıktır. 2007 yılında, 9,6 milyon çocuk (% 13,1) hayatları boyunca astım tanısı almış. Bu grubun% 70'inin şu anda mevcut astımı vardır ve 3,8 milyon çocuk (% 5,2), mevcut astım olanların yaklaşık % 60, bir önceki yıl içinde en az bir astım krizi yaşamıştır. Erkeklerin (% 14'e karşı % 10 kız) ve yoksul ailelerin çocuklarının (% 16'e karşı % 10 yoksul olmayan) astım olması daha muhtemeldir (14).

Dünya genelinde astım tedavisinde yönetim ve farmakoterapisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, çocukluk çağı astımı sıklığının arttığı görülmektedir. Küresel olarak, çocukluk çağı astımıyla karşılaşılma oranı farklı yerlerde yaygın olarak değişir. Astım prevalansı, bildirilen allerjik rinokonjunktivit ve atopik egzema prevalansı ile oldukça bağlantılıdır. Çocukluk çağı astımı, modern metropol bölgeleri ve daha zengin ülkelerde daha yaygın gibi görünmekte ve güçlü diğer allerjik koşullar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, daha az varlıklı ülkelerde çocukluk çağı astımı daha ciddi görünüyorsa da gelişmekte olan ülkelerde ve çiftçi topluluklarının kırsal bölgelerinde yaşayan çocukların, astım ve alerji deneyimlemeleri daha az olasıdır (14).

2.2.3. Patogenezi

Astım değişken havayolu obstrüksiyonu, havayolu aşırı duyarlılığı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Mukozada ve lümeninde toplanan T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar bu inflamasyonun karakteristik özellikleridir. Yapılan biopsi çalışmaları asemptomatik olgularda bile kronik inflamatuvar değişikliklerin olduğunu ve inflamasyonun yoğunluğu ile hastalık şiddetinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.

Astımda kronik inflamasyona paralel olarak remodelling olarak bilinen bazı yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır. Remodelling tanımlaması altında bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, bronş düz kasında kitlesel artış ve damarlanmada artış gibi değişiklikler yer almaktadır. Astımda remodelling ve inflamasyonun hangi aşamalarda ortaya çıktığı açık değildir. Son zamanlarda bu iki sürecin birbirine paralel seyredebileceği gibi remodelling'in hastalığın erken aşamalarında hatta asemptomatik bireylerde dahi oluşabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır (48).

2.2.4. Klinik

Aralıklı kuru öksürük ve ekspiratuvar hırıltı astımın en sık görülen kronik belirtileridir. Gençler ve yetişkinler nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi belirtirken; küçük çocukların aralıklı göğüs ağrısı görülme olasılığı daha yüksektir. Solunum semptomları, özellikle solunum yolu enfeksiyonları veya aeroallerjenler tarafından tetiklenen uzamış alevlenmeler sırasında, geceleri daha kötü olabilir. Genellikle fiziksel aktivite ya da oyun ile bağlantı çocuklarda sıklıkla bildirilmiştir. Çocuklarda görülen diğer astım belirtileri çocuğun fiziksel aktivitelerde kendini sınırlandırması, genel yorgunluk (muhtemelen rahatsız uyku nedeniyle), ve fiziksel aktivitelerde yaşlıları ile uyumda zorluğu kapsayan gündüz belirtileri, çözümü zor ve belirsiz olabilir. Astım ilaçları (bronkodilatatör) ile olan önceki deneyimler hakkındaki sorgulama astım tanısını destekleyen tedavi ile semptomatik iyileşme öyküsü sağlayabilir. Bronkodilatatör ve kortikosteroid tedavisi ile iyileşme olmaması temel astımla bağdaşmaz ve bu durum astımı maskeleyen koşulların daha fazla dikkat edilmesine yönlendirmelidir.

Fiziksel efor ve hiperventilasyon (kahkaha atmak), soğuk veya kuru hava ve hava yolları tahriş edicileri gibi bir çok yaygın durum ve maruziyet tarafından tetiklenebilir. Solunum yolları enfeksiyonuna neden olan (*rinovirüs*, *respiratuvar sinsityal virüs*, *metapnömovirüs*, *parainfluenza virüsü*, *grip virüsü*, *adenovirüs* *Mikoplazma pnömoni*, *Chlamydia pneumoniae*) enfeksiyonlar ve aeroallerjenler iritan maruziyetine karşı semptomları artırır. Optimal astım tedavisi için iyi bir çevre öyküsü esastır (14).

2.2.5. Tanı

2.2.5.1. Solunum Fonksiyon Testleri(SFT)

Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitiyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur (49).

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı ve izlemi/kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle hava yollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen “dispne algılaması” düşük hastalarda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir. Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitiyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur. Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümüdür. Birçok astımlı hastada spirometrede reversibilite gösterilemeyebilir, bu nedenle farklı zamanlarda tekrar ölçümlerle reversibilite varlığı araştırılmalıdır. Birçok hastalıkta azalmış FEV1 değerleri ölçüldüğünden astıma ait hava yolu darlığını göstermede en güvenilir ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle $>0,90$, erişkinlerde ise $>0,75$ ’dir. Daha düşük olması havayollarında obstrüksiyona işaret eder.

Zirve akım hızı (PEF) spirometre cihazına gerek olmadan da ölçülebilir. Astımlı hastaların evdeki takip ve tedavilerinde PEF ölçümlerinden yararlanılır. Ancak farklı PEF metre cihazları ile ölçümlerde çok değişken sonuçlar elde edilebildiğinden referans değerlerinin sınırları çok geniştir. Bu nedenle PEF ölçümlerinde en uygun yöntem, hastanın semptomlu dönemlerdeki ölçüm değerlerini gene kendine ait en iyi ölçüm değerleri ile kıyaslamaktır. Hastanın semptomsuz iyi bir döneminde elde edilen ölçümleri kaydedilir ve daha sonra karşılaştırma için “en iyi” ölçüm değerlerinden yararlanılır. PEF genelde günde iki kez ölçülür.

Genellikle sabah (herhangi bir ilaç almadan) ve akşam PEF ölçümü yapılması yeterli olur. Çoğunlukla sabahları en düşük, akşam ise en yüksek değerler kaydedilir.

Gün içinde PEF değişkenliği hesaplanırken en yüksek, en düşük ve ortalama PEF değerlerinden yararlanılır. Değişkenlik/variabilite havayollarında değişen oranlarda obstrüksiyon varlığına işaret ettiğinden astım tanısında oldukça değerli bir kriteridir (50).s

$$\text{PEF variabilite/değişkenlik: } \frac{(\text{en yüksek PEF} - \text{en düşük PEF}) \times 100}{\text{Ortalama PEF}}$$

Reversibilite FEV1 veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade eder. Kısa etkili inhale b2-agonist (salbutamol 200-400 mg) alımından 10-15 dakika sonra FEV1'de %12 (veya >200 mL) veya PEF'de 60 L/dak (veya bronkodilatör öncesi ölçüme göre % 20) artış reversibilitayı gösterir.

Havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için uygulanan testlerde metakolin, histamin, mannitol ve ezgersiz gibi nonspesifik veya allerjen gibi spetik uyarılar kullanılır. Klinik pratikte daha çok, astım benzeri semptom tanımlamasına karşın solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için kullanılırlar. Havayolu duyarlılığını ölçen testler astım semptomlarından sorumlu olabilecek tetikleyicilerle karşılaşıldığında hava yollarının verdiği bronkospazm yanıtını ölçer. Bu testlerin sonucunda genellikle FEV1'de %20 düşmeye neden olan metakolin veya başka bir uyarının dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) belirlenmiş olur ve bu değer ne kadar düşükse, havayolu aşırı duyarlılığı o kadar fazla anlamı taşır. Bu testlerin negatif olması, eğer hasta kortikosteroid tedavisi almıyorsa, astım tanısından uzaklaştırır. Ancak testin pozitif olması her zaman astım varlığına işaret etmez. Çünkü havayolu aşırı duyarlılığı astım dışında allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşiektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi başka hastalıklarda eşlik edebilir (51).

Solunum yolu inflamasyonunu gösteren noninvaziv testler ve belirteçler de astım tanısında kullanılabilir. Astımlı hastaların ekspiryum havasında ekshale nitrik oksid (FeNO), karbonmonoksit (FeCO) ve allerjik inflamasyonda rol alan sitokin,

lökotrien, kemokinlerin ölçümü yapılabilir. Gerek balgamda eozinofili gerekse FeNO astım tanısı koymak için kullanılabilir.

Ancak çocuklarda yapılan çalışmalar tedaviyi FeNO ölçümlerine göre planlamanın, daha iyi astım kontrolü sağlamadığını ya da inhale kortikosteroid(ICS) dozunun azaltılmasına yardımcı olmadığını göstermiştir. Bu nedenle rutin olarak ölçümünün yapılması ve ilaç dozlarının bu düzeylere göre ayarlanması önerilmemektedir (52).

2.2.5.2. Tedavi Öncesinde Klinik Bulgulara Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi

İntermittan: Semptomlar <1 kez/hafta ,kısa alevlenmeler, gece semptomları ≤ 2 kez/ay, FEV1 veya PEF $\geq 80\%$, PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi < %20

Hafif Persistan: Semptomlar >1 kez/hafta ama <1 kez/gün ,alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir , gece semptomları >2 kez/ay , FEV1 veya PEF $\geq 80\%$, PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi < %20-30

Orta Persistan: Semptomlar hergün var ,alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir ,gece semptomları >1 kez/hafta ,günlük kısa etkili inhaler β_2 -agonist kullanımı var ,FEV1 veya PEF %60-80 arasında, PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi > %30

Ağır Persistan: Semptomlar hergün var ,Sık alevlenmeler var, sık gece semptomları var ,günlük aktivitelerde kısıtlanma var ,FEV1 veya PEF $\leq 60\%$,PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi > %30 (51).

Tablo.1: Astım Kontrol Seviyeleri (51)

Özellikler	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol (birinin olması)	Kontrol altında değil
Gün içi semptom	Yok (≤ 2 /hafta)	>2kez/hafta	Kısmen kontrol altındaki bulguların 3 veya daha fazlası
Aktivitede kısıtlanma	Yok	Var	
Gece semptomu	Yok	Var	
Kurtarıcı tedavi	Yok (≤ 2 /hafta)	>2 kez/hafta	
PEF veya FEV1	normal	< %80	Haftada bir
Alevlenme	Yok	>1/yıl	

2.2.6. Tedavi

Astım yönetimi aşağıdaki bileşenlere sahip olmalıdır:

Hastalık aktivitesinin değerlendirmesi ve izlemi, hastanın ve ailesinin bilgisinin ve kişisel tedavi için becerilerin geliştirilmesi için eğitim, astımı kötüleştirebilir faktörler ve ko-morbid koşulların tespit ve yönetimi, hastanın ihtiyaçlarını karşılamak üzere uygun ilaç seçimi. Astım tedavisinin uzun vadeli hedefi optimal astım kontrolü elde edilmesidir (14).

2.2.6.1. Düzenli Takip ve Değerlendirilmesi

Astım şiddetini değerlendirmek tedavi başlangıç düzeyini yönlendirir. İki genel kategoride intermitan astım ve persistan astım bulunur, ikincisi hafif, orta ve şiddetli olarak kendi içinde ayrılır. Astım şiddeti, hastanın ilk değerlendirmesi boyunca, sadece günlük kontrolör madde kullanmayan hastalarda yalnızca bir kere değerlendirilmelidir. Buna karşın, astım kontrolü belirtiler, devam eden fonksiyonel bozukluklar ve istenmeyen tepkiler risklerinden hangilerinin minimize edildiğinin ve tedavinin hedeflerinin derecesini ifade eder. Kontrol tedavisi alan çocuklarda, astım kontrolünün değerlendirilmesi gerekmektedir.

Astım kontrolünün değerlendirilmesi tedavinin düzenlenebilmesi için önemlidir ve 3 düzeyde kategorize edilir: iyi kontrollü, iyi-kontrollü olmayan ve kötü kontrollü. Ayrıca ilaç kullanımına bağlı yan etkilerin izlenmesi de önemlidir (14).

2.2.6.2. Hasta Eğitimi

İlk hasta ziyaretleri sırasında, astım patogenezi hakkında yapılacak temel bir anlatım, astımlı çocukların ve ebeveynlerinin, solunum yollarının inflamasyonunu azaltmaya yönelik önerilerin önemini anlamasına yardımcı olabilir. İyi astım kontrolü sağlamak amacıyla hava yollarında inflamasyonu azaltmak için izlenecek adımların önemini anlatmak ve özellikle faydalarının yanında nispeten risklerinin de bulunduğu bilgisiyle astım için olan farmakoterapötik ajanların potansiyel olumsuz etkileri hakkında endişelerin altını çizmek, ilaç ve çevre kontrolü ile uzun vadede tedavide başarıya ulaşmada gerekli olan önlemlerdendir (14).

2.2.6.3. Astım Şiddetini Etkileyen Faktörlerin Kontrolü

2.2.6.3.1. Sorunlu çevresel maruziyet ortadan kaldırmak veya azaltmak: Çevresel tütün dumanının ortadan kaldırılması veya azaltılması.

2.2.6.3.2. Sensitize astımlı hastalarda alerjen maruziyetini ortadan kaldırmak veya azaltmak: Hayvan tüyleri: evcil hayvan (kedi, köpek, kemirgenler, kuşlar), toz akarları, hamamböcekleri, küf.

2.2.6.3.3. Diğer havayolu tahriş edicileri: Ahşap veya kömür yakan duman, güçlü kimyasal kokular ve parfümler (örneğin, ev temizleyicileri), tozlar.

2.2.6.3.4. Ko-morbid durumların tedavisinde: Rinit, sinüzit , gastroözofageal reflü ,yıllık influenza aşısı (hastanın yumurta alerjisi olmadığı sürece) (14).

2.2.6.4. Astım Farmakoterapisinin İlkeleri

İnhaler tedaviler tüm yaşlardaki çocuklarda astım tedavisinin temel taşıdır. Tüm çocuklara inhaler tedaviyi etkin bir şekilde uygulamaları öğretilmelidir. İnhalasyon yöntemi seçilirken etkinliği, maliyeti, güvenliği, kullanım kolaylığı, uygunluğu ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır.

Ölçülü doz inhalerin (ÖDİ) aracı tüp ile kullanımı daha kolay, ilacın akciğere ulaşımı daha fazla, yan etkileri ve maliyeti daha düşük olduğu için nebulizasyon tedavisine tercih edilmelidir.

Çocuklarda kullanılan kontrol edici ilaçlar, inhaler ve sistemik steroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, uzun etkili inhaler β 2-agonistler, teofilin, kromonlar ve yavaş salımlı oral β 2-agonistlerdir (51).

2.2.6.4.1. Kontrol Edici İlaçlar:

2.2.6.4.1.1. İnhaler steroidler:

İnhaler steroidler en etkili kontrol sağlayıcı ilaçlardır, bu nedenle her yaştaki astımlıda ilk tercih edilmesi önerilen tedavidir. İnhaler steroid tedavisi, hastalarda astım semptomlarını kontrol eder, atak sıklığını ve acil başvurularını azaltır, yaşam kalitesini, solunum fonksiyon testlerini, bronş aşırı duyarlılığını düzeltir. Hastaların çoğu düşük dozlarla kontrol altına alınabilmektedir (53). Bazı hastalar astım kontrolü ve etkin koruma için 400 mcg gibi daha yüksek dozlar gerekir.

Hastaların çok azında yüksek doz inhaler steroide gereksinim duyulur (54). Inhaler steroidlere yanıt, seçilen inhalere ve çocuğun inhaleri doğru kullanmasına bağlı olarak değişmektedir.

2.2.6.4.1.2. Lökotrien modifiye edici ilaçlar:

Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda her ağırlık derecesinde klinik yarar sağlamaktadır, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (55). Lökotrien reseptör antagonistleri, saatler öncesinde alındığında egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı kısmi koruma sağlamaktadır. Düşük doz inhaler steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi klinik düzelmeyi ve atakların azalmasını sağlamaktadır (56).

2.2.6.4.1.3. Uzun etkili inhaler β 2-agonistler:

Uzun etkili inhaler β 2-agonistler, beş yaş üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhaler steroidle kontrol sağlanamadığında ek tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir.

Tedavide tek başına kullanılmamalıdır (57). Birçok çalışmada, solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme sağladıkları gösterilmiştir. Ancak semptomlar ve rahatlatıcı ilaç ihtiyacı gibi diğer parametreler üzerindeki etkileri o kadar net değildir. Uzun etkili β 2-agonistin tedaviye eklendiği hastalarda atak sıklığının azalmadığı bildirilmiştir (58).

2.2.6.4.1.4. Teofilin:

Beş yaşından büyük çocuklarda teofilinin tek başına ve inhaler steroidlere ek olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomların kontrolü ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesinde plasebodan daha etkilidir (59). Sürekli tedavi egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı ancak sınırda bir koruyucu etki sağlamaktadır. Ağır astımlı ve inhaler steroid ile tedavi edilen hastalarda teofilin eklenmesi astım kontrolünü arttırmakta ve steroid ihtiyacını azaltmaktadır (60).

2.2.6.4.2.Rahatlatıcı İlaçlar:

2.2.6.4.2.1.Kısa etkili inhaler β 2-agonistler:

Kısa etkili inhaler β 2-agonistler en etkili bronkodilatörlerdir ve bu nedenle tüm yaş gruplarındaki çocuklar için akut astımın tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemidir. İnhaler yolla alındığında oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda daha hızlı şekilde etki eder . Ayrıca inhaler yolla alındığında egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı 0.5-2 saat korurken, sistemik yolla bu etki görülmez (61).

2.2.6.4.2.2. Sistemik steroidler:

Orta ve ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini sağlarken relapsları da engellemektedir (51).

Tablo.2 Astımda basamak tedavisi(5 yaş üzeri çocuklar için)

1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	5.basamak
Hasta eğitimi ve Çevresel kontrol Gerektiğinde hızlı etkili B2 agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS+ LABA	Orta/yüksek doz İKS+LABA	Yüksek doz İKS+LTRA +LABA
	Alternatif tedavi	Düşük doz İKS+ LTRA veya Orta doz İKS	Orta/yüksek doz İKS+LTRA veya Orta - yüksek doz İKS+ teofilin	4. basamak tedavisine eklenebilecekler Teofilin ve/veya oral steroid(düşük doz) ve/veya Anti IgE
	LTRA	Veya Düşük doz İKS + teofilin		
İKS:inhale kortikosterid, LTRA:Lökotrien reseptör antagonisti, LABA:Uzun etkili B2 agonist (44-TTD)				

2.2.7. Astım/Allerjik Rinit Tek Havayolu Tek Hastalık

Rinit ve astımın sıklıkla bir arada bulunduğu epidemiyolojik, fizyopatolojik ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Astımlıların %78'inde nazal semptomlar görülürken, rinitli hastaların %38'inde astım bulunduğu bilinmektedir. Allerjik rinit, astımın ortaya çıkmasında rol oynayan majör bir risk faktörüdür. Tek havayolu hastalığının kronolojisi halen tartışmalı olmakla birlikte, hastalığın önce burunda başladığı, zamanla çoğu hastada bronşlara ilerlediği öne sürülmektedir. Nazal inflamasyonun alt solunum yolları üzerinde önemli bir etkisi olmakta, çoğu rinitli hastada nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR) gelişmektedir. Üst ve alt havayollarının mukoza yapısı benzerdir. Burun, sinüslerle bağlantılıyken, akciğerin düz kasla kaplı olmasının klinik farklılığın nedeni olduğu düşünülmektedir (62).

Burun ve akciğerler arasındaki patolojiye yol açan mekanizmalar nöral nazo-bronşial refleks, inflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin postnazal akıntısı, bunların nazal mukozadan sistemik dolaşıma absorpsiyonu ve nazal obstrüksiyonun yol açtığı ağız solunumudur. Rinit semptomları astımın kontrolü üzerinde olumsuz etki oluşturur, rinitin tedavisi de astımın seyrini olumlu yönde etkiler. Astım ve rinitli dokulardaki inflamasyonun benzer oluşu her iki sisteme yönelik ortak tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Tedavide her iki hastalıkta da ortak immünopatolojik mekanizmaları hedef alarak kronik allerjik inflamasyonun iyileştirilmesine çalışılmaktadır. Astım ve rinit için kullanılan ilaçlar inhaler, oral ve parenteral yolla uygulanmaktadır. Tek havayolu hastalığında intranazal kortikosteroidler, antihistaminikler ve antilökotrienler astım semptomlarını azaltırlar, bazı vakalarda da solunum fonksiyonlarını ve BHR'ni iyileştirirler. Tek havayolu hastalığında rinit tedavisinin astım üzerine etkili olduğu gösterilmesine karşın, nazal semptomların erkenden tedavisinin solunum alerjisinin doğal gidişi üzerindeki etkisi açık değildir. Yapılacak uzun süreli ve kontrollü rinit tedavi veya spesifik immünoterapi çalışmaları ile rinitli hastalarda astım gelişiminin önlenip önlenemeyeceğine dair önemli kanıtlar elde edilecektir (63).

2.2.8.Çoklu Allerjen İmmünoterapisinin Klinik Etkinliği

Allerjen immünoterapinin klinik etkinliği, kullanılan allerjene özgüdür. Norman ve Lichtenstein, hem yabani ot hem de çim allerjisi olanlara uygulanan yabani ot subkütan immünoterapinin sadece yabani ot mevsiminde semptomların azalmasını sağladığını göstermişlerdir (64). Frew ve arkadaşları, semptomları sadece çim poleni mevsimiyle sınırlı tek veya çoklu allerjene duyarlı saman nezleli olgularda tek çim poleni subkütan immünoterapinin her iki grupta da semptom ve ilaç kullanımının azaltılmasında aynı derecede etkili olduğunu görmüşlerdir (65). Bu kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde denilebilir ki tek bir allerjenle uygulanan subkütan immünoterapi polisensitize hastalarda da etkindir; aynı allerjenin çoklu allerjenin içine konulmasıyla uygulanan subkütan immünoterapi de ilgili allerjene karşı klinik olarak etkindir.

Tersine, bir karışım içinde çoklu allerjen kullanımı ile uygulanan immünoterapinin tüm bu allerjenlere karşı etkili olduğuna dair veriler ikna edici değildir. Perennial astımı ve çoklu allerjileri olan çocuklara çift-kör olarak uygulanan subkütan immünoterapi ile plasebo kıyaslandığında aralarında bir etkinlik farkı gösterilememiştir (66). Günümüzde immünoterapide kullanılan ticari ürünler sadece birbiriyle ilişkili veya çapraz reaksiyon gösteren allerjenleri içerir; çim için dört veya altı farklı çim çeşidi allerjenini, ev tozu akarı için *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* allerjenini içerir. Birbiriyle ilişkisiz allerjenlerin karıştırılması teknik olarak mümkündür ancak enzimatik komponentler arasında etkileşim olabileceği göz önünde bulundurularak ayrıntılı kalite kontrolü ve dayanıklılık çalışmaları yapılması gereklidir (67). Bu nedenle günümüz koşullarında çoklu allerjen allerjisi olan kişilerde allerjen karışımıyla gerek subkütan gerekse sublingual yoldan immünoterapi uygulanması önerilmemektedir. Kim SH. ve arkadaşları ise, Kore’de polisensitize hastalarla yaptıkları immünoterapi çalışmasında, bir grupta hem ev tozu, hem de mevsimsel allerjenlere karşı duyarlılık, diğer grupta ise sadece ev tozu allerjisi varken, her iki gruba da ev tozu immünoterapisi vermişler ve sonuçta hem klinik bulgularda hem de laboratuvar parametrelerinde benzer oranda düzelme görmüşler ve anlamlı fark saptamamışlardır. Bu durumu, Güney Kore’de allerjik rinitten daha çok pereniyal allerjenlerin sorumlu olmasına bağlamış ve immünoterapi verilirken, çevresel faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır (68).

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada polisensitize astım ve/veya allerjik rinitli hastalarda semptomlardan sorumlu ana allerjeni öngörmek ve ihtiyaç varsa immunoterapi başlamak için, rutinde kullanılan tanısal testlerin nazal provakasyon testi kadar duyarlı olup olmadığının anlaşılması ve bu hastalarda hangi allerjene karşı immunoterapi seçileceği konusunda bir algoritma oluşturulması amaçlanmıştır.

3) GEREÇ VE YÖNTEM

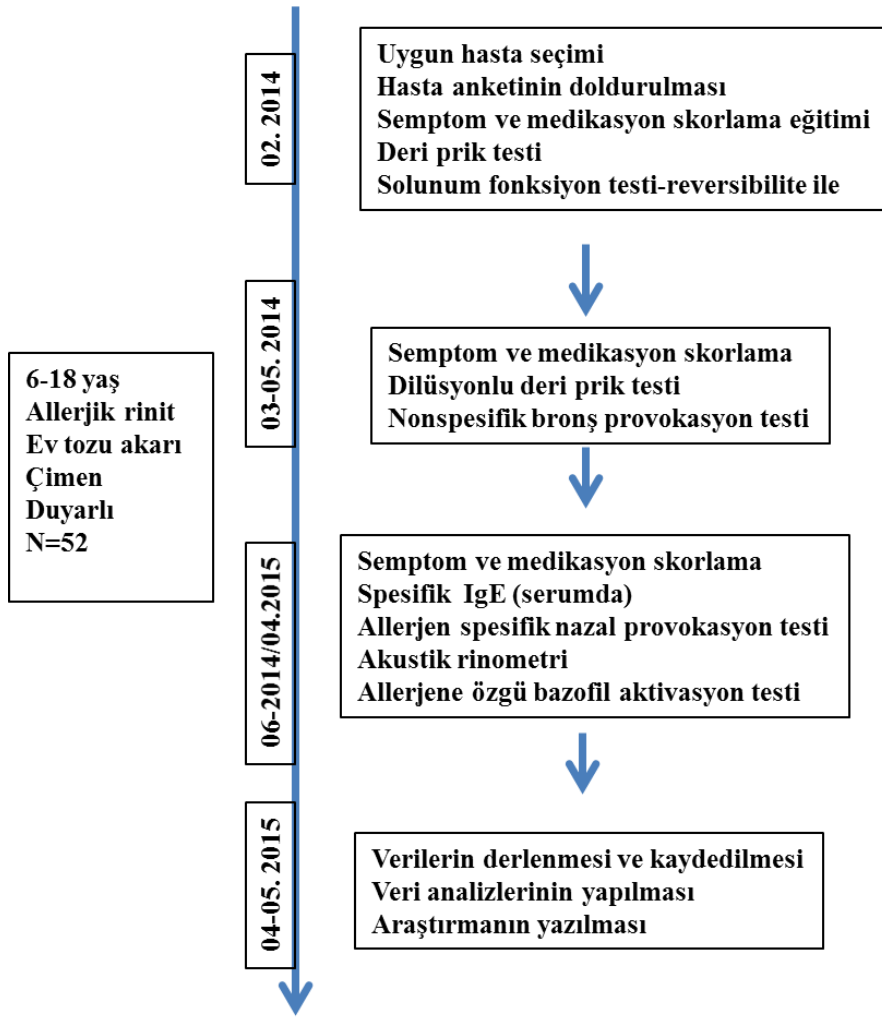
Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmunoloji Polikliniği'ne başvuran 6-18 yaş arası astım ve/veya allerjik rinit semptomları gösteren ve *deri prik testinde(DPT)* hem ev tozu hem de çim polenine karşı duyarlanması olan multisensitize hastalarla Ocak 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 6-18 yaşları arasında olan, çoklu allerjene karşı duyarlanmış, çalışmaya katılmaya aydınlatılmış onam veren allerjik rinitli olgular çalışmaya dahil edilecektir.

Çalışmadan hariç tutulma/çıkarılma kriterleri; Eşlik eden immün yetmezliği olan veya allejene özgü immünoterapi uygulanmış olan olgular çalışma kapsamı dışında kalmaktadır.

Çalışmaya 12'si kız, 40'ı erkek olmak üzere 52 hasta dahil edildi. Tüm gönüllülere yapılacak işlemler anlatılarak aydınlatılmış onam formu alındı.(Ek 1) Tüm hastalara aylık medikasyon ve semptom skorları dolduruldu. Her vizitte görsel analog skalası doldurmaları istendi. Deri prik testi, dilüsyonlu deri prik testi yapıldı, ev tozu, çim poleni, ağaç paneli, küf paneli için kanda spesifik IgE düzeyi, eosinofili açısından hemogram ve serum 25 OH D vitamini düzeyi bakıldı. Bazal ve ardından bronkodilatatörlü solunum fonksiyon testleri yapılarak FEV1, FVC, PEF değerleri kaydedildi. Metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testleri yapıldı. Ev tozu ve çim poleni ile bazofil aktivasyon testi (BAT) yapıldı. Ev tozu ve çim poleni ile nazal provokasyon testi yapılarak, provokasyon öncesi ve sonrası her adımda akustik rinometri ile ölçümleri yapıldı. Çalışma tasarımı Şekil3'de sunulmuştur. Çalışma için 1400123137 no ile Marmara Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Ek 2) Ayrıca SAG-C-TUP-050614-0220 no ile Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyonu'ndan maddi destek alındı.

Şekil.3 Çalışma Tasarımı



3.1.Deri Prik Testi:

Şüpheli semptomu olan tüm hastalara *Allergopharma®* marka solüsyonlarla aeroallerjenler için DPT yapıldı. Hastaların önkol bölgesine aeroallerjen içeren solüsyonlardan bir damla damlatıldı. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endürasyon değerlendirildi. Eritem varlığında 3 mm ve üzerindeki endürasyon pozitif olarak kabul edildi.

Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Hem ev tozu (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) hem de çim poleni (kadife otu, meyve otu, delice, çayır kelp kuyruğu, orman salkımı, çayır otu) pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2.Dilüsyonlu Deri Prik Testi:

Bir önceki basamakta kullanılan ev tozu ve çim poleni solüsyonları dilüsyonlu prick test (DPT) yapılması amacıyla, 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000 oranlarında serum fizyolojik ile dilüe edilerek, hastalara diğer koldan tekrar prik test yapıldı. Bu yöntemle hastaların büyük çoğunluğunda seyreltilmiş haldeki allerjenle bile pozitif reaksiyon olduğu görüldü. Endürasyon çapı 3x3mm ve üzerinde olan hastalarda pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılarak dilüsyonlu prik test pozitif kabul edildi.

Testi Etkileyen Faktörler

Teknik nedenler; allerjen ekstrelerinin kalitesi, testte uygulanan aletler ve test tekniği. Fizyolojik faktörler; yaş (erken çocukluk döneminde bile pozitif yanıt alınabilir), mevsimsel değişim (allerjen spesifik IgE yapımına bağlı olarak polen allerjili hastalarda polen mevsiminde deri testinde reaksiyon artabilir ve mevsim dışında azalabilir), uygulanan bölge. İlaçlar: antihistaminikler başta olmak üzere birçok ilaç deri testinde yalancı negatifliğe neden olur. Bu ilaçlar deri testinden 5-7 gün önce kesilmiştir. Testi yorumlarken bazı olabilecek yalancı pozitif ve negatif sonuçlar dikkate alınmıştır.

Deri testlerinin yorumlanmasında problemler:

Yalancı pozitif sonuçlar: dermatografizm, iritan reaksiyonlar, komşu yüksek reaksiyonun yanlış yorumlanması.

Yalancı negatif sonuçlar: Etkinliği düşük veya etkinliğini kaybetmiş allerjen kullanımı, testi etkileyebilecek ilaçların kullanımı, deri yanıtını etkileyecek hastalık varlığı uygun olmayan teknik (yeterince delmeme) (7).

3.3.Serum Spesifik IgE, Hemogram, , 25 OH D vitamini, Rast

Tüm hastalardan eş zamanlı olarak, *IMMULITE 2000 Systems TIE (REF L2KIE2) Siemens®* ile total IgE ve *IMMULITE 2000 Systems SPE Spesifik IgE Universal Kit (REF L2KUN6) Siemens®* ile ev tozu (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), toz paneli, ot paneli, ağaç paneli ve küf paneli serum spesifik IgE bakıldı.

İçerik olarak Hp1-toz panelinde; DP, DF, house dust-greer ve hamamböceği, GP3 ot panelinde ise; kokulu yonca, delice otu, timoti otu, yulaf, sarı darı otu bulunmaktaydı. Sonuçlar üretici firma tarafından önerildiği şekilde değerlendirildi ve < 0.35 kU/L olan sonuçlar negatif kabul edildi.

Hastalardan alınan tam kan sayımında eosinofili yüzdesi %4'ün üzerinde olanlarda sonuç pozitif kabul edildi. *Vitamin D total elecsys and cobas e analyzers* (REF 05894913 190)® ile tüm hastalarda 25 OH D vitamini düzeyi bakıldı .Serum 25 (OH) D vitamini için referans aralığı aşağıdaki gibi kabul edildi (69). D vitamini düzeyi 15 ng/ml' den düşük olan hastalara replasman tedavisi yapıldı.

- 15 ng/ml < : Eksiklik (rikets)
- 15-20 ng/ml: Yetersizlik
- 20-100 ng/ml: Normal
- >100 ng/ml: Fazlalık

3.4.Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

3.4.1.Spirometri:

Solunum fonksiyon testi ZAN ProvAir II (Germany) Spiromed adlı spirometre ile yapıldı. Test, hastanın burnu özel sünger destekli mandalla kapatıldıktan sonra zorlu bir inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyon manevrası ile spirometrenin okuyucu kısmına üflenerek uygulandı. Basit solunum fonksiyon testini takiben hastalara aracı alet (aerospacer volumatic) vasıtasıyla 100 µg/dozluk salbutamol inhalerden dört püskürtme verilerek bu uygulamadan 15 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrarlandı. %FEV1 değerlerinde başlangıca göre %12 ve üzeri değişim 'reversibilite' olarak kabul edildi (70).

3.4.2.Metakolinle Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi:

Nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR) , metakolin provokasyon testi ile tidal soluma metodu kullanılarak değerlendirildi. Metakolin klorün toz formu (Sigma katalog no:2251) %0,9 luk NaCl ile, başlangıç ve son konsantrasyon sırası ile 0,0625 mg/mL ve 32 mg/mL olacak şekilde her seferinde 2 kat artan konsantrasyonlarla dilue edildi.

Test öncesi elde edilen en yüksek FEV1, başlangıç değeri olarak kabul edildi. Daha sonra %0,9 luk NaCl solüsyonu ve 0,0625 mg/mL konsantrasyonlarından 3'er mL, 5'er dakika ara ile ZAN ProvAir II kompresörü, (partikül çapı: 1-5 mikron, nebulizasyon hızı: 0,13-15 mL/dk) ile hastaya otomatize tetikleyici aracılığıyla 2 dakika süre ile inhale ettirildi. İnhalasyon sırasında hastanın burnu süngerli mandal ile kapatıldı. Her inhalasyondan 30-90 saniye sonra hastanın FEV1 değeri ölçüldü. %FEV1 değerini başlangıç değerinden %20 veya daha fazla düşüren ilk konsantrasyonda test sonlandırıldı. Test sonucunda bilgisayar programından PC20 değerleri tespit edildi. Metakolin dozu 16mg/mL ve altındaki dozlarda bazal %FEV1'de %20 ve daha fazla düşme durumunda BHR pozitif olarak kabul edildi. Metakolin dozu 0,0625 mg/mL konsantrasyonundan 32mg/mL konsantrasyonuna kadar 2 kat olarak yükseltildi

3.5.Bazofil Aktivasyon Testi (BAT):

Bazofil aktivasyon testi için *Basotest®* (Glycotape, Biotechnology, BD Biosciences) kullanıldı. Hastalardan heparinli tüpe alınan iki ml kan örneği iyice karıştırıldı ve 5 ml'lik tüpler içerisine 100 µl olacak şekilde eklendi. Tüpler üzerine 20 µl B solüsyonu konuldu, iyice karıştırıldı ve 37°C su banyosunda 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra tüplere yıkama solüsyonu içerisinde sulandırılan 100'er µl allerjen (ev tozu ve çim karışımları) eklendi. Negatif kontrol yıkama solüsyonundan, pozitif kontrol ise fMLP solüsyonundan oluşturuldu. Tüm tüpler 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, tüpler 5 dakika buz içerisinde bekletildi ve üzerlerine 20 µl F solüsyonu eklendi. Daha sonra tam kan örnekleri G solüsyonu ile 10 dakika oda ısısında bekletilerek, lize ve fıkse edildi. İnkübasyon sonrası hücreler 5 dakika 250 g de santrifüj edildi.

Süpernatant döküldü ve 3 ml yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı. Daha sonra hücreler üzerine 200 µl yıkama solüsyonu eklendi ve akan hücre ölçer cihazında (FacsCalibur, BD Biosciences) analiz yapıldı. Bazofil aktivasyon testinin sağlıklı kontrol grubundaki özgüllük ve duyarlılık değerlendirilmesi için her hastaya karşılık, sağlıklı kontrol kanı ile BAT yapılarak, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer analizi yapıldı.

3.6.Nazal Provokasyon Testi (NPT) ve Akustik Rinometri:

NPT hastalara farklı günlerde *D. Pteronyssinus* ve *çim poleni ekstresi* (ALYOSTAL® *Stallargenes-No:7590790*) ile akustik rinometri eşliğinde standartlara uygun bir şekilde uygulandı. Uygulamadan önce kesilmesi gereken ilaçlar ve süreleri kit içeriği önerisine göre; 4 gün önceden H1 antihistaminikler,nazal/sistemik dekonjestanlar , 1 hafta öncesinden nazal steroid, loratadine , desloratadin ve antilökotrienler, 2 hafta öncesinden oral steroid olarak belirlendi. Akustik rinometri *RhinoMetrics®* cihaz ile yapıldı. Önce sessiz, çevresel etkilerden uzak, standart sıcaklıkta (yaklaşık 22° C), % 45-50 nem oranına sahip bir odada bazal rinometrik ölçüm yapıldı Hasta sandalyede oturur pozisyonda, kafası dik karşıya bakar şekilde stabil hale getirildi. Kısa bir alışma döneminden sonra burun probu, hastanın burnuna tam olarak yerleşecek şekilde oturtuldu. Tüp, burnun apertura priformisinin temeli ile tragusun birleştiği çizgiye 45 derece açıda olacak şekilde tutuldu. Sonrasında hastanın nefesini tutmasını söylendi. Bu sırada bilgisayardan gelen ve ileti kaçağının olmadığını gösteren yeşil ışık görüldüğü sırada arka arkaya üç adet ölçüm yapılarak bunların ortalaması alındı. Aynı işlem diğer burun deliğine de uygulandı.

Ölçüm eğrilerinde cihaz tarafından otomatik olarak belirlenen ölçekler sırasıyla; burun girişinden itibaren ilk iki cm içerisindeki en küçük kesit alanı (MCA1), ilk iki cm’lik burun kesitindeki burun kavitesi hacmi (Vol1); burun girişinden itibaren ikinci ve beşinci cm içerisindeki en küçük kesit alanı (MCA2), bu kesit alanının (MCA2) ve ikinci ile beşinci cm’lik burun kesitleri arasındaki burun kavitesi hacmi (Vol2) olarak belirlendi (38).

Provokasyona standardize negatif kontrol solüsyonu, dilüent (%0.9 NaCl,) uygulamasıyla başlandı. Kontrol solüsyonu nazal aplikatör yardımıyla bir burun deliğine bir defa püskürtüldü.

Yirmi dakika sonra burun deliklerinden geçen hava akımı ölçüldü ve gelişen semptomlar kaydedildi. Nazal semptom geliştirmeyen, nazal tepe ekspiratuar hava akımında %20’den fazla azalma olmayan olgularda allerjen ile provokasyona geçildi.

Teste en düşük konsantrasyondan (0,1IR/ml) başlandı ve allerjenler on kat artan dozlarda, her iki burun deliğine bir defa olacak şekilde, toplam dört kez uygulandı.(vial4: 0,1IR/ml, vial3: 1IR/ml, vial2: 10IR/ml, vial 1 100IR/ml) Her allerjen uygulamasından yirmi dakika sonra semptom skorlaması ve nazal hava akım oranındaki değişim kaydedildi (Ek 3). Nazal provokasyon testi üç koşulda pozitif kabul edildi: Semptom skorlamasında 4 ve üzerinde puan elde edilmesi, nazal hava akım oranında bazale kıyasla %40 düşüşü ve ya nazal hava akım oranında bazale kıyasla %20 düşüşü ile birlikte semptom skorunun 3'e ulaşması durumunda NPT pozitif olarak kabul edildi ve test sonlandırıldı. (31,71, 72)

NPT Semptom Skorlaması (Linder Semptom Skoru Skalası) (73)

Hapşırma: 0-2 defa, 0 puan, 3 -4 defa 1 puan, 5 ve üzeri 3 puan.

Kaşınma: kulak, burun, göz veya damakta kaşıntı için 1'er puandan toplam 4 puan.

Burun akıntısı: yok: 0 puan, hafif akıntı: 1 puan, orta:2 puan, ağır: 3 puan.

Burun tıkanıklığı: yok: 0 puan, hafif: 1 puan, orta: 2 puan, ağır: 3 puan

3.7.Görsel Analog Skalası:

Hastaların her vizitte öksürük, burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırık, gözde kaşıntı, gözde sulanma şikayetlerini 1 ile 0 arasında puanlandırmaları istendi. (0: kendini en iyi hissettiği ve hiç semptomunun olmadığı durum, 10: kendini hiç iyi hissetmediği ve semptomlarının şiddetli olduğu durum) (Ek 4).

3.8. Semptom ve Medikasyon Skorlaması:

Hastalara ocak, şubat, mart, nisan, mayıs ve haziran ayları için semptom ve medikasyon çizelgeleri dağıtılarak, skorlama yapmaları istendi.

Semptomlar, astım, rinit ve konjonktivit semptomları olarak ayrıldı, şikâyet yoksa 0 puan, hafifse 1 puan, orta derecedeyse 2 puan ve ağırsa 3 puan olarak puanlandırmaları istendi. Medikasyon skoru içinse, astımlı hastalara inhale kortikosteroid, lüzum halinde b2 agonist ve oral antihistaminik reçete edildi. Rinit semptomu olan hastalara nazal steroid, oral antihistaminik reçete edildi.

Allerjik konjonktivit semptomu olan hastalara da *olapatadin* içeren göz damlası ve oral antihistaminik reçete edildi.

Hastalara ilaçları kullanıp kullanmadıklarına dair ve özellikle inhale steroid, nazal steroid ve b2 agonisti kullanmaları durumunda günde kaç kez kullandıklarına dair işaretleme yapmaları söylendi (Ek 5).

3.8.1.Total Astım Medikasyon Skoru:B2 agonist:1 puan, inhale kortikosteroid 2 puan, oral steroid, 3 puan.

3.8.2.Total Rinit Medikasyon Skoru: topikal H1 antihistaminik:1 puan, oral H1 antihistaminik 1 puan, intranazal steroid:2 puan

3.8.3.Total Konjonktivit Medikasyon Skoru: topikal H1 antihistaminik 1 puan, oral H1 antihistaminik 1 puan

Tablo.3 İn hale budesonide ve nazal mometazonun dozları ve skortlaması (74)

	Doz ug/gün	Skor
İnhale budesonide	0	0
	0-200	1
	200-400	2
	400-800	3
İntranazal mometazone	0	0
	50	1
	100	2
	200	3

3.9. İstatistiksel analizler:

İstatistiksel analizler SPSS programı (16. versiyon) kullanılarak yapıldı. Parametrik değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak, non-parametrik değerler ise medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) olarak verildi. Veriler; aritmetik ölçüler için skala, var-yok değerleri için (0-1) nominal ve gruplu veriler için ordinal olarak işaretlendi.

Parametrik iki veri arasındaki korelasyon için Pearson Korelasyonu Testi kullanıldı. (Tablo 4). Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değerler alır.

Eğer; $r = -1$ ise Tam negatif doğrusal bir ilişki vardır.

$r=+1$ ise, Tam pozitif doğrusal bir ilişki vardır.

$r=0$ ise, iki değişken arasında ilişki yoktur.

Tablo 4. Korelasyon katsayısı yorumu (75)

Korelasyon	Negatif	Pozitif
Düşük	-0,29 to -0,10	0,10 to 0,29
Orta derecede	-0,49 to -0,30	0,30 to 0,49
Yüksek	-0,50 to -1,00	0,50 to 1,00

Pozitif ve negatif korelasyonlar $p<0.001$ olduğu durumlarda anlamlı olarak kabul edildi. Normal verilerin 2 grupta karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı ve $p<0.05$ olduğu durumda anlamlı olarak kabul edildi. İki tanısıl test arasındaki uyumun belirlenmesi için Kappa katsayısı kullanıldı (Tablo 5).

Tablo 5.Kappa katsayısının yorumu (76)

κ	Yorum
< 0	Hiç uyuşma olmaması
0.0 — 0.20	Önemsiz uyuşma olması
0.21 — 0.40	Orta derecede uyuşma olması
0.41 — 0.60	Ekseriyetle uyuşma olması
0.61 — 0.80	Önemli derecede uyuşma olması
0.81 — 1.00	Neredeyse mükemmel uyuşma olması

Özgüllük, duyarlılık, PPV ve NPV değerleri aşağıda verilen tabloya uygun olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6.Duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV hesaplanması (77)

	Durum Pozitif	Durum negatif	
Test çıktısı pozitif	Gerçek pozitif (GP)	Yanlış pozitif (YP)	Pozitif prediktif değer (PPV) (GP/(GP+YP))
Test çıktısı negatif	Yanlış negatif (YN)	Gerçek negatif (GN)	Negatif prediktif değer (NPV) (GN/(YN+GN))
	Duyarlılık Sensitivite (GP/(GP+YN))	Özgüllük Spesifisite (GN/(YP+GN))	

4) BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

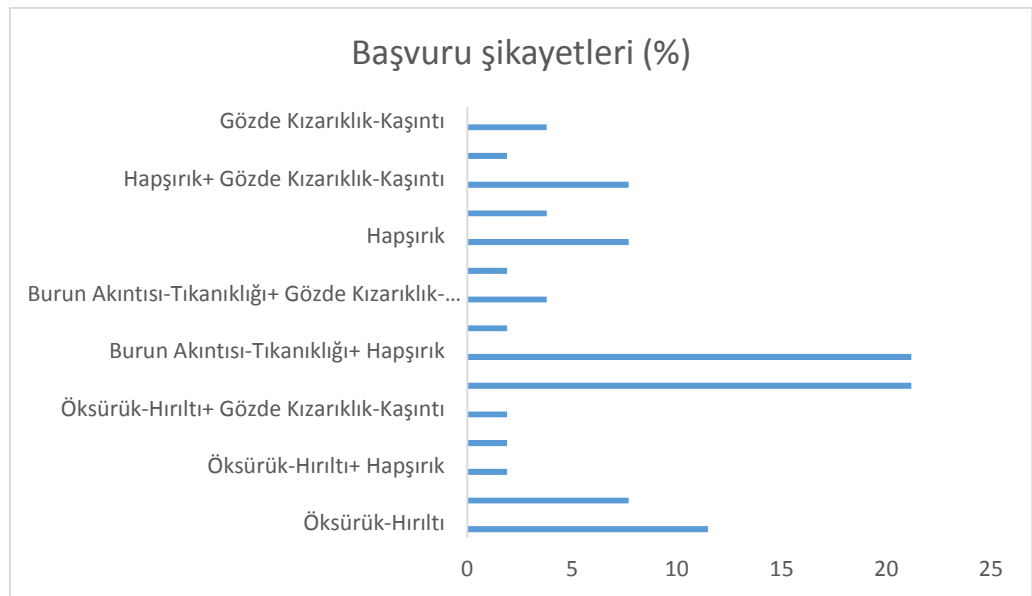
Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmunoloji Polikliniğine başvuran 6-18 yaş arası astım ve/veya allerjik rinit semptomları gösteren ve deri prik testinde hem ev tozu hem de çim polenine karşı duyarlanması olan multisensitize hastalarla Ocak 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 12'si kız, 40'ı erkek olmak üzere 52 hasta katıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların demografik bulguları

	Min-Maks(medyan)	Ort±SS
Yaş (yıl)	5-18(11)	11 ±3
Boy (cm)	77-181(144)	144±18
Kilo (kg)	21-89(40)	44±15

Hastaların dağılımı; hastaların tümünde (n:52) allerjik rinit (AR), 39 hastada allerjik astım (AA) (%75), 1 hastada besin allerjisi (FA) (%3,8) ve 4 hastada atopik dermatit (AD) (%7,8) şeklinde idi. ,

Şekil 4.Hastaların başvuru şikayetleri



Astımı olan hastalar (n:39) , astım şiddeti ve süresine göre sınıflandırıldığında; %77'sinde intermittan astım, %10,2'sinde hafif persistan astım , %10,2'sinde orta persistan astım, ve %2,5'unda ağır persistan astım olduğu görüldü. Yıllık atak geçirme sıklığı, %32,4' ünde yılda yalnızca 1 atak, %21,6'sında 2 atak, %5,4'ünde 3 atak, %2,7'sinde 4 atak ve %5,4'ünde 5 ve üzerinde atak geçirilmiş olduğu görüldü. Hastaların (n:39) %1,9'unda son 1 yılda astım nedeniyle hospitalizasyon öyküsü , %26,9'unda son 1 ayda B2 agonist kullanım öyküsü, %9,6'sında son 1 ayda öksürük nedeniyle gece uykudan uyanma öyküsü mevcuttu. Hastaların astım tanısı alma yaşları 4 ± 3 yıl idi. Astım semptomlarının mevsimlere göre dağılımı; en fazla %53,8 ile kış mevsiminde, %20,5 ilkbaharda, %10,3 sonbaharda ve % 2,6 yazın olduğu görüldü.

Allerjik rinit sınıflaması açısından hastaların (n:52) %94,2'inde hafif, %5,8'inde orta/ağır şiddette rinit olduğu görüldü. Hastaların %65,4'ünde intermittan, %34,6'sında ise persistan allerjik rinit olduğu görüldü.

Allerjik rinit semptomlarının mevsimlere göre dağılımı; en fazla %42,3 ile ilkbaharda , %26,9 kışın, %11,5 yazın, %5,8 sonbaharda olduğu görüldü. Hastaların allerjik rinit tanı yaşı 7 ± 3 yıl idi.

Hastalar astım prediktif indeksi (API) açısından değerlendirildiğinde (n:52), %39,5'unda tekrarlayan hırıltı atakları, %28,8'inde ebeveynlerden en az birinde astım öyküsü, %100'ünde en az bir aeroallerjene duyarlılık , %7,8'inde doktor tanılı atopik dermatit öyküsü, %3,9'unda süt, yumurta ve fıstıkla duyarlılık, %3,9'unda enfeksiyonsuz dönemde hışıltı, %71,2'sinde periferik kanda eosinofili olduğu görüldü. Hastaların tamamında API indeksi pozitif saptandı.

Atopi açısından aile öyküsüne bakıldığında (n:51) ,%31,4'ünde annede astım, %19,6'sında babada astım olduğu öğrenildi.

Astım ve rinite sık eşlik eden komorbid durumlar açısından değerlendirildiğinde, hastaların %44,2'sinde geçirilmiş sinüzit öyküsü, %23,1'inde geçirilmiş otitis media öyküsü ve %9,6'sında geçirilmiş pnömoni öyküsü olduğu öğrenildi.

Astım ve rinit semptomlarını tetikleyen faktörler açısından değerlendirildiğinde;(n:52) %88,5’inde üst solunum yolu enfeksiyonu ile % 65,4 soğuk hava ile %57,7 egzersiz ile %65,4 sigara dumanı maruziyeti ile %68,6 kirli hava ile %48,1 rutubet ile ilişkilendirildiği görüldü. Hastaların %26,9’u evde hayvan beslemekteydi, %5,9’unda ise pelüş oyuncakla sık temas öyküsü vardı. Astım ve rinitin tetiklendiği ortamlar tablo 8-9’da gösterilmektedir.

Tablo 8. Rinit semptomlarını tetikleyen ortamlar

Riniti Tetikleyen Faktörler	N (52)	%
Kapalı ortamlarda	33	63.5
Ev dışında	23	44.2
Tozlu ortamlarda	49	94.2
Ağaçlık yerlerde	36	43.4
Çimlik ortamlarda	33	63.5
Otluk kırlık bölgelerde	30	57.7
Küflü nemli ortamlarda	29	55.8

Tablo 9. Astım semptomlarını tetikleyen ortamlar

Astımı Tetikleyen Faktörler	N (52)	%
Kapalı ortamlarda	32	61.5
Ev dışında	9	17.3
Tozlu ortamlarda	38	73.1
Ağaçlık yerlerde	14	26.9
Çimlik ortamlarda	16	30.7
Otluk kırlık bölgelerde	16	30.7
Küflü nemli ortamlarda	23	45.1

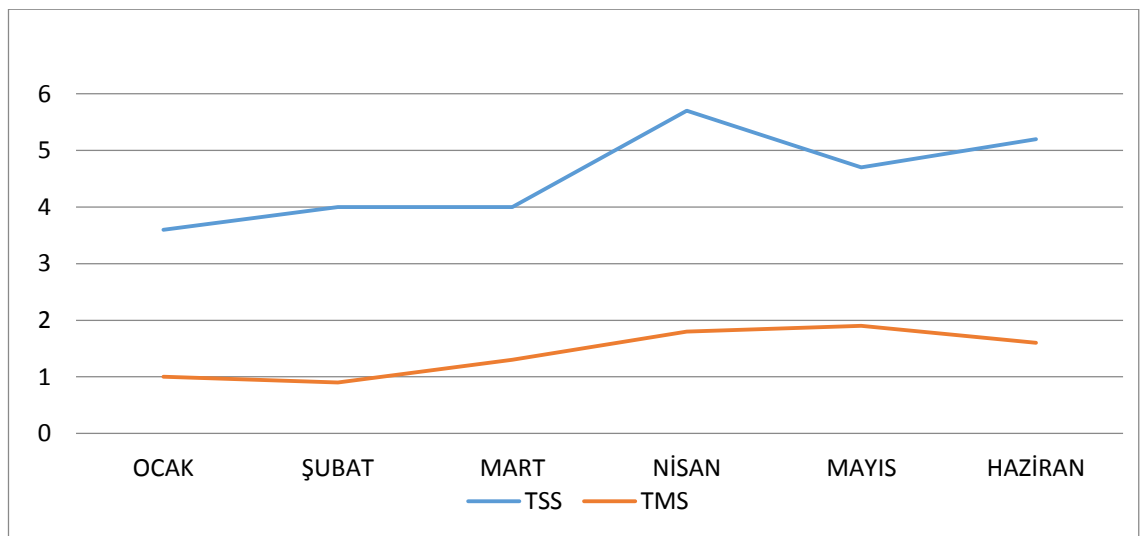
Hastaların fizik muayenesi yapıldığında (n:52), %5,8’inde postnazal drenaj, %23,1’ inde gözaltı morarması, %5,1’inde gözaltı morarması ve burun tıkanıklığı, %12,8’inde burun akıntısı, %2,6’sında egzema, olduğu görüldü.

Hastalalar, semptom ve ilaç kullanımı açısından ocak-haziran ayları boyunca gözlemlendi, aylık semptom ve medikasyon çizelgeleri değerlendirildiğinde aylara göre astım, rinit semptomları ve medikasyon skoru dağılımları tablo 10’da gösterilmektedir.

Tablo 10. Sezon boyunca aylara göre semptom ve medikasyon skoru dağılımı

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran
TASS (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	1,3±1,9 0,6(0,1-5)	1,2±1,6 0,3(0-4,2)	1±1,7 0,2(0-5,1)	1,4±1,9 0,9(0-6,8)	1,6±2,5 0,3(0-6,2)	1±1,4 0,6 (0-4,5)
TAMS (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	0,5±0,9 0(0-2)	0,6 ±0,9 0(0-2)	0,4±0,7 0(0-2)	0,6±0,9 0(0-3)	0,6±0,8 0(0-2)	0,5±0,7 0(0-2)
IKS doz (mcg/gün) (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	85,6±138,5 0(0-320)	105,9 ±153,2 0(0-400)	82,9 ±150,6 0(0-400)	100,3 ±144,5 0(0-400)	62,5 ±106,2 0(0-250)	82,7 ±117,4 0(0-250)
TRSS (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	2,1±1,8 2,2(0,2-5)	2,1± 1,7 1,4(0-4,9)	1,9±1,8 1,5 (0-6,9)	3±2,2 2,4(0,4-8,9)	2,1±2,6 0,9(0-7,6)	3±2,8 3,3(0-8,2)
TRMS (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	0,4±0,7 0,1(0-1,8)	0,4 ±0,5 0,1(0-1,6)	0,7±0,8 0,2(0-2,3)	1±1,1 0,2(0-3)	1,2±2,1 0,2(0-6,3)	0,9±1,2 0,2 (0-3)
TSS (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	3,6±3,3 27(0,5-8,2)	4± 4,8 3(0-17,2)	4±5,2 2,3(0,3-20)	5,7±4,9 3,7(0,4-16,8)	4,7±6,3 1,8(0-17,5)	5,2±5,4 4,9 (0-17,2)
TMS (Ort. ±SD) Median (Min-Max.)	1±1,5 0,2(0-3,6)	0,9 ±1 0,3(0-2,6)	1,3±1,3 1,4(0-3,8)	1,8±1,7 2(0-5)	1,9±2,5 1(0-7,5)	1,6±1,9 1,2(0-6)

Şekil 5. Ortalama TSS ve TMS aylara göre dağılımı



Bu bulgular ışığında, hastaların total semptom skorlarının en yüksek olduğu aylar; nisan ve haziran, total medikasyon skorlarının en yüksek olduğu ayların nisan ve mayıs olduğu görülüyor (Şekil 5).

İntranazal steroid (INS) (mometazon furoat) kullanımının aylara göre dağılımına bakıldığında; ocak ayında (n:6) hastaların %40'ı INS kullanmamış, %20'si 50 mcg/gün, %40'ı 100 mcg/gün INS kullanmış. Şubat ayında (n:13) %36,4'ü kullanmamış, %27,3'ü 50 mcg/gün, %36,4'ü 100mcg/gün İNS kullanmış. Mart ayında (n:15) %46,2'si INS kullanmamış, %7,7'si 50 mcg/gün, %46,2'si 100 mcg/gün İNS kullanmış. Nisan ayında , (n:18) %35,3'ü INS kullanmamış, %5,9'u 50 mcg/gün, %58,8'i 100 mcg/gün INS kullanmış. Mayıs ayında (n:10) %50'si INS kullanmamış, %40'ı 50 mcg/gün, %10'u 100mcg/gün INS kullanmış. Haziran ayında, (n:11) %36,4'ü kullanmamış, %18,2'si 50 mcg/gün, %45.5'i 100 mcg/gün INS kullanmış.

4.2.Tanısal Testler

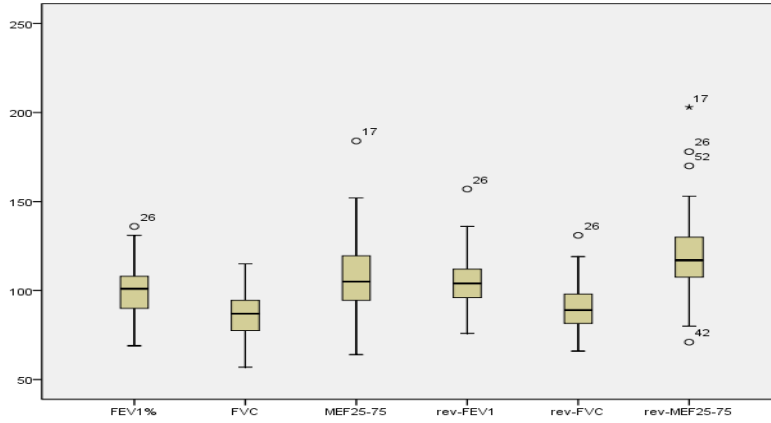
4.2.1.Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometri ile solunum fonksiyon testleri değerlendirilen hastaların (n:52) bazal ve bronkodilatör sonrası SFT parametreleri tablo 11'de ve şekil6'da belirtilmiştir.

Tablo 11. SFT'nin (pre) bronkodilatör öncesi ve sonrası (post) ortalama değerleri

SFT (n:52)	Ort±SS	(medyan (min-max))
FEV1-pre	100.5±13.44	100.5(69-136)
FEV1-post	105.25±14.75	104(76-157)
FVC-pre	87.06±12.62	87(57-115)
FVC-post	90.38±12.64	89(66-131)
FEV1/FVC	113.1±4.59	115.5(98-118)
PEF	87.48±16.65	87(38-131)
MEF25-75-pre	109.46±21.79	105.5(64-184)
MEF25-75-post	122.19±23.25	117(71-203)

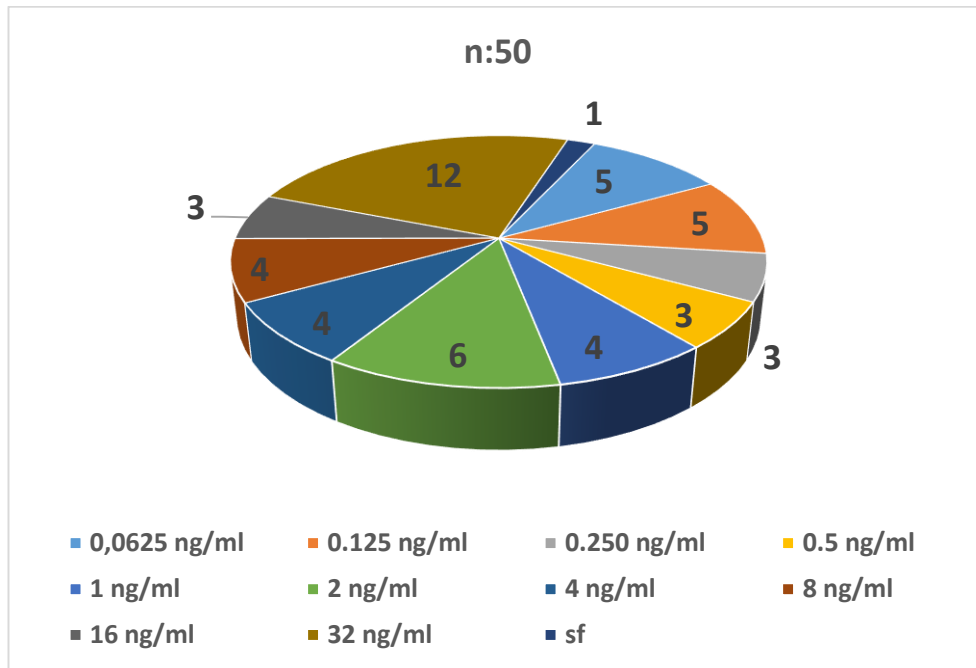
Şekil 6. Bazal ve bronkodilatatör sonrası SFT değerleri



Spirometride (n:52) ,FEV1 değerleri için 11 hastada, FVC değerleri için 12 hastada ve MEF25-75 değerleri için 16 hastada reversibilite saptandı. Metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testinde, (n:50) 1 hasta, serum fizyolojik sonrası provoke olduğundan teste devam edilmedi.

PC20 değerleri; hastaların %10'unda 0,0625mg/ml, %10'unda 0,125mg/ml, %6'sında 0,250 mg/ml, %6'sında 0,5mg/ml, %8'inde 1mg/ml, %12'sinde 2mg/ml, %8'inde 4mg/ml, %8'inde 8 mg/ml, %6'sında 16mg/ml ve %24'ünde 32mg/ml olarak saptandı. Test sonuçları ve dozlara göre provoke olan hasta sayıları şekil 7'de belirtildi.

Şekil 7. Metakolinle Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi ve PC20 değerleri



4.2.2.Total IgE, Eosinofili, Spesifik IgE'ler

Hastalarda kanda bakılan total IgE değeri (n:51) ortalama 525 ± 645 (308) $\mu\text{g/ml}$ saptandı. Periferik kanda eosinofil miktarının (n:52) ortalama 453 ± 284 (400) μl olduğu görüldü (Tablo.12).

Tablo 12. Total IgE ve eosinofil değerleri

	Mean $\pm$ SS	Medyan (min-maks)
Total IgE (IU/ml)	525 ± 645	308 (24-3338)
Eosinofil sayısı (ul)	453 ± 284	400 (10-1400)

Spesifik IgE'ler ise hastaların (n:50) %92'sinde spIgE D1 pozitif, %88'inde (n:51) spIgE D2 pozitif, % 93'ünde (n:47) Hp1 toz paneli pozitif, %94'ünde (n:50) GP3 ot paneli , %27'sinde (n:51) MP1 küf paneli ve %8'inde (n:46) TP9 ağaç panelinin pozitif olduğu görüldü.

Hastaların (n:50) %44'ünde bakılan 25OH D vitamininin 15 ng/ml nin üzerinde olduğu görüldü. Spesifik IgE D1, D2, Hp1 (toz paneli), Mp1 (küf), Gp3 (ot paneli), Tp9 (ağaç paneli), ve 25 OH D vitamini düzeyleri tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 13. Allerjen spesifik IgE ve 25 OH D vitamini değerleri

	Mean $\pm$ SS	Medyan (min-maks)
D1(kU/L)	46.4 ± 38.1	42.4 (1-100)
D2(kU/L)	31.9 ± 33.8	19.3 (1-100)
Hp1 (toz paneli) (kU/L)	28 ± 29.6	178 (1-100)
Mp1 (küf) (kU/L)	1.3 ± 4.9	1 (1-100)
Gp3 (ot paneli) (kU/L)	27 ± 35.9	8 (1-100)
Tp9 (ağaçpaneli) (kU/L)	1.1 ± 4.9	1 (1-30)
25 OH D vitamini (ng/ml)	17.5 ± 9.1	15.5 (6-46)

4.2.3.Deri Prik Test ve Dilüsyonlu DPT

Deri prik testte (DPT) hastaların tamamında (n:52) *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) ve çim poleni, %94'ünde *Dermatophagoides farinae* (DF) pozitif saptandı. DPT sonuçları ve ortalama çapları tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14: DPT sonuçları ve ortalama endürasyon çapları

	DP	DF	Çim Poleni
Pozitif (n)	52	51	52
Negatif (n)	-	1	0
Mean ±SS (mm)	6.7 ±2.6	6.6± 2.2	6.9± 2.5
Medyan (min-maks) (mm)	6.2 (3-15)	6 (3.5-14)	6.5 (3.5-13)

Dilüsyonlu deri prik testte (n:52) *Dermatophagoides pteronyssinus* için %94,2'sinde 1:10 titrasyonda pozitif, %57,7'sinde 1:100 titrasyonda pozitif, %26,9'unda 1:1000 titrasyonda pozitif ve %9,6'sında 1:10 000 titrasyonda pozitif saptandı.

Dermatophagoides farinae için; hastaların (n:52) %88,5'inde 1:10 titrasyonda, % 68,6'sında 1:100 titrasyonda, %23,1'inde 1:1000 titrasyonda ve %15,4'ünde 1:10000 titrasyonda pozitif saptandı.

Çim poleni için, hastaların (n:52) %94,2' de 1:10 titrasyonda , % 55,7'sinde 1:100 titrasyonda, %19,2'sinde 1:1000 titrasyonda ve %13,7'sinde 1:10000 titrasyonda pozitif saptandı. Dilüsyonlu DPT sonuçları ve ortalama çapları tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Dilüsyonlu DPT sonuçları ve ortalama endürasyon çapları

	Pozitif (n)	Mean±SS	Medyan (min-maks)
DP 1.10 (mm)	49	6.4 ± 2.6	6.2 (3-15)
DP 1: 100 (mm)	30	4.9 ± 1.6	4.5 (3- 9.5)
DP 1. 1000 (mm)	14	4.3 ±1	4 (3-6.5)
DP 1. 10000 (mm)	5	3.7 ± 1.1	3 (3-5.5)
DF 1.10 (mm)	46	6 ±2	5.5 (3.5-13)
DF 1.100 (mm)	35	4.9 ± 1.4	4.5 (3-9)
DF 1. 1000 (mm)	12	4.1 ± 1.3	3.8 (3-7)
DF 1. 10000 (mm)	8	4.3± 1.8	3.8 (3-7.5)
Çim poleni 1.10 (mm)	49	5.6 ± 2.1	5 (3-13)
Çim poleni 1.100 (mm)	29	4.3 ±1	4,5 (3-6.5)
Çim poleni1.1000 (mm)	10	4.1± 0.7	4 (3-5.5)
Çim poleni1.10000(mm)	7	3.7± 0.8	3.5 (3-4.5)

4.2.4.Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)

Toplam 43 hastada BAT yapıldı ve bunlardan 38 tanesinin (%88) HDM pozitif, 41 tanesinin (%95) ise çim poleni pozitif olduğu gözlemlendi. Tablo 16’da BAT sonuçları ortalama, standart sapma ve orta değer olarak verildi.

Tablo 16. HDM ve çim poleni için BAT sonuçları

	HDM (n:43)	Çim poleni (n:43)
Pozitif (n)	38	41
Negatif (n)	5	2
Mean ±SS (SI)	70± 21	64± 23
Median (min-maks) (SI)	78 (16-95)	72 (15-94)

SI: Stimülasyon indeksi

4.2.5.Nazal Provokasyon Testi

Nazal provokasyon testi yapılan hastaların sonuçları, akustik rinometri ve semptom skoruna göre üç koşulda değerlendirildi. **Koşul 1**; akustik rinometride her iki burun deliğinde ölçülen MCA değerinde %40 ve üzeri düşüş görülmesi, **koşul 2**; semptom skorunun 4 ve üzerinde olması, **koşul 3**; MCA değerinde %20 ve üzerinde düşüşle birlikte semptom skorunun 3 ve üzerinde olması olarak belirlendi. (71) Bu 3 koşula göre HDM ve çim poleni için sonuçlar ve ortalama semptom skorları Tablo 17, 18, 19’da belirtildi.

Tablo 17. NPT HDM sonuçları (n:39)

	NPT HDM pozitif				NPT HDM negatif
	0,1 IR/ml	1 IR/ml	10 IR/ml	100 IR/ml	
Koşul 1 (n)	7	8	13	16	17
Koşul 2 (n)	4	10	19	21	8
Koşul 3 (n)	5	6	14	15	17

Tablo 18. NPT ÇİM POLENİ sonuçları (n:41)

	NPT çim poleni pozitif				NPT çim poleni negatif
	0,1 IR/ml	1 IR/ml	10 IR/ml	100 IR/ml	
Koşul 1 (n)	8	5	8	4	30
Koşul 2 (n)	4	1	16	20	14
Koşul 3 (n)	4	2	11	12	23

Tablo 19. NPT HDM ve çim poleni için semptom skorlarının ortalama değerleri

	Mean $\pm$ SS	Median (min-maks)
HDM skor	5 $\pm$ 2	4 (0-10)
Çim poleni skor	5 $\pm$ 2	6 (0-10)

4.3. Korelasyonlar

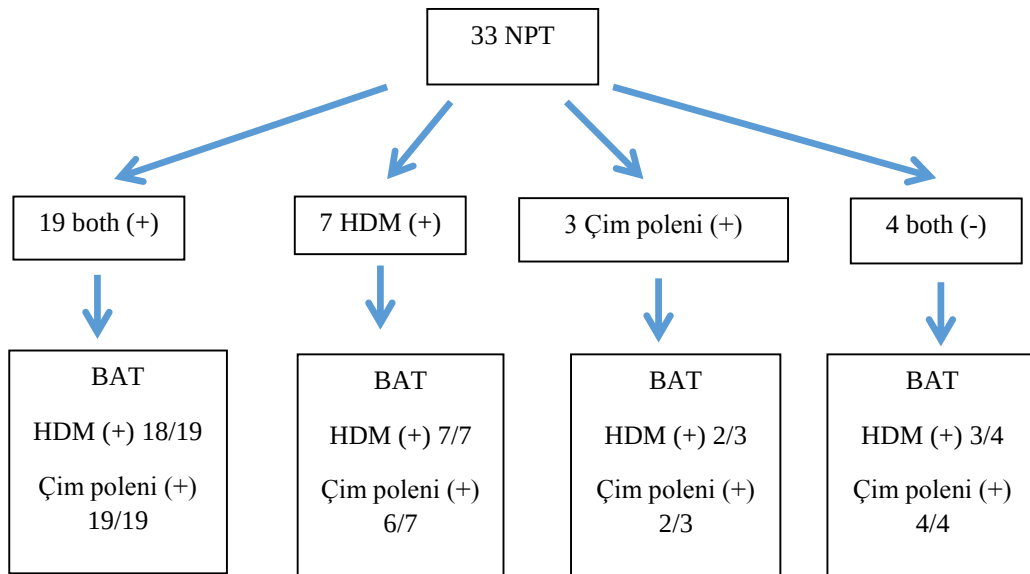
Eosinofil sayısının spirometrideki MEF25-75 ile orta düzeyde negatif korele ($r:-0.357$ $p:0.009$), metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testindeki PC20 değerinin de MEF 25-75 ile orta düzeyde pozitif korele ($r:0.455$, $p:0.003$) olduğu görüldü. DPT çim poleni ile NPT'deki çim poleni semptom skorlarının ($r:0.432$ $p:0.005$) ve yine DPT çim poleni ile, GP3 ot paneli ölçümlerinin orta düzeyde pozitif korele ($r:0.466$ $p:0.001$) olduğu görüldü.

4.4. NPT'nin Diğer Test ya da Testlerin Kombinasyonu ile Karşılaştırılması

Otuz üç hastaya, hem HDM hem de çim poleni için NPT yapıldı. NPT sonucunda, 19 hasta hem HDM hem de çim poleni için pozitif sonuçlandı. Bu 19 hastaya BAT yapıldığında, 18 hastada BAT HDM pozitif, 19 hastada BAT çim poleni pozitif olduğu görüldü. 7 hastada sadece NPT HDM pozitif saptandı, bu hastalara BAT yapıldığında, 7'sinde BAT HDM, 6'sında ise BAT çim polenin pozitif olduğu görüldü. 3 hastada yalnızca NPT çim poleni pozitif olarak sonuçlandı.

Bu hastalara BAT yapıldığında, 2 hastada hem BAT HDM ve hem de çim poleni pozitif olarak sonuçlandı. 4 hastada ise hem NPT HDM, hem de NPT çim poleni negatif sonuçlandı fakat bu hastalara BAT yapıldığında, 3 tanesinin BAT HDM, 4 tanesinde ise BAT çim poleni pozitif sonuçlandı.(Şekil 8)

Şekil 8. NPT HDM – NPT çim poleni pozitifliği olan hastalarda BAT sonuçları



Sağlıklı kontroller ile HDM ve çim poleni duyarlı hastalar klinik verilerine göre sınıflandırıldıktan sonra BAT ile duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer, istatistiksel olarak anlamlılık (p) ve kappa uyuşma analizleri gerçekleştirildi. Çim poleni için duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerlerin HDM'ye göre daha yüksek olduğu belirlendi. Her iki allerjen için de BAT testi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kappa uyuşma analizinde ise HDM için önemli derecede uyuşma (substantial), Kappa: 0,613, çim poleni için ise neredeyse mükemmel uyuşma (almost perfect), Kappa: 0,871 olduğu gözlemlendi (Tablo 20).

Tablo 20. BAT'ın sağlıklı bireylerde ve AR'li hastalarda duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV, istatistiksel anlamlılık ve kappa uyuşma açısından değerlendirilmesi

	BAT (SI)					Kappa (uyuşma)
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (Chi Sq)	
HDM	89.4	73.3	68.8	91.3	<0.001	0.613 (önemli)
Çim poleni	95.7	93.3	97.8	87.5	<0.001	0.871 (neredeyse mükemmel)

NPT altın standart olarak kabul edilip her 3 koşula göre BAT ile karşılaştırıldığında, optimal uyum gösteren ve duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV açısından en yüksek olan koşulun her iki allerjen için de koşul 2 olduğu, fakat özgüllük değerlerinin her iki allerjen için de düşük olduğu belirlendi (Tablo 21-22). Bu nedenle daha sonraki karşılaştırmalarda NPT için koşul 2 değerleri kullanıldı.

Tablo 21. BAT HDM ve NPT HDM'nin 3 koşula göre karşılaştırılması

BAT HDM	NPT HDM				
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (Chi Sq)
Koşul 1 ($\Delta MCA>40\%$)	94.7	12.5	56.2	66.7	0.58
Koşul 2 ($SS>4$)*	96.4	25	81.8	66.7	0.11
Koşul 3 ($SS>3, \Delta MCA>20\%$)	94.7	12.5	56.2	66.7	0.58

Tablo 22. BAT çim poleni ve NPT çim poleni'ın 3 koşula göre karşılaştırılması

BAT Çim poleni	NPT Çim poleni				
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (Chi Sq)
Koşul 1 ($\Delta MCA > 40\%$)	90	3.7	25.7	50	0.47
Koşul 2 ($SS > 4$)*	96	8.3	68	50	1
Koşul 3 ($SS > 3, \Delta MCA > 20\%$)	88.2	0	42.9	0	0.2

Koşul 2 baz alınarak NPT ile dilüsyonlu DPT karşılaştırıldığında, hem HDM hem de çim poleni için duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV açısından optimal uyum sağlanan dilüsyonun 1:100 olduğu gözlemlendi (Tablo 23,24).

Tablo 23. NPT HDM'nin hem DP hem de DF dilüsyonlu DPT oranlarına göre karşılaştırılması

	NPT HDM ($SS > 4$)				
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P(ChiSq)
DP DPT 1/10	100	37.5	86.1	100	0.06
DP DPT 1/100*	67.7	87.5	95	41.2	0.13
DP DPT 1/1000	25.8	87.5	88.9	23.3	0.65
DPDPT1/10000	12.9	87.5	80	20.6	1
DF DPT 1/10	93.5	37.5	55.9	60	0.049
DF DPT 1/100*	76.7	50	85.2	36.4	0.19
DF DPT 1/1000	19.3	75	75	3.2	0.65
DF DPT1/10000	16.1	100	100	2.9	0.56

Tablo 24. NPT çim poleni'nin, dilüsyonlu DPT çim poleni ile karşılaştırılması

	NPT Çim poleni ($SS > 4$)				
	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	PPV (%)	NPV (%)	P (Chi Sq)
Çim poleni DPT 1/10	96	14.2	66.7	66.7	0.28
Çim poleni DPT 1/100*	69.2	71.4	81.9	55.5	0.21
Çim poleni DPT 1/1000	23	85.8	75	37.5	0.69
Çim poleni DPT1/10000	15.3	92.9	80	37.1	0.64

NPT altın standart olarak kabul edilip, BAT ile karşılaştırıldığında gözlenen özgüllüğün düşük olması nedeniyle, BAT ve dilüsyonlu DPT kombinasyonu yapıldı. Dilüsyonlu DPT'nin optimal uyumu 1:100 konsantrasyonda gözlemlendiği için, kombinasyonun analizinde bu dilüsyon oranına ait değerler kullanıldı. Kombinasyon sonucu, NPT ile karşılaştırıldığında her iki allerjen için özgüllüğün yüzde olarak artması gözlenirken, duyarlılığın azalmış olduğu belirlendi.

Yapılan analiz ile her iki allerjen için, NPT ve kombinasyon karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,04$ ve $p=0,1$) (Tablo 25).

Tablo 25. NPT'nin, dilüsyonlu DPT 1/100 VE BAT kombinasyonu ile karşılaştırılması

Kombine	NPT HDM (SS>4)				
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P(ChiSq)
DP DPT 1/100 + BAT HDM	58	87.5	94.7	35	0.04
DF DPT 1/100 + BAT HDM	54.9	87.5	33.3	94.5	0.04
Kombine	NPT Çim poleni (SS>4)				
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P(ChiSq)
Çim poleni DPT 1/100 + BAT Çim poleni	57.6	71.4	78.9	47.6	0.1

NPT altın standart olarak alınarak, hasta beyanına göre semptomları artıran sezonu veya ortam varlığı ile karşılaştırıldı. Duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV, anlamlılık ve kappa uyuşumu analizi değerlendirildi.

HDM için, tüm sezon semptom veya tozlu ortamda semptom artışı varlığı NPT HDM koşul 2 ile karşılaştırıldığında; duyarlılık ve özgüllüğün düşük olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve kappa analizinde önemsiz uyuma olduğu belirlendi (Tablo 26). Bu durumda hikayede alınan bilgiler ile HDM NPT sonucunu öngörmenin mümkün olmadığı kanaati oluşmaktadır.

Tablo 26: NPT HDM'nin hasta beyanı ile karşılaştırılması

	NPT HDM (SS>4)					
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (Chi Sq)	Kappa (uyuşma)
Tüm sezon semptom varlığı	3.2	75	33.3	16.7	0.039	0.095 önemsiz
Tozlu ortamda semptom artışı	90.3	0	0	77.8	0.36	0.126 önemsiz

Çim poleni için, baharda sezona bağlı veya otluk/kırlık ortamda semptom artışı durumları NPT çim poleni koşul 2 ile karşılaştırıldı. Duyarlılık ve özgüllüğün düşük olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve kappa analizinde baharda semptom artışı için orta derecede uyuşma olduğu, otluk/kırlık ortamda semptom artışı için ise önemsiz uyuşma olduğu belirlendi (Tablo 27). Bu sonuçlar öyküden yola çıkarak çim poleni allerjisi olanlarda NPT sonucunu öngörmeye öykü HDM'ye göre daha başarılı olmakla beraber NPT'ye alternatif algoritma oluşturmaya elverişli değildir.

Tablo 27: NPT çim polenin hasta beyanı ile karşılaştırılması

	NPT Çim poleni (SS>4)					
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (Chi Sq)	Kappa (uyuşma)
Bahar ayında semptom artışı	46.1	57.1	66.6	36.3	0.84	0.29 orta
Otluk ortamda semptom artışı	61.5	28.6	61.5	28.6	0.53	0.099 önemsiz

5)TARTIŞMA

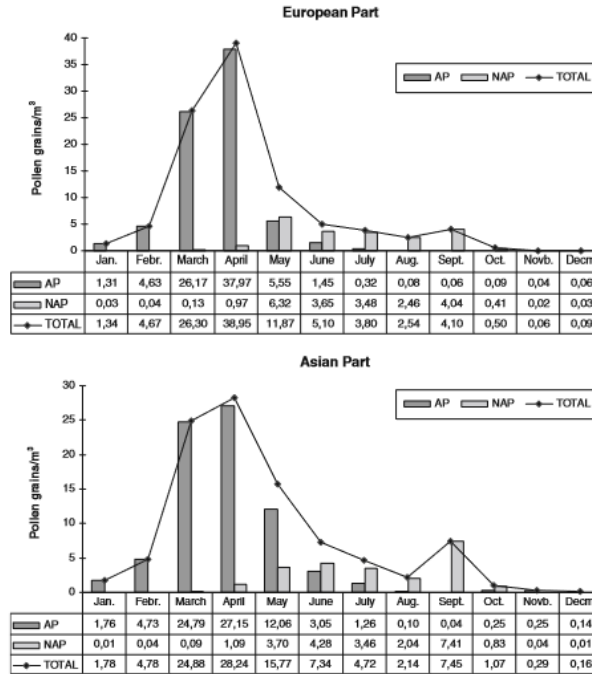
Nazal provokasyon testi, üst hava yollarının doğal allerjen maruziyetine cevabının kontrollü koşullarda gözetim altında yapılmasını sağlayan bir yöntemdir. Bireyin, bir allerjene karşı semptomatik olup olmadığını kesin olarak belirleyen bir testtir. Eğer klinik hikaye, cilt testleri ya da spesifik IgE, allerjen-semptom ilişkisini belirlemede yetersiz kalıyorsa NPT yapılması endikedir. Bu durum, mevsimsel rinitte sık olmamakla birlikte pereniyal rinitte oldukça sık görülmektedir. Pereniyal allerjik riniti olan ya da çoklu duyarlanması olan hastalarda, NPT immunoterapi adayı olan hastaların belirlenmesinde ve seçilecek immünoterapinin belirlenmesinde yardımcıdır. Fakat NPT zaman alıcı, birçok yerde tam bir standardizasyonu olmayan, semptomların hasta tarafından subjektif skorlanmasına dayalı ve objektif değerlendirme için beraberinde rinomanometri gibi ileri tekniklerin kullanılmasını gerektiren bir yöntemdir (71). Bu nedenle çalışmamızda allerjik cevaptan sorumlu majör allerjeni belirlemede daha basit şekilde, klinik veriler ve birinci basamak rutin testlerle NPT'ye alternatif bir algoritma oluşturulması amaçlandı.

Bu çalışmada ev tozu akarı ve çim poleni duyarlı 52 hastada klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirilerek semptomlara neden olan majör allerjeni belirlemede bir algoritma var mıdır? ve var ise altın standart kabul edilen NPT'ye alternatif olarak kullanımı mümkün müdür? sorularına yanıt aranmıştır. Elde edilen veriler ışığında BAT'ın duyarlanmayı tespit etmede DPT ve/veya spesifik IgE gibi oldukça güvenilir bir test olduğu anlaşılmıştır. NPT sonucunun değerlendirmesinde semptom skorunun kullanılması burun açıklığında rinometrik daralma ya da semptom skoru ile rinometrinin kombine kullanıma göre daha etkin bulunmuştur. Öte yandan NPT sonucunu kestirmede BAT ve dilüsyonlu DPT tek başına ya da kombine edilerek kullanılması daha etkin bir algoritma oluşturmada yetersiz kalmıştır. Ancak ideal olmamakla birlikte 1:100 dilüsyon ile DPT sonucu NPT sonucunu kestirmede bağl olarak en uygun dilüsyon olarak saptanmıştır. Ayrıca öyküde sezona bağlı ya da ortama bağlı semptomlarda artışın baz alınarak semptomlara neden olan ana allerjenin öngörülmesinin hem HDM hem de çim poleni alerjisine bağlı rinitte NPT'ye alternatif bir algoritma olmadığı anlaşılmıştır.

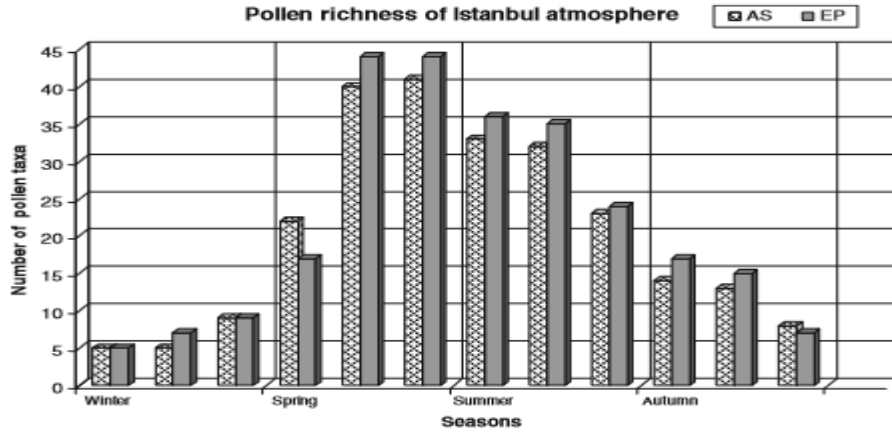
5.1. Klinik Bulguların Tartışılması:

Havadaki polen tanecikleri, aeroallerjenlerin kaynağıdır ve günümüzde özellikle büyük, endüstriyel şehirlerde allerjik bireylerin sayısı hızla artmaktadır (78). Celenk ve arkadaşlarının İstanbul'un her iki yakasında yaptıkları mevsimsel polen çalışmasına göre İstanbul yıl boyu polenlerin etkisi altında olmakla birlikte; en fazla miktarda polenin nisan ayında, en fazla çeşitlilikte polenin ise mayıs ayında havada asılı olduğu görülmüştür (şekil 9-10) (78). Hastalarımızın klinik bulgularına bakıldığında, semptom çizelgesine göre hastaların semptomlarının en fazla olduğu aylar, nisan ve haziran'dır; medikasyon skorlarının en yüksek olduğu ayların nisan ve mayıs olduğunu gördük. Bu bulgular, İstanbul'un polen haritasıyla uyumlu olmakla birlikte semptom skorlamasında en fazla semptomun nisan ve mayıs değil, nisan ve haziran olarak saptanmıştır. Bu durum tüm hastalara (n:52) semptom ve medikasyon çizelgesi dağıtılmasına rağmen, çizelgelerin geri toplanma aşamasında geri bildirim yapmış olan hasta sayısının azlığından kaynaklı, yetersiz veri toplanmasıyla açıklanabilir.

Şekil 9: İstanbul'da polen miktarının aylara göre dağılımı



Şekil 10: İstanbul’da polen çeşitliliğinin mevsimlere göre dağılımı



Allerjik rinit ve astım genellikle birlikte görülen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Burun mukozası ve bronşiyal mukoza benzer özellikler gösterir. Astımlı hastaların %80’inde rinit, rinitli hastaların ise %10-40’ında astım görülmektedir. Aralarında farklar olmakla birlikte çoğu hastada astım ve rinit ‘tek havayolu tek hastalık’ şeklinde görülmektedir (6). Tek havayolu hastalığının kronolojisi halen tartışmalı olmakla birlikte, hastalığın önce burunda başladığı, zamanla bir kısım hastada bronşlara ilerlediği öne sürülmektedir. Nazal inflamasyonun alt solunum yolları üzerinde önemli bir etkisi olmakta, bir kısım rinitli hastada nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR) gelişmektedir. Benzer birliktelik bizim hasta serimizde de saptanmıştır. Çalışmamızda ise klinik olarak 39 hastada astım tanısı, spirometride 16 hastada reversibilite, 37 hastada metakolin ile nonspesifik BHR saptanması bu birlikteliği desteklemektedir.

Havayolu inflamasyonu belirteçlerinden olan kanda eozinofil yüksekliği çalışmamızda SFT parametrelerinden küçük havayolunu temsil eden MEF25-75% ile anlamlı olarak ters korele bulunmuştur. Akar HH. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 67 astımlı çocukta, spirometrik ölçümler yapılmış ve kanda eosinofil miktarı bakılmış. Egzersiz öncesi ve sonrası ölçülen FEV1, FEF %50, PEF, ve eosinofil değerlerine bakıldığında; FEV1, FEF %50, PEF arasında pozitif korelasyon olduğu, aynı zamanda kandaki eosinofil miktarı ile FEV1, FEF %50 ve PEF arasında da pozitif korelasyon olduğu görülmüş. Egzersizle indüklenen astımda eosinofilinin majör rol oynadığı sonucuna varılmış (79).

Astım, dünya çapında 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen, kronik inflamatuvar ve prevelansı giderek artmakta olan bir hastalıktır. Astımın giderek artan prevelansı, sadece genetik değil aynı zamanda yaşam tarzı ve beslenme şeklini de içeren çevresel etmenlerle ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır (80). Azalmış vitamin D düzeyi, iç mekanlarda geçirilen zamanların artışı, daha az güneş ışığına maruz kalma, egzersiz yapımında azalma, obezite ve azalmış kalsiyum alımıyla ilişkilidir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, vitamin D eksikliğiyle, allerjik hastalıklar ve astım arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (81). Vitamin D'nin kalsiyum ve kemik metabolizmasında anahtar rol oynamasının yanı sıra ,immunomodulatuar etkisiyle astımdan koruyucu olduğu düşünülmektedir (82).

Bir başka çalışmada ise Hatami G. ve arkadaşları Güneybatı İran'da, astım ve vitamin D düzeyi ilişkisini araştırmak için GINA'ya göre sınıflandırılmış 200 astımlı ve 200 sağlıklı çocuk seçerek, serum 25 OH D vitamini ve total IgE düzeylerine bakmışlar. Serum 25 OH D vitamini düzeylerine göre çocukları sınıflandırdıklarında 40 ng/ml ve üzerine yeterli, 20-40 ng/ml arasına yetersiz, 20 ng/ml ve altını da eksik olarak değerlendirmişler. Astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre 25 OH D vitamini düzeyini anlamlı ölçüde düşük ve total IgE düzeyini anlamlı ölçüde yüksek saptamışlar (83). Çalışmamızın birincil çıktılarından olmamakla beraber 25 OH D vitamini düzeylerini değerlendirdik. Sonuç olarak 28/50 hastada (%66) vitamin D düzeyinin 15 ng/ml'den düşük olduğunu saptadık. Total IgE düzeylerine baktığımızda ise hastaların tamamında düzeyin normalin üzerinde olduğunu gördük. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırma bu çalışma kapsamında yapılmadı. Ancak toplumumuzda 25 OH D vitamini düzeylerinin düşük olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (84).

Ayrıca Barış S. Ve arkadaşları, ülkemizde ev tozu duyarlı astımlı çocuklarda yaptığı çalışmada immunoterapiye ek olarak verilen vitamin D takviyesi ile astım semptomları ve inhale steroid kullanımında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (85).

5.2. Duyarlanmanın belirlenmesinde kullanılan testlerin tartışılması

Allerjen spesifik IgE bağımlı inflamasyon, astımı rinit, egzema gibi allerjik hastalıkların patogenezinde majör rol oynar. DPT, ciltteki mast hücrelerine bağlanan spesifik IgE'yi ölçmenin indirekt bir yoludur (86).

DPT, abuk sonuç vermesi nedeniyle allerjik hastalıkların tanısında sık kullanılır. Fakat dermografizmi olan hastalarda kullanımı sınırlıdır (87). Serum spesifik IgE değerini ölçmenin alternatif yolları radioallergosorbent test (RAST) ya da fluorescent enzyomoimmunoassay (FEIA)'dır (88). RAST ve FEIA'nın dezavantajı, hem fonksiyonel hem de nonfonksiyonel IgE'yi ölçmeleri ve sonuçların DPT kadar çabuk çıkmamasıdır. Çalışmamızda HDM ya da polen duyarlanmasının saptanmasında her iki yöntem de esas alınmıştır.

Bazofil aktivasyon testi (BAT) ise bir saatte sonuç verir. Sadece fonksiyonel (bazofilleri uyarabilen) IgE'yi ölçmesi de RAST ve FEIA'ya göre daha avantajlıdır (89). Khan FM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAT, DPT ve FEIA ile aeroallerjen spesifik IgE'ye duyarlılık açısından karşılaştırılmış. Kırkbir atopik ve 31 nonatopik kişi alınarak beş çeşit aeroallerjen için BAT, DPT, FEIA yapılmış. Sonuç olarak BAT ile DPT, FEIA ile DPT, pozitif korele bulunmuş (89). Duyarlılıklara bakıldığında, BAT ve FEIA'nın duyarlılıkları benzer bulunmuş fakat zgllklere bakıldığında, BAT'ın özgüllüğü FEIA'dan düşük bulunmuş.

Gomez E. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, lokal allerjik riniti olan hastalarda DP için BAT, nazal spesifik IgE ve NPT'yi karşılaştırmışlar. BAT'in nazal spesifik IgE'den daha duyarlı ve NPT'den daha az zaman alıcı olduğunu görmüşler (90). Ancak burada gözönünde bulundurulması gereken nokta klinik olarak ve duyarlı allerjenin tanımlanamadığı olgularda lokal AR varlığının araştırıldığıdır. Bu noktada çalışmamızdan metodolojik olarak farklılaşmaktadır.

Ayrıca alışmamızda, BAT'ın sağlıklı kontrollerde de çalışılması ile AR varlığını tanımda duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerlerini belirledik. HDM için BAT özgüllüğü %89.4, duyarlılığı %73.3, PPV %68.8, NPV %91.3 ve kappa uyuma katsayısı 0.613 (nemli derecede uyuma olması) olarak değerlendirildi. BAT im poleni için ise duyarlılık %95.7, zgllk %93.3, PPV %97.8, NPV %87.5 ve kappa uyuma katsayısı 0.871 (neredeyse mükemmel) olarak değerlendirildi. Gomez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise, AR'li hastalarda BAT'ın duyarlılığı %85, özgüllüğü %93, PPV %92, NPV %87 ve kappa uyuma katsayısı 0.781 (nemli derecede uyuma) olarak değerlendirilmiş.

5.3.Semptomlara neden olan ana allerjenin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin tartışılması

Provokasyon testleri, hikayesi net olmayan IgE bağımlı allerjik hastalarda duyarlanmanın ölçülmesi için ihtiyaç duyulan fakat zaman alıcı, pahalı, eğitilmiş personel ve ekipman gerektiren ve anafilaksi riski taşıyan testlerdir.

Huss-Marp J. ve arkadaşları, allerjik rinokonjonktiviti ve timoti otu duyarlılığı olan 104 hastayı 2 sezon boyunca izlemişler. Hastalarda serum total IgE, spesifik IgE bakılmış, dilüsyonlu prik test (1-1/10000), NPT ve CPT (konjonktival provokasyon testi) yapılarak, in vitro testlerin provokasyon testlerinin yerini alıp alamayacağını bakılması amaçlamışlar. Sonuç olarak spesifik IgE ve total IgE değerleri pozitif korele bulunmuş, dilüsyonlu DPT’de en fazla pozitiflik 1:100 konsantrasyonda yakalanmış. Total IgE, spesifik IgE ile pozitif korele bulunmuş. Fakat, spesifik IgE ile NPT-CPT ve dilüsyonlu DPT ile NPT-CPT arasında korelasyon saptanmamış (72). Biz de yaptığımız çalışmada dilüsyonlu DPT ve çim poleni için en yüksek pozitif prediktif değer 1:100 konsantrasyonda olduğunu saptadık ve bu nedenle NPT ile karşılaştırırken veya akustik rinometri ile kombine ederken bu konsantrasyonu kullandık. Ayrıca DPT çim poleni çapları ile çim poleni spesifik IgE değerlerinin ve DPT çim poleni çapları ile NPT çim poleni semptom skorunun pozitif korele olduğunu gördük. Ayrıca öyküden elde edilen sezon-semptom ilişkisi ve ortam-semptom ilişkisi ölçüt alındığında NPT’nin sonucunu öngörmenin mümkün olmadığı anlaşılmıştır. Pratikte oldukça yaygın olarak kullanılan detaylı öyküye göre immünoterapi içeriğinin belirlenmesi eğiliminin çalışmamızdaki verilere göre geçerli olmadığı saptanmıştır. Her ne kadar yukarıda belirtilen dezavantajları bulunsa da NPT allerjen maruziyeti-semptom ilişkisini göstermede altın standarttır. Özellikle alerjene özgü immünoterapi planlanan hastalarda hem tedavi içeriğinin belirlenmesinde hem de etkinliğinin takibinde uygulanması gerekmektedir. Bu özellikleri ile NPT AR için tanısal bir test olmamakla beraber semptoma neden olan ana allerjenin belirleyen testtir.

5.4.Çalışmanın kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri

Bu çalışmada HDM ve çim poleni duyarlı AR ve/veya AA olan çocuklarda akustik rinometri kullanılarak NPT uygulanması, ayrıca BAT ve dilüsyonlu DPT neredeyse tüm hastalara uygulanmış olması çalışmamızın güçlü yönüdür.

Ayrıca benzer tasarımda yapılmış çocuklara ait veri literatürde bulunmaması nedeniyle özgün bir çalışmadır.

Öyküden hasta beyanına dayalı allerjen-semptom sorgulaması verileri subjektiftir. Ancak anamnezden elde edilen bilgiler ışığında özellikle çim poleni duyarlı kişiler için semptom hastalık ilişkisi ve sezona bağlı semptomlar klinik bulgularda artış sıklığıdır. Aynı verinin HDM duyarlı hastalar için kestirilebilmesi tüm yıl semptomatik olmaları nedeniyle güçtür. Ancak semptom ve medikasyon skor anketleri bu verinin kantifiye edilmesini sağlayan bir araçtır. Bu anketlerin geri toplanmasındaki oran oldukça düşük olduğundan semptom skorları ile NPT sonucunu öngörecektir bir algoritma oluşturulması mümkün olmamıştır. Bunun daha net anlaşılabilmesi için bilinen bir allerjisi ya da riniti olmayan bir grup hastaya NPT yapılarak bu testin kendi içindeki NPV, PPV, duyarlılık ve özgüllük verilerinin belirlenmesi de gerekmektedir. Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü ise çim poleni ve HDM ile BAT testinin çocuklarda AR ve sağlıklı bireylerde uygulanarak NPV, PPV, duyarlılık ve özgüllük sonuçlarının ülkemize özgü olarak belirlenmiş olmasıdır.

SONUÇ OLARAK;

- AR ve/veya AA olan HDM ve çim poleni duyarlı 6-18 yaşında çocuklarda semptomdan sorumlu ana allerjeni öngörmede NPTnin semptom skoru ile değerlendirilmesi en etkin yöntemdir. .
- Öyküde hasta tarafından beyan edilen allerjen-semptom ilişkisi NPT ile karşılaştırıldığına semptomdan sorumlu ana allerjeni belirlemede etkin değildir.
- Öte yandan dilüsyonlu DPT ve BAT testi ayrı ayrı ya da kombine olarak değerlendirildiğinde NPT sonucunu öngörmede etkin bulunmamıştır. Ancak ideal olmamakla birlikte 1:100 dilüsyon ile DPT sonucu NPT sonucunu kestirmede bağl olarak en uygun dilüsyon olarak saptanmıştır.
- NPT özellikle çoklu duyarlı bireylerde allerjen-semptom ilişkisinin belirlenmesi ve buradan yola çıkarak seçilecek allerjene özgü immünoterapi içeriğinin belirlenmesinde AR'li çocuklarda uygulanmalıdır. Ancak bu test zaman, tecrübe ve ekipman gerektirmektedir. Günlük rutin pratikte tanısal amaçlı AR'li çocuklarda uygulanması gerekli değildir.
- Ayrıca BAT çocuklarda HDM ve çim poleni ile duyarlanmayı tespitinde etkin ve uygulanabilir bir testtir. Bu çalışmada ikincil çıktı olarak BAT'ın sensitivite, spesifisite, PPV ve NPV değerleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırmalı olarak ülkemiz için belirlenmiştir.
- **Çoklu Aeroallerjen Duyarlı Astım ve/veya Rinitli Çocuklarda Semptomlardan Sorumlu Ana Allerjeni Öngörmede Provokasyon Testi Şart mıdır? Evet**

6) KAYNAKLAR

- 1) Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:166–171
- 2) Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol* 2010;20:797–803
- 3) Didier A, Chartier A, Demonet G. Specific sublingual immunotherapy: for which profiles of patients in practice? Midterm analysis of ODISSEE (observatory of the indication and management of respiratory allergies [rhinitis and / or conjunctivitis and / or allergic asthma] by specific sublingual immunotherapy). *Revue française d'allergologie* 2010;50:426–433.
- 4) Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; in press
- 5) Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61(Suppl 82):1–20.
- 6) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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):S8-S160.
- 7) Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2012- Prof. Dr. Ayfer Tuncer, Prof. Dr. Hasan Yüksel :S:3
- 8) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):S147-S334.
- 9) Dykewicz MS, Corren J. Rhinitis, nasal polyps, sinusitis and otitis media. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). *Manual of Allergy and Immunology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:56-74.

- 10) Bavbek S. Klinik ve tanı yöntemleri. Bavbek S (editör). Allerjik Rinit. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:4860.
- 11) Çelikel S. Allerjik rinit. Kalyoncu AF (editör). Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar-Çocuk ve Erişkinde Astım ve Allerji Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2010:263-82.
- 12) Damadoğlu E, Kalyoncu AF. Allerjik rinitte tanı. Şekerel BE (editör). Allerjik Rinit. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010:89-97.
- 13) Önerci M. Allerjik rinitte muayene bulguları. Önerci M (editör). Allerjik Rinosinüzitler. Ankara: Rekmay, 2002:57-61
- 14) Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition sa:777, sa:780-796
- 15) Jauregui I, Davila I, Sastre J, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:388-92.
- 16) Ozturk F, Turktas I, Asal K, et al. Effect of intranasal triamcinolone acetone on bronchial hyperresponsiveness in children with seasonal allergic rhinitis and comparison of perceptual nasal obstruction with acoustic rhinometric assessment. Int J Ped Otorhinolaryngol 2004;68:1007-15
- 17) Yuksel H, Kirmaz C, Yilmaz O, et al. Nasal mucosal expression of nitric oxide synthases in patients with allergic rhinitis and its relation to asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:12-6.
- 18) Levetin E, Neaville WA, Ausdenmoore R, Bush RK. Aeroallergens and environmental factors. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). Manual of Allergy Immunology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:52-66
- 19) Platts-Mills TAE. Indoor allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:539-55.
- 20) Chapman MD. Indoor allergens. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ (eds). Pediatric Allergy. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:266-73
- 21) Esch RE, Busch RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds).

Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:509-37.

- 22) Reisacher WR. Mucosal brush biopsy testing of the inferior turbinate to detect local, antigen-specific immunoglobulin E. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:6974.
- 23) Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(Suppl 2):S1-S84.
- 24) Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs* 2004;6:233-50.
- 25) Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Adkinson NF, Bochner BS, et al. (eds). *Allergy, Principles and Practice*. 7th ed. St. Louis: Mosby, 2008:1267-79.
- 26) Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-8.
- 27) Benveniste J. The human basophil degranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies. *Clin Allergy* 1981;11:1-11.
- 28) Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-38.
- 29) Miadonna A, Leggieri E, Tedeschi A, Zanussi C. Clinical significance of specific IgE determination on nasal secretion. *Clin Allergy* 1983;13:155-64.
- 30) Aschan G, Drettner B. Nasal obstruction at provocation experiments in patients with hay-fever. *Acta Otolaryngol* 1958;140:91-9.
- 31) Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope* 2005;115:512-6.
- 32) Airaksinen L, Tuomi T, Vanhanen M, Voutilainen R, Toskala E. Use of nasal provocation test in the diagnostics of occupational rhinitis. *Rhinology* 2007;45:40-6.
- 33) Wihl J, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy* 1988;61:50-5.

- 34) Sondhi MM, Gopinath B. Determination of vocal tract shape from impulse response at the lips. J Acoust Soc Am 1970; 18676-18673.
- 35) Fouke JM, Wolin AD, Strohl KP, Galbraith GM. Elastic characteristics of the airway wall. J Appl Physiol 1989; 66: 962-967.
- 36) Jackson AC, Butler J, Millet EJ, Hoppin FG, Dawson Sv. Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements. J Appl Physiol 1977; 43: 523-536.
- 37) Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. J Appl Physiol 1989; 66: 295-300.
- 38) Önder S. Nazal Polipoziste Cerrahi ve Medikal Tedavinin Nazal Konjesyon İndeksine Etkisi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Uzmanlık Tezi İstanbul 2015
- 39) Mıman MC. Akustik Rinometri: kullanımı, endikasyonları, sınırları. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 2001; 8(5)
- 40) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. Allergy Clin Immunol 2010; 126: 466-76.
- 41) Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. Br Med J 1998; 317: 1624-9.
- 42) Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. Immunol Allergy Clin N Am 2011; 31: 545-60.
- 43) Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, et al. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. Rhinology 2005; 43: 291-5.
- 44) Morris S, Eccles R, Martez SJ, et al. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion. Am J Rhinol 1997; 11: 109-15.
- 45) Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003; 33: 1205-14.

- 46) Flicker S, Steinberg P, Norderhaug L, et al. Conversion of grass pollen allergen-specific human IgE into a protective IgG(1) antibody. *Eur J Immunol* 2002;32:2156-62.
- 47) Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2003:1455-73.
- 48) Mungan D., Astım Patogenezi, Göğüs Hastalıkları AD, Allerjik Hastalıklar BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2005;1(41):7-19
- 49) Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
- 50) Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308:572-4.
- 51) Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 sa:69-71
- 52) Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-72.
- 53) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
- 54) Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different dose for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003534
- 55) Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002314.
- 56) Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.

- 57) Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26
- 58) Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391-8.
- 59) Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15:79-85
- 60) Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18:143-50
- 61) Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36:629-32.
- 62) Serrano C, Valero A, Picado C. [Rhinitis and asthma: one airway, one disease]. *Arch Bronconeumol*. 2005 Oct;41(10):569-78.
- 63) Kalpaklıoğlu A. Füsün Astım ve Rinit; Tek Havayolu Tek Hastalık, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerjik Hastalıklar BD, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(23):8-16
- 64) Norman PS, Lichtenstein LM. The clinical and immunologic specificity of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:370-7.
- 65) Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25
- 66) Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
- 67) Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2002;14:718-27.
- 68) Kim SH, Shin SY, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Long-term Effects of Specific Allergen Immunotherapy Against House Dust Mites in Polysensitized Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Nov;6(6):535-40.
- 69) Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.

- 70) Middleton's Allergy Principles and Practice 7th edition sa:648-649
- 71) Riechelmann H1, Epple B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 Jan;130(1):51-9.
- 72) Huss-Marp J1, Darsow U, Brockow K, Pfab F, Weichenmeier I, Schober W, Petersson CJ, Borres MP, Ring J, Behrendt H. Can immunoglobulin E-measurement replace challenge tests in allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen? *Clin Exp Allergy.* 2011 Aug;41(8):1116-24
- 73) Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy.* 1988 Jan;18(1):29-37.
- 74) Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):288-98.
- 75) Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates..
- 76) Landis, J. R. ve Koch, G. G. (1977) "The measurement of observer agreement for categorical data" , *Biometrics*. Cilt. 33, say. 159-174
- 77) https://en.wikipedia.org/wiki/Positive_and_negative_predictive_values
- 78) Celenk S, Bicakci A, Tamay Z, Guler N, Altunoglu MK, Canitez Y, Malyer H, Sapan N, Ones U. Airborne pollen in European and Asian parts of Istanbul. *Environ Monit Assess.* 2010 May;164(1-4):391-402.
- 79) Akar HH. Tahan F. and Güngör HE. The association of forced expiratory volume in one second and forced expiratory flow at 50% of the vital capacity, peak expiratory flow parameters, and blood eosinophil counts in exercise-induced bronchospasm in children with mild asthma *Asia Pac Allergy* 2015;5:98-102
- 80) Chambers ES, Nanzer AM, Richards DF, Ryanna K, Freeman AT, Timms PM, Martineau AR, Griffiths CJ, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+)Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Aug;130(2):542-4.

- 81) Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):437-41.
- 82) Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014 May 29;7:69-87.
- 83) Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, Firoozbakht S, Movahed A, Farrokhi S. Relationship between Vitamin D and Childhood Asthma: A Case-Control Study. *Iran J Pediatr*. 2014 Dec;24(6):710-4
- 84) Hatun Ş., Bereket A., Çalıkoğlu AS., Özkan B. Günümüzde D Vitamini Yetersizliği ve Nutrisyonel Rikets Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-241
- 85) Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan IB. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):246-53
- 86) Oppenheimer J, Nelson HS: Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 96:S6-12.
- 87) Liccardi G, D'Amato D, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G: Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006, 16:75-8.
- 88) Hamilton RG, Adkinson NF Jr: In vitro assays for the diagnosis of IgE mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:213-25, quiz 26.
- 89) Khan FM, Ueno-Yamanouchi A, Serushago B, Bowen T, Lyon AW, Lu C, Storek J. Basophil activation test compared to skin prick test and fluorescence enzyme immunoassay for aeroallergen-specific Immunoglobulin-E. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012 Jan 20;8(1):1
- 90) Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, Herrera R, Galindo L, Mayorga C, Blanca M. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):975-6

7)EKLER

Ek 1.Bilgilendirme ve Gönüllü Onam Formu

Sayın Gönüllü

Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından yürütülen “Çoklu Aeroallerjen Duyarlı Astım ve/veya Rinitli Çocuklarda Semptomlardan Sorumlu Ana Allerjeni Öngörmede Provokasyon Testi Şart Mıdır?” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Bu araştırmada çoklu allerjileri olan rinitli hastalarda şikayetlere neden olan asıl allerjeni saptamada hangi testin daha belirleyici rolü olduğu araştırılmaktadır. Hasta dosyaları incelenerek kimlik bilgileriniz belirtilmeden sadece klinik ve laboratuvar bulgularınız bilgisayar ortamında ilgili hasta anket formuna kaydedilecektir. Bu çalışma için hastanıza rutinde yapılan çizelge takibi, deri prik testi, solunum fonksiyon testlerine ek olarak nazal provokasyon testi, solukta NO tayini, evde partikül sayımı ve 4 tüp kan alınarak hücre analizleri yapılacaktır. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmayacaktır. Hasta açısından kan alınmasından veya uygulanacak diğer testlerde doğacak herhangi bir risk mevcut değildir. Bu çalışma kapsamında 12 ay içinde 100 hasta hasta toplanması planlanmaktadır. Bu çalışma kapsamında elde

edilecek veriler ışığında çoklu allerjisi olan rinitli hastalarda şikayetlere neden olan asıl allerjeni öngörmek hedeflenmektedir. Bu öngörü siz ve sizin gibi hastalarda etkin tedavi olan immünoterapide seçilecek olan allerjenin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

Sayın Dr. tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr., Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji BD'nı 02166254545/9096 nolu telefonda arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı”

(denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek.2.Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2013.0436	70737436-050.06.04- 1400123137
	PROJE ADI	Çoklu Aeroallerjen duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda semptomlardan sorumlu ana alerjeni öngörmede provokasyon testi şart mıdır?	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Işıl BARLAN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 09.06.2014 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	---

ÜYELER					
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGÜN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Faysal DANE	Tıbbi Onkoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Öğr.Gör.Dr. Gürkan SERT	Avukat	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

Ek.3.Nazal Provaokasyon Testinde Kullanılan Skorlama

ALLERGEN:.....

BASELINE				VIAL 4 (0.1 IR/ML)				VIAL 3 (1 IR/ML)			
Symptoms	Scoring	Patient Score	Acoustic Rhinometry	Symptoms	Scoring	Patient Score	Acoustic Rhinometry	Symptoms	Scoring	Patient Score	Acoustic Rhinometry
Sneezing	0-2 sneeze=0 3-4 sneeze=1 5 sneeze and over=3			Sneezing	0-2 sneeze=0 3-4 sneeze=1 5 sneeze and over=3			Sneezing	0-2 sneeze=0 3-4 sneeze=1 5 sneeze and over=3		
Rhinorrhea	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3			Rhinorrhea	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3			Rhinorrhea	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3		
Nasal obstruction	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3			Nasal obstruction	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3			Nasal obstruction	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3		
Pruritus	Nasal pruritus; absence =0, presence=1 Palatal pruritus; absence =0, presence=1 Ear pruritus; absence =0, presence=1 Ocular pruritus; absence =0, presence=1			Pruritus	Nasal pruritus; absence =0, presence=1 Palatal pruritus; absence =0, presence=1 Ear pruritus; absence =0, presence=1 Ocular pruritus; absence =0, presence=1			Pruritus	Nasal pruritus; absence =0, presence=1 Palatal pruritus; absence =0, presence=1 Ear pruritus; absence =0, presence=1 Ocular pruritus; absence =0, presence=1		
Total Score				Total Score				Total Score			

VIAL 2 (10 IR/ML)				VIAL 1 (100 IR/ML)			
Symptoms	Scoring	Patient Score	Acoustic Rhinometry	Symptoms	Scoring	Patient Score	Acoustic Rhinometry
Sneezing	0-2 sneeze=0 3-4 sneeze=1 5 sneeze and over=3			Sneezing	0-2 sneeze=0 3-4 sneeze=1 5 sneeze and over=3		
Rhinorrhea	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3			Rhinorrhea	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3		
Nasal obstruction	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3			Nasal obstruction	Absence=0 Mild=1 Moderate=2 Severe=3		
Pruritus	Nasal pruritus; absence =0, presence=1 Palatal pruritus; absence =0, presence=1 Ear pruritus; absence =0, presence=1 Ocular pruritus; absence =0, presence=1			Pruritus	Nasal pruritus; absence =0, presence=1 Palatal pruritus; absence =0, presence=1 Ear pruritus; absence =0, presence=1 Ocular pruritus; absence =0, presence=1		
Total Score				Total Score			

PATIENT NAME:

PATIENT ID:

DATE

NPT RESULT:

Ek.4.Görsel Analog Skalası

Adı Soyadı:

Tarih:

Son bir hafta içindeki astım ile ilgili şikayetlerinizi (öksürük, hırıltı ve nefes darlığı) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.

0: Yok 5:Orta 10: Ağır

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Son bir hafta içindeki burun ile ilgili şikayetlerinizi (burun akıntısı, kaşıntısı, hapşırık) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.

0: Yok 5:Orta 10: Ağır

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Son bir hafta içindeki göz ile ilgili şikayetlerinizi (gözde kaşıntı, kızarıklık) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.

0: Yok 5:Orta 10: Ağır

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ek.5.Günlük Takip Formu

		ÇOCUK ALLERJİ İMMÜNOLOJİ POLİKLİNİĞİ GÜNLÜK TAKİP FORMU														
ADI SOYADI: BAŞLANGIÇ TARİHİ:																
AY	1.HAFTA				2.HAFTA				3.HAFTA				4.HAFTA			
ÖKSÜRÜK 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
HIRILTI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
NEFES DARLIĞI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
SIK SOLUMA 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
BURUN AKINTISI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
BURUN TIKANIKLIĞI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
BURUN KAŞINTISI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
HAPŞIRIK 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
GECE ÖKSÜRÜĞÜ 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
GÖZ KAŞINTISI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
GÖZ YAŞARMASI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
GÖZ KIZARIKLIĞI 0:YOK 1: HAFİF 2:ORTA 3:AĞIR																
FLİXOTİDE 50,125 PULMICORT 100,200 2X2,2X1																
VENTOLIN,BRICANYL 6X2,4X2,2X2																
NASONEX,FLIXONASE 2X1,2X2																
ZYRTEC,AERIUS, ALLERSET , DELODAY (ANTİHİSTAMİNİK)																
MONTELUKAST NOTTA,ZESPİRA,AIRFIX, ONCEAIR																
DEKONJESTAN İLİADİN ,OTRIVINE SPREY																
AZELASTİNE ALLERGODİL SPREY																