

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**KEDİ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARDA BİLEŞENE DAYALI
TANI YÖNTEMİNİN HAVA YOLU İNFLAMASYONU İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Yazar
Dr.Gökhan KAYA

Danışman
Prof. Dr. Özge Yılmaz



MANİSA-2023

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde, akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Gökhan KAYA



TEŞEKKÜR

Başlangıcından bitişine kadar tez sürecimde beni öncelikle bilgi ve tecrübe olarak sonsuz destekleyen, bilimsel bakış açılarıyla yolumu aydınlatan tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Özge YILMAZ'a ve sayın hocam Prof. Dr. Hasan YÜKSEL'e ,

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında benden bilgi ve desteklerini esirgemeyen, her zaman daha iyisini yapmamı teşvik eden, bilimsel araştırmalarda yol gösterici olan tüm hocalarıma,

Çalışmamızın oluşumu ve laboratuvar çalışmaları sürecindeki katkıları için sayın hocam Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye,

Asistanlık eğitimi sürecinde hep yanımda olan, bu süreci kolaylaştıran hatta renklendiren, her konu ve durumda beni gözetten ve iyi ki bu eğitimi beraber almışız dediğim Gözde İrem OBABAŞ SELÇUK'a, hayatta olduğu kadar tezimde de bana sonsuz katkıları olan ve beni asla yalnız bırakmayan Furkan Semi KULAK'a,

Yine bu süreçte birlikte çalıştığım başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, başta gerek tez süreci gerek eğitim sürecinde en büyük destekçilerimden olan ablam Seda TUNCA ve Yeşim YİĞİT olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Hayatım boyunca her daim beni koruyan ve kollayan, her üzüntümde ve sevincimde başucumda olan, her konuda olduğu gibi eğitim konusunda da en büyük destekçilerim olan hayattaki en büyük şanslarım annem Asiye KAYA , babam Davut KAYA ve kız kardeşim Göksu KAYA'ya

En son olarak Başöğretmen Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar.....	VI
ŞEKİLLER.....	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Atopi ve Alerji	4
2.2. Kedi Alerjisi	4
2.3. Alerjik hastalıklar.....	5
2.3.1. Astım.....	5
2.3.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	5
2.3.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.3.1.3. Patogenez.....	7
2.3.1.4. Tanı	10
2.3.1.4.1. Anamnez	11
2.3.1.4.2. Fizik Muayene.....	11
2.3.1.4.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	12
2.3.1.4.4. Bronş Provokasyon Testi	12
2.3.1.4.5. Deri testi.....	13
2.3.1.4.6. İnflamatuar belirteçler.....	13
2.3.1.5. Ayırıcı Tanı.....	13
2.3.1.6. Astım Şiddeti.....	15
2.3.1.7. Astım Kontrolü.....	16
2.3.1.8 Tedavi	16
2.3.2. Alerjik Rinit	18
2.3.2.1. Tanım ve Sınıflama	18
2.3.2.2. Epidemiyoloji.....	19
2.3.2.3. Risk Faktörleri.....	20
2.3.2.4. Patogenez.....	21
2.3.2.5 Klinik Semptomlar ve Tanı	21
2.3.2.6. Tedavi	23
2.4. Bileşene Dayalı Tanı.....	23
2.4.1. Tanım	23
2.4.2. Yöntem	23
2.4.3. Alerjenler.....	24

2.4.3.1. Moleküler Kedi Alerjenleri.....	24
2.4.3.2. Klinik Faydası.....	27
2.5 Exhaled Breath Condensate (EBC) (Ekshale Edilen Nefes Kondensatı).....	28
2.5.1 Tanım.....	28
2.5.2. Numune Toplama.....	29
2.5.3 Analiz	29
2.5.3.1 İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5) ve İnterlökin-13 (IL-13).....	30
2.5.4. Sonuç.....	31
III. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE ETİK KURUL ONAYI.....	33
3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ SEÇİLİMİ.....	33
3.3. ÇALIŞMAYA GRUBU.....	33
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI.....	34
3.5. TOTAL NAZAL SEMPTOM SKORUNUN BELİRLENMESİ	36
3.6. GINA PEDIATRİK ASTİM SKORUNUN BELİRLENMESİ.....	37
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
IV. BULGULAR	39
V. TARTIŞMA	53
VI. SONUÇ.....	63
VII. ÖZET	65
VIII. ABSTRACT	67
IX. EKLER.....	69
X. KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR

IgE: İmmünoglobulin E

IgA: İmmünoglobulin A

SPT: Skin Prick Test

CRD: Component Resolved Diagnostics

IL-4: İnterlökin 4

IL-5: İnterlökin 5

IL-6: İnterlökin 6

IL-13: İnterlökin 13

TH-2: T helper 2

MHC: Major Histocompatibility Complex

EBC: Exhaled Breath Condensate

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

FEV-1: Zorlu Ekspiryum manevrası

GÖRH: Gastro Özefageal Reflü Hastalığı

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs

LTC4: Lökotrien C4

LTD4: Lökotirein D4

LTE4: Lökotrien E4

PGD2: Prostaglandin D2

Treg: T regulatuar

IL-1 β : İnterlökin 1 β

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

NO: Nitrik Oksit

FeNO: Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit

FVC: Zorlu Vital Kapasite

FEF: Zorlu Ekspiratuar Akış

PEF: Tepe Ekspiratuar Akış

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

İKS: İntranazal Kortikosteroid

AR: Alerjik Rinit

Fel d: Felis Domesticus

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IUIS: Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği

CPI: Sistein Proteaz İnhibitörü

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

GINA: Global Initiative for Asthma

TNSS: Total Nazal Semptom Skoru

TABLÖLAR

Tablo 1. Astım Ayırıcı Tanısı

Tablo 2. Astım Şiddetinin Sınıflandırılması

Tablo 3. Astım Tanılı Hastaların Semptomlarının Takibi

Tablo 4. Alerjik Rinit Sınıflandırılması

Tablo 5. Moleküler Kedi Alerjenlerinin Kaynak ve İşlevleri

Tablo 6. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 7. Astım Tanılı Olguların Feld1 Pozitifliğine Göre Demografik Özellikleri

Tablo 8. Alerjik Rinit Tanılı Olguların Feld1 Pozitifliğine Göre Demografik Özellikleri

Tablo 9. Ev İçi ve Dışı Hayvan Temasının Feld1 Pozitifliği ile İlişkisi

Tablo 10. Astım Tanılı Hastaların Ailesinde Alerjik Hastalığı Olanların Feld1 Pozitifliği ile İlişkisi

Tablo 11. Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Ev İçi ve Dışı Hayvan Temasının Feld1 pozitifliği ile İlişkisi

Tablo 12. Temas ile Yakınmaları Feld1 Pozitifliği ile İlişkisi

Tablo 13. Daha Önce Hayvan Teması ile Farkedilen Yakınmanın Varlığı ile Feld1 Pozitifliği Arasındaki İlişkisi

Tablo 14. Astım Tanılı Hastalarda Klinik ile Feld1 Pozitifliğinin İlişkisi

Tablo 15. Astım Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliği ile Klinik Arasındaki İlişki

Tablo 16. Astım Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliğinin Laboratuvar ile İlişkisi

Tablo 17. Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Ev İçi ve Dışı Hayvan Temasının Feld1 pozitifliği ile İlişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Astım Patogenezi

Şekil 2. Astım Tedavi Algoritması

Şekil 3. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Populasyonu

Şekil 4. Başvuru Tanılarının Dağılımı

Şekil 5. Astımlı Hastalarda IL-4 Seviyesinin Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

Şekil 6. Astımlı Hastalarda IL-5 Seviyesinin Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

Şekil 7. Astımlı Hastalarda IL-13 Seviyesinin Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

Şekil 8. Alerjik Rinitli Hastalarda IL-4 Seviyesinin Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

Şekil 9. Alerjik Rinitli Hastalarda IL-5 Seviyesinin Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

Şekil 10. Alerjik Rinitli Hastalarda IL-13 Seviyesinin Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kedi alerjisi, ev içi alerjenlerin önemli bir kaynağıdır. Kedi alerjenlerine karşı duyarlılık, astım ve alerjik rinit gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir [1]. Birçok hane kedi sahibidir, bu da onların alerjenlerine yüksek oranda maruz kalındığını göstermektedir [2]. Atopik popülasyonda kedi alerjisinin prevalansı yaklaşık %20 olarak görülmüş olup kedilerin özellikle evlere de girmesiyle sıklığı artmıştır [1]. Konut ortamlarına ek olarak, kedi alerjenlerine okullarda, iş yerlerinde, ortak kullanım alanlarında, hayvanların toplu olarak bulunduğu tesislerde maruz kalınabilir. Kedi alerjisinin neden olduğu semptomların şiddeti, alerjik rinokonjonktivitten atopik dermatite hatta hayati riski yüksek olan anafilaksiye kadar geniş bir yelpazede değişir [3]. Kedi alerjeni kaynakları çoğunlukla kepek ve tüy olarak görülmesine rağmen tükürük ve idrar gibi salgılar da kaynaklar arasındadır [2].

Deri prik testi (Skin prick test) IgE aracılı alerjik hastalıkların tanısında kullanılan bir yöntemdir. SPT'nin sonucu, ciltte çevresel veya gıda kaynaklı alerjenlerin neden olduğu tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kutanöz reaktivitenin varlığı ve derecesi, SPT için yorum zemini sağlar [4]. Deriden verilen antijenin derideki mast hücreleri yüzeyinde IgE molekülüne bağlanarak Tip 1 immün reaksiyonu oluşturması ile mast hücrelerinden salınan histamin ile lokal kaşıntı, hiperemi ve özellikle endurasyon gelişimi ile ortaya çıkan reaksiyonlardır. Alerjik rinokonjonktivit, astım, atopik dermatit, ürtiker ile besin ve ilaç alerjilerinin tanısında kullanılır. Bu testler ucuzdur, basit ve hızlı bir duyarlanma değerlendirmesi sağlar. Ancak hastanın alerjik mi yoksa sadece duyarlı mı olduğunu tahmin etmek için yeterince güvenilir değildir ve klinik korelasyon ile desteklenmelidir.

Bugüne kadar (Fel d 1 ile Fel d 8) sekiz kedi alerjeni kaydedilmiştir. Moleküler alerjenleri kullanan bileşene dayalı tanı yönteminin geliştirilmesi, kedi alerjilerinin teşhisini ve anlaşılmasını iyileştirmek için yeni

olanaklar sunmaktadır. Hastalık patogenezinde en önemli kedi alerjeni, diğer memelilerden farklı olarak, bir lipokalin değil, Fel d 1 adı verilen bir sekretoglobindir. Klinik etkisi esas olan tek majör kedi alerjenidir [5]. Diğer alerjenler Fel d 2 (serum albümin), Fel d 3 (sistatin), Fel d 4 (Lipokalin), Feld 5 (IgA), Feld 6 (IgM), Fel d 7 (Lipokalin-Von Ebner bezi proteini), Feld 8 (Latherin benzeri protein) olarak adlandırılmıştır [6]. Benzersiz bileşenlere karşı spesifik IgE'yi ayırt etmek, klinisyenlerin çapraz reaktiviteden gerçek alerjen duyarlılığını ayırmasında yardımcı olabilir. Çapraz reaktivite bir alerjene karşı spesifik IgE'nin benzer moleküler yapıya sahip diğer alerjenlere bağlanabilmesi olarak tanımlanmakta olup bileşene dayalı tanı yöntemiyle bu olumsuzluk kaybolmuştur [7].

Astım, çocukluk çağına hava yolu inflamasyonu ile seyreden en yaygın kronik solunum yolu hastalığıdır. Pediatrik astımda hava yolu inflamasyonunu izlemek ve araştırmalarda astım fenotiplerini tanımlamada lokal inflamasyonu göstermek açısından katkı sağlayabilir [8]. Astım hastalarında hava yolu inflamasyonu, öncelikle eozinofilik infiltrasyonu, nötrofilleri, CD4 (+) T lenfositleri ve mast hücrelerini de içeren çok hücreli bir süreçtir. En önemli eozinopoetin olan IL-5, eozinofillerin olgunlaşması, artan yaşam döngüsü ve hava yollarında toplanmasında rol oynadığı bilinmektedir [9]. IL-4, plazma hücreleri tarafından IgE üretimini indüklemeye ve MHC sınıf II moleküllerinin mast hücreleri, bazofiller, monositler, makrofajlar ve B hücrelerinde ekspresyonunu artırmada rolü vardır [10]. Hem IL-4 hem de IL-13, IgE'yi sentezlemek için B hücrelerini aktive eder, goblet hücresi hiperplazisini indükler, hava yolu aşırı duyarlılığını ve mukus hipersekresyonunu tetikler [11].

EBC (exhaled breath condensate) esas olarak dışarı verilen nefesten toplanan su buharıdır, ancak aynı zamanda hava yolu epitel yüzeyini de içerir. EBC, yoğunlaştırılmış nefeste çeşitli biyobelirteçlerin saptanmasını sağlayan güvenli, kolay ve non invaziv bir tekniktir. Çocuklarda çeşitli solunum yolu hastalıklarının (astım, kistik fibroz, primer siliyer diskinezi gibi hastalıklar) çalışmada uygulanmıştır [12].

Astımın patogeneğinde rol oynayan Th2 yolağının indüklediğı interlökinler EBC'de genel olarak ELISA (enzime bağılı immünosorbent deneyi) tekniğı kullanılarak ölçölmüştür. IL-4, atopik astımı olan çocuklarda atopik olmayan astım ve sağılıklı çocuklarda EBC ile ölçöldüğünde daha yüksek bulunmuştur. Bu da atopi ve alerjik astımın bir belirtici olabileceğini düşöndürür. Benzer şekilde, IL-5 ve IL-13 sitokinleri EBC yöntemiyle ölçöldüğünde astımlı çocuklar arasında sağılıklı kontrol deneklerine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek seviyeler görölmüştür [13].

Tüm alerji tanı yöntemlerinin klinik belirtiler ile korelasyonu önemlidir. Konvansiyonel alerji tanı yöntemleri olan spesifik IgE ölçömleri ve deri prick testleri çapraz reaksiyonlar nedeni ile yanlış pozitiflik riski taşımaktadır. Ya da klinik ile ilişkilendirilmeyen duyarlılık gereksiz alerjen eliminasyonuna neden olarak hasta ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Buna karşılık, inflamasyona neden olan alerjenin uzaklaştırılmamasının uzun dönemde olumsuz etkileri olabilecektir. Son yıllarda gittikçe daha sık kullanıma giren alerjide moleküler tanı yöntemleri çapraz reaksiyon riskini azaltmaktadır. Biz bu çalışmada deri prick testi ile kedi alerjisi tespit edilmiş çocuklarda moleküler alerji tanı yöntemlerinin, hava yolu inflamasyonu ve hastanın kliniğı ile korele olup olmadığını karşılaştırmak istedik.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopi ve Alerji

Atopi, alerjenlere karşı oluşturulan aşırı IgE yanıtı ve alerjik rahatsızlıklara bireysel veya ailesel yatkınlığı ifade etmektedir [14]. Antijenler; organizmaya girdiklerinde kendilerine karşı bağışıklık reaksiyonlarının başlamasına neden olur. Bu reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan antikorlarla kompleks oluştururlar. Antijenler aynı zamanda T hücrelerinin reseptörleri (TCR) ile bağlantı kurarlar. Çoğunlukla protein, karbonhidrat ve lipid yapısındadır. Alerjen ise Tip 1 immün reaksiyona (IgE aracılıklı) neden olan protein veya glikoprotein yapıdaki antijendir.

Alerji ise , belirli immünolojik mekanizmaların (antikor veya hücre aracılı) aracılık ettiği ve alerjik olmayan kişiler tarafından tolere edilebilen bir dozda tanımlanmış bir uyarana maruz kalmayla başlayan tekrarlanabilir semptom veya bulguların ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır [3].

2.2. Kedi Alerjisi

Kediler, insanlar için yaygın bir alerjen kaynağıdır ve bu evcil hayvanlara karşı alerji, klinik belirtilerinde sık ve değişkendir. Tüm kediler, klinik olarak anlamlı kabul edilecek kadar yüksek miktarlarda alerjen üretirler. Alerjenlerin kaynakları tükürük, yağ ve perianal bezlerdir [15]. Kedi alerjenlerine maruz kalan duyarlı çocuklarda başta alerjik rinit ve astım olmak üzere atopik dermatit, ürtiker gibi alerjik hastalıklar görülmektedir.

2.3. Alerjik hastalıklar

2.3.1. Astım

2.3.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Astım, genellikle kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olup hışıltı, nefes darlığı, öksürük gibi solunum semptomları ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile tanımlanmaktadır. Hem semptomlar ve şiddeti, hem de ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı zaman içinde değişkenlik gösterir. Bu yakınmalar egzersiz, alerjen ve iritanlarla temas, hava durumundaki değişiklikler veya viral enfeksiyonlar gibi faktörler tarafından tetiklenir [16].

Astım her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Çocuklukta hafif astım olanlarda erişkin çağlarda ya tamamen gerilemekte ya da hastalık hafif olarak devam etmektedir. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğramaktadır[16]. Çocuklarda ve erişkinlerde astım ve hışıltılı solunum hastalığının prevalansını ölçmek için uygulanan standartlaştırılmış yöntemlere dayanılarak, astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir [17],[18],[19].

2.3.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Risk faktörleri; kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişmesine yol açan çevresel faktörler olarak ikiye ayrılır.

Kişisel risk faktörleri arasında genetik, obezite, cinsiyet, gastroözofageal reflü, bronşial hiperreaktivite, prematürite ve doğum şekli sayılabilir.

Astımda çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın klinik ifadesini ve ilişkili fenotiplerini modüle ettiği bilinmektedir. Çevresel etkenlerle birlikte genetik faktörlerin de astımın başlangıç semptomları, şiddeti ve tedavisi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir [20]. Ebeveynlerden birinin astım tanısı

olduğunda bebeğin astım riski yaklaşık %20-30 iken, ebeveynlerden her ikisinin de astımlı olması durumunda ise bu risk %60-70'e ulaşmaktadır ve astımın genetik geçişinin önemini göstermektedir [21] ,[22].

Genetik çalışmalara göre astım, yüzlerce genin etki gösterdiği heterojen bir hastalıktır [23]. Hava kirliliği ve çevresel sigara dumanı gibi çevresel etkenlere anne karnında maruziyetinin olması epigenetik değişiklikleri tetikleyerek immün sistemin Th2 yönüne kaymasına yol açmakta ve astım riskini artırmaktadır [24]. Obezite ve gastroözofageal reflü de astım gelişiminde önemli risk faktörlerindendir [25], [26], [27] .Gastroözofageal reflü, mide içeriğinin akciğerlere ve hava yollarına doğrudan aspirasyonu ile epitelde hasara, sitokinlerin salınmasına, hava yolu aşırı duyarlılığına ve tıkanmasına yol açar [28], [29].

Çevresel risk faktörleri arasında alerjenler, sigara maruziyeti, iç ve dış ortam hava kirliliği, enfeksiyonlar ve mikroorganizmalar sayılabilir.

İç ve dış ortamlardaki alerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtığı bilinmektedir. Ev tozu akarları, kedi, köpek, hamam böceği ve Aspergillus'un üç yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir[30].

Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin alerjene, alerjen dozuna, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Atopi varlığı, çocuklarda ve genç erişkinlerde astım sıklığını artırmaktadır. Yapılan çalışmalar alerjik duyarlanmanın ileri yaşlarda da astım görülme sıklığını arttırdığını göstermektedir [31].

İç ve dış ortam hava kirliliği, anne karnında ve dış dünyada sigara maruziyeti astım hastalığının oluşumunda ve alevlenmesinde önemli bir risk faktörüdür [20],[32], [33]. Sonuç olarak sigara astım sıklığını ve şiddetini artırır, solunum fonksiyonlarında azalmaya neden olur, hastalığın daha ağır seyretmesine ve tedaviden daha az fayda görmesine neden olur [34]. İç ortam hava kirliliği tütün, duman, bina inşaatında kullanılan formaldehit ve asbest gibi malzemeler, pestisid ve çeşitli ev malzemeleri, ev tozu akarları,

küf ve hamam böceği gibi pek çok farklı kaynak sonucu oluşurken dış ortam hava kirliliği egzoz dumanları, enerji santralleri ve sanayi atıklarından oluşmaktadır [20], [35], [36].

İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virüsü, Rhinovirüs akut bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomlarla seyredebilmektedir [37], [38].

Çocukluk çağı astımının etiyolojisinde annenin ve bebeğin genetik geçmişine bağlı olarak doğum öncesi olabileceği gibi, gebelik sırasında tütün dumanı, antibiyotik kullanımı, enfeksiyonlar ve mikrobiyal ortamlar gibi annenin çevresel maruziyetine bağlı olarak da oluşabilir [20].

2.3.1.3. Patogeneze

Astım alt hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup çok sayıda inflamatuvar hücre ve mediyatörün birlikte olduğu kompleks bir hastalıktır. Alt solunum yolundaki inflamasyon genetik yatkınlık, çevresel maruziyet ve muhtemelen mikrobiyomdan kaynaklanır. [23]

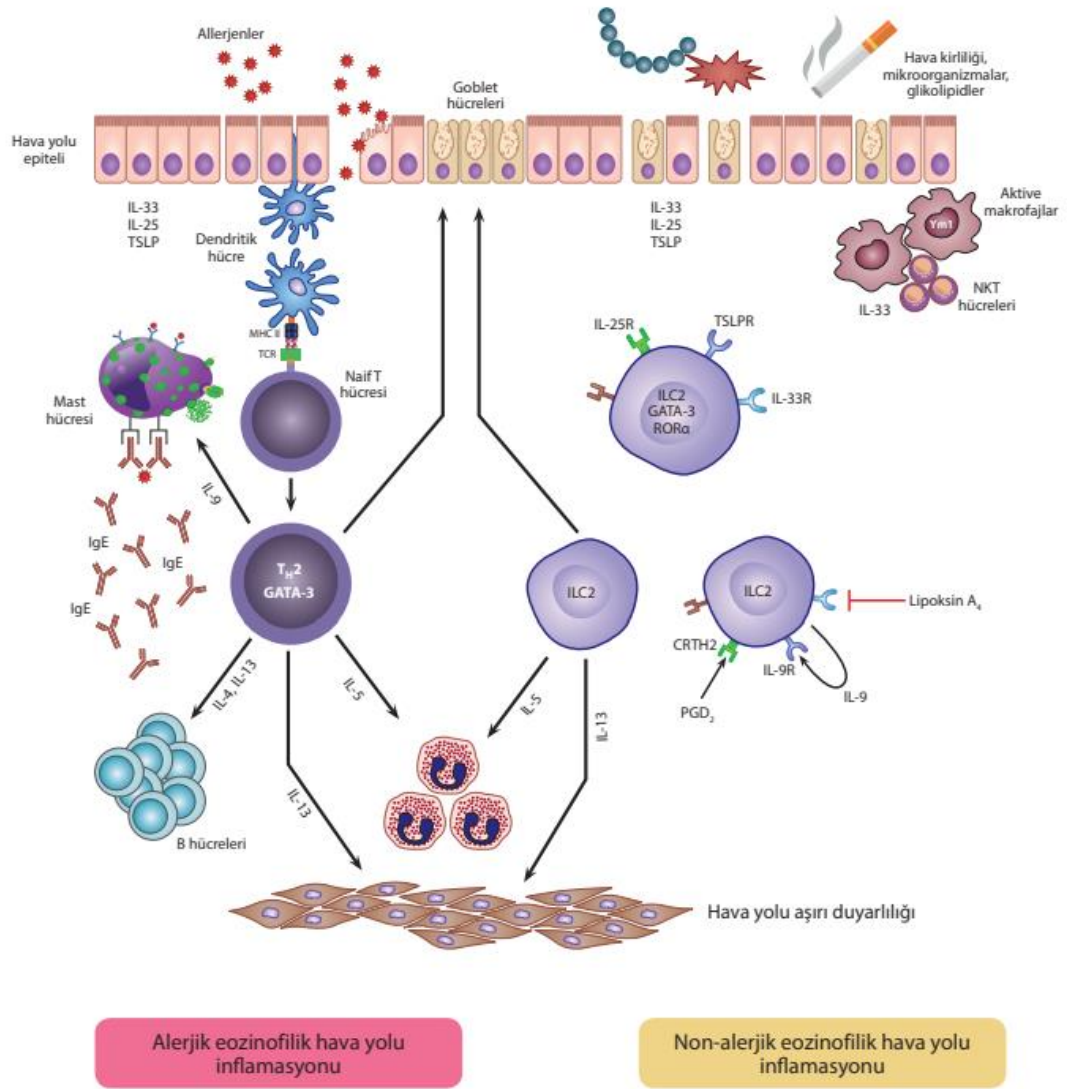
Astımda semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli dir [39]. İnflamatuvar süreç başladıktan sonra havayollarında duyarlılıkta artış, havayolu obstrüksiyonu, mukozal ödem ve mukus hipersekresyonu meydana gelmektedir. Bu süreç uzadıkça, havayolu epitel hücrelerinde hasar oluşmakta ve buna bağlı remodelling başlamaktadır. Astımın en karakteristik özelliği, reversibl ve değişken hava yolu obstrüksiyonudur [40].

Mast hücreleri histamin, LTC₄, LTD₄, LTE₄ prostaglandin (PG) D₂ salarak bronkokonstriktör etki gösterir. Bu hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörleri vasıtasıyla alerjenler. Hava yolu düz kaslarında mast hücresi sayısının ve granülasyonun artması hava yolu aşırı duyarlılığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [41]. Eozinofillerin alt solunum yollarında sayıları artar, hava yolu boyunca epitel hücrelerine zararlı proteinler üretilir salgırlar. Bu

hücreler ayrıca büyüme faktörlerinin salgılanmasında ve hava yolu remodellinginde sorumlu tutulmaktadır [42].

T lenfositlerinin hava yollarındaki sayıları artmakta, eozinofilik inflamasyon oluşturmada ve B lenfositlerden interlökin (IL) 2, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınmasında rol oynamaktadır. Th2 hücre aktivitesinde meydana gelen artış, normal koşullarda Th2 hücrelerini inhibe eden T regulatuar(Treg) hücrelerin azalmasına bağlıdır [43] . Dendritik hücreler; hava yollarındaki alerjenleri bölgesel lenf bezlerine taşır ve burada Treg hücreleri ile etkileşerek uyarılmamış T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşümünü sağlar [44]. Makrofajların da sayıları artar ve IgE reseptörleri yardımıyla alerjenler tarafından aktive edilerek, inflamatuvar yanıtı güçlendiren mediatörleri ve sitokinleri salgılar. Nötrofiller ise daha çok ağır astımı olan çocuklarda ve sigara kullanan astım hastalarının hava yollarında sayıları arttığı görülmüştür. [45].

Hava yolu epitel hücreleri; hava yolu düz kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlardır. Hava yolunda bulunan sinir hücreleri de astım patogeneze katkı sağlar. Kolinerjik sinir aktivasyonunda bronkokonstriksiyon ve mukus hipersekresyonuna neden olabilir ve inflamatuvar nöropeptidler salabilir [46].



ILC2: tip 2 doğal lenfoid hücre

Şekil 1. Astım Patogenezi

Vücuda giren antijen, dendritik hücreler tarafından fagositte edilerek üzerinde bulunan Major Histocompatibility Class II (MHC) ile CD4⁺ T lenfositlere sunulur. CD4⁺ lenfositlere antijen sunulmasıyla bu hücreler aktive olur ve farklı immün yanıtın gelişmesi yolunda iki ayrı alt gruba ayrılır: Th-1 (T helper -1) ve Th-2 (T helper -2) lenfositler. Th-2 CD4⁺ T lenfositler diğer allerjik hastalıklarda da olduğu gibi astıma karşı gelişmekte olan immün yanıtta etkindir ve kilit rol almaktadır [47].

Astımda kemokinler hava yolu epitel hücreleri tarafından salınırlar, inflamatuvar hücrelerin dokuya migrasyonunu sağlarlar. Lökotrienler, mast hücreleri ve eozinofillerden salınırlar ve bronkokonstrüksiyonu sağlarlar. Sitokinler ise inflamatuvar yanıtı oluştururlar ve hastalık şiddetini belirlerler. IL-1 β ve TNF- α ; inflamasyonda, GM-CSF; eozinofillerin yaşam süresinin uzamasında, IL-5; eozinofillerin farklılaşmasında, IL-4; Th2 farklılaşmasında, IL-13; IgE oluşumunda gerekli sitokinlerdir. Yoğunlaştırmış nefes havasında bu mediatörler ölçülebilmektedir. Histamin, mast hücrelerinden salını ve bronkokonstrüksiyon ve inflamasyona katkıda bulunur. Nitrik Oksit (NO) potent bir vazodilatatördür ve hava yolu epitel hücreleri tarafından üretilir. Prostaglandin D2 de mast hücrelerinden salınan bir bronkokonstrüktördür. Tüm bu mediyatörler astımın inflamasyonunda birlikte çalışırlar [9],[47].

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar yanıtı ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler ; solunum yolu epitelinin hasar görmesi ya da kaybı, goblet hücre sayısında artış ve bununla birlikte mukus hipersekresyonu, subepitelyal retiküler bazal membran (Lamina retikularis) kalınlığında artış, hava yolu düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, damarlarda proliferasyon (revaskülarizasyon) ve ekstraselüler matrikste artıştır [48].

2.3.1.4. Tanı

Global strategy for asthma (GINA) rehberine göre astım, sıklığı ve şiddeti zamanla değişebilen öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi şikayetler ve reversibl ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı egzersiz, alerjen, iritan teması veya viral infeksiyonlar ile tetiklenir. Hasta uzun bir süre semptomsuz olabileceği gibi yaşamı tehdit edici ataklar da geçirebilir [16].

European Respiratory Society rehberine göre ise astım; hırıltı, öksürük ve solunum güçlüğü ile birlikte geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığı, hava yolu iltihabı ve bronş aşırı duyarlılığı semptomlarını içeren bir hastalıktır. Bununla

birlikte, astım heterojen ve değişken bir durumdur ve sıklıkla yukarıdakilerin tümü her bir hastada aynı anda mevcut değildir [49] .

2.3.1.4.1. Anamnez

Tarıda anamnez çok önemlidir. Epizodlar hâlinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomların varlığı astımı düşündürür. Semptomlar mevsimsel, hatta gün içerisinde bile değişkenlik gösterebilir. Hava kirliliği veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenirler, genelde sabaha karşı şikayetlerde artış olur. Öksürük şikayeti gece uyandıran, sert vasıflı, atak şeklinde gelir, balgamlı veya kuru vasıflı olabilir. Uygun tedaviye yanıt verir. Tüm bunlar astım tanısı destekler [50].

Hastanın çocukluk çağında atopik dermatit, besin alerjisi, alerjik rinit, bronşiyolit hikayesi olması ve bunların astım gelişimi ile ilişkili olması da tanıyı destekleyen nedenlerdir [51]. Astım tanısı düşünülen hastalarda mutlaka alerjik rinit, atopik dermatit gibi diğer alerjik hastalıklar ve reflü semptomları sorgulanmalıdır.

2.3.1.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede en sık rastlanan bulgu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Ataklar halinde geldiği için ataksız dönemde herhangi bir bulgu olmayabilir. Hastaya derin inspirasyon yaptırdıktan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı akla getirir. Şiddetli astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Atağın şiddetini gösteren siyanoz, letarji, konuşma güçlüğü, interkostal-subcostal-suprasternal çekilemler veya burun kanadı solunumu, takipne gibi diğer fizik muayene bulguları takip edilir [50] [52].

2.3.1.4.3. Solunum Fonksiyon Testleri

5 yaşından büyük çocuklarda solunum yollarındaki daralmanın şiddetini ve reverzibilitesini objektif olarak ölçmemizi sağlar [16].

FVC (Forced vital capacity)(Zorlu vital kapasite) (L): Zorlu bir inspirasyon sonunda yapılan zorlu bir ekspiryum ile akciğerden atılan toplam hava hacmidir. %80'nin üzerinde olması beklenir. FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second) (L): Zorlu ekspiryumla birinci saniyesinde atılan hava yüzdesidir. Büyük ve orta çaplı bronşlarda daralmayı gösterir. FEV1'in de %80'nin üzerinde olması beklenir [53]. FEV1/FVC (%): Sağlıklı çocuklarda %80'in üzerinde olması beklenir. FEV1 obstruktif hastalıklar dışında da düşük bulunabilmesi nedeniyle FEV1/FVC oranının obstrüksiyonu göstermekte daha iyi olduğu kabul edilmektedir [53]. FEF25-75 (Forced expiratory flow in 25-75% of FVC) (L/sn): Zorlu vital kapasitenin %25–75'i arasında ölçülen ortalama akım hızıdır. FVC1'in aksine orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında bilgi verir ve %70'in üzerinde normal kabul edilir [53].

Beta-2 agonist gibi bronkodilatör inhale ettirilen hastada 15 dakika içinde FEV1 ve FVC'de başlangıca göre %12'lik artış, FEF25–75 de $\geq$ %25 lik bir artış olması astım tanısını destekler ve erken reverzibilite testi olarak adlandırılır [54]. İn hale steroid verilen hastada ilk testten 1 hafta sonra yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1 ve FVC'de %12'lik artış, FEF25–75 de $\geq$ %25 lik bir artış olması da astım tanısını destekler ve geç reverzibilite testi olarak adlandırılır [54]. PEF (peak expiratory flow) (L/dk): Zorlu bir inspiryum sonrası yapılan zorlu ekspiryum sırasındaki ekspiratuvar akım hızı olarak adlandırılır. Gün içerisinde sabah ve akşam arasındaki değişkenliğin çocuklarda %13 üzerinde olması astım lehinedir [54].

2.3.1.4.4. Bronş Provokasyon Testi

Nispeten büyük çocuklarda kullanabilen bu test, genellikle egzersiz ile göğüste sıkışıklık hisseden, öksürük refleksi başlayan çocuklarda; FEV1 ya da PEF'te %15'lik bir düşüş ya da FEF 25-75 değerinde %30'luk bir düşüş

olması egzersize bağı astım tanısını destekler niteliktedir [50]. Egzersiz dışında metakolin histamin ile de provokasyon yapılabilir.

2.3.1.4.5. Deri testi

Alınan anamnezde alerji düşündürecek bulguları olan çocuk hastada ilk akla gelen yöntemlerden biri deri prick testidir. Deri prick testleri her yaştaki hastaya yapılabilir de 5 yaşın altında atopi saptanamayabilir. Bu testlerle atopi saptansa bile astım tanısını sadece destekler, tanı koydurmaz [55].

2.3.1.4.6. İnflamatuvar belirteçler

Spontan veya indüklenmiş balgamda eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir [56]. Ayrıca ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümlerinin de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [13]. Atopik hastalarda serum total IgE, serum spesifik IgE, total eozinofil sayıları yüksek bulunur.

2.3.1.5. Ayırıcı Tanı

Tanı	Semptom
Astım	Tekrarlayan hırıltı öyküsü, öksürük, bronkodilatatöre en azından kısmi yanıt
Viral bronşiyolit	ÜSYE tarzı başlangıç, bebeklik ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkar
Yabancı cisim	Ani başlayan öksürük ve hırıltı
Trakeomalazi	İnatçı hırıltı, yaşamın erken dönemlerinde başlar, bronkodilatörlere zayıf yanıt,

	pozisyona ve aktiviteye göre değişir
Kistik fibrozis	Kronik prodüktif öksürük, omaklarla birlikte olan veya olmayan raller, gelişme geriliği, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları
Yutma disfonksiyonu	Nörolojik anormallik, yemek yerken boğulma, beslenme ile artan semptomlar
GÖRH	Bazen yemek yeme, kusma, yemeyi reddetme, gelişememe ile ilgili semptomlar
Vasküler ring	İnatçı semptomlar, erken bebeklik döneminde başlar, pozisyona göre abartılı olabilir
Trakeal stenoz	Stridorlu veya stridorsuz kalıcı semptomlar
Mediastinal kitle	Kalıcı semptomlar, lokalize hırıltı, bronkodilatatöre yanıt yok, altta yatan hastalığın sistemik semptomları
İmmün Yetmezlik	Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, raller, omak parmak
Primer Siliyer Diskinezi	Kulak akıntısı, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu, balgamlı öksürük, raller, omak parmak, inatçı sinüzit ve orta kulak iltihabı
Vokal Kord Disfonksiyonu	Inspiratuar stridor, bronkodilatörlere zayıf yanıt, uyku sırasında semptomların olmaması, genç, egzersize bağlı
Bronşiolitis obliterans	Predispozan hastalık öyküsü, yani viral enfeksiyon veya

	transplantasyon, nefes darlığı, sürekli hırıltı
--	---

Tablo 1 [57]. Astım Ayırıcı Tanısı

2.3.1.6. Astım Şiddeti

Astımda semptomların şiddetine göre sınıflandırılması ilk değerlendirmede hastalığın yönetimi hakkında karar verirken yararlıdır [16].

Intermittan	Hafif Persistan	Orta Persistan	Ağır Persistan
Semptomlar haftada 1'den az	Semptomlar haftada 1'den fazla ama her gün değil	Semptomlar her gün	Semptomlar her gün
Kısa alevlenmeler	Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Sık alevlenmeler
Gece semptomları ayda en fazla 2 kez	Gece semptomları ayda 2'den fazla	Gece semptomları haftada 1'den fazla	Sık gece semptomları
FEV1 veya PEF %80 üstü	FEV1 veya PEF %80 üstü	FEV1 veya PEF %60-80 arası	FEV1 veya PEF %60'dan az
Reverzibilite %20'den az	Reverzibilite %20-30 arası	Reverzibilite %30'dan fazla	Reverzibilite %30'dan fazla

Tablo 2 [16]. Astım Şiddetinin Sınıflandırılması

2.3.1.7. Astım Kontrolü

	Kontrollü	Kısmi kontrollü	Kontrolsüz
Gündüz Semptomları	Yok	Haftada ikiden fazla	Haftada üçten fazla
Gece Semptomları	Yok	Var	Var
Aktivite	Yok	Var	Var
Semptom giderme ihtiyacı	Yok (haftada ikiden az)	Haftada ikiden fazla	Haftada üçten fazla
FEV1	Normal	%80'den az	%60'dan az

Tablo 3 [16]. Astım Tanılı Hastanın Semptomlarının Takibi

2.3.1.8 Tedavi

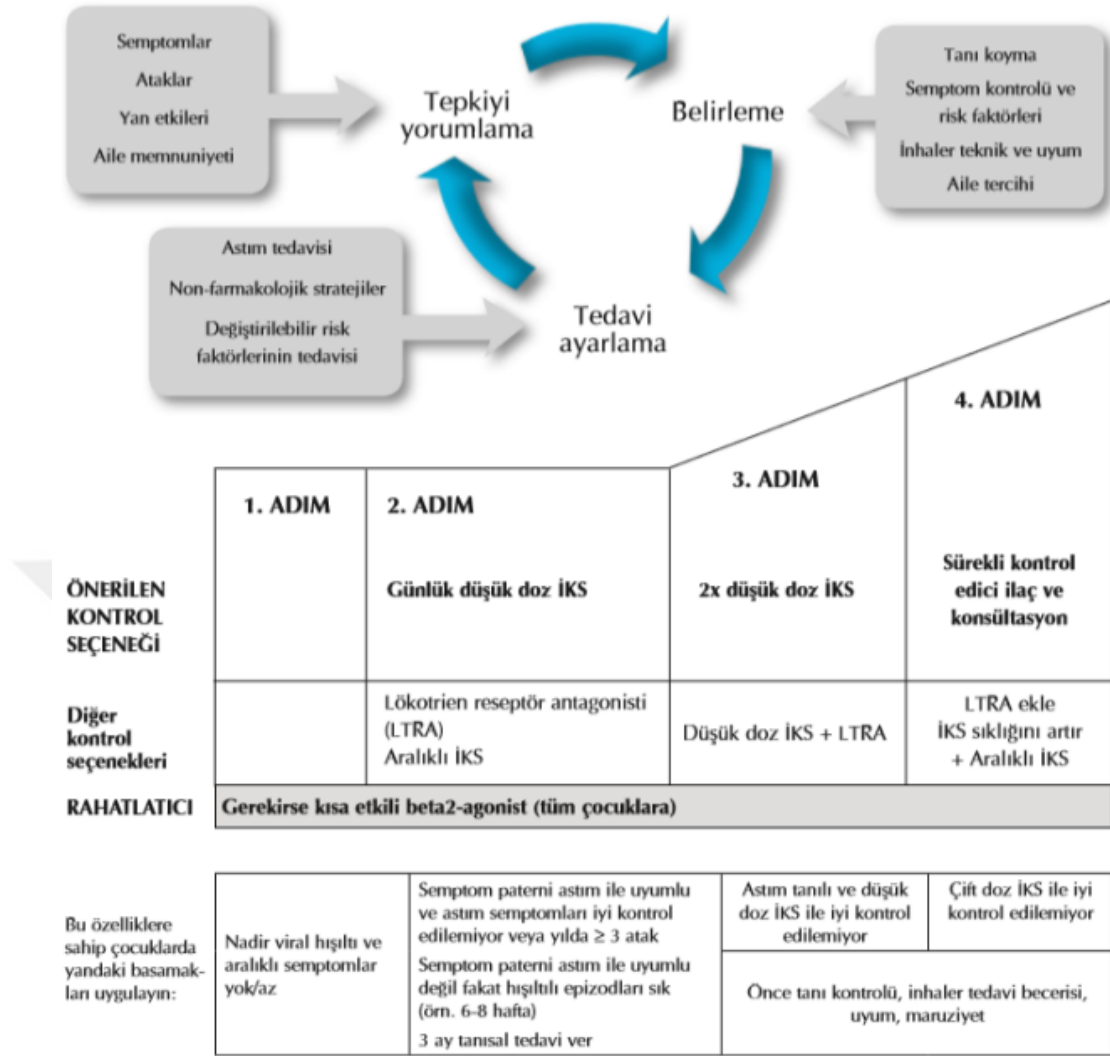
Astım tedavisinde; semptomların kontrolünü sağlamak, günlük aktivite kısıtlanmasını engellemek, öngörülebilir atakları ve yan etkileri engellemek, irreversibl havayolu daralmasını önlemek amaçlanır.

Astımda atak anında kullanılan ve koruyucu olarak kullanılan ilaçlar mevcuttur. Atak anında bronkokonstrüksiyonu azaltmak üzere kullanılan ilaçlar, hızlı etkili inhale beta-2 agonistler, inhale kısa etkili antikolinergik ilaçlar, kısa etkili teofilin, magnezyum ve sistemik steroidlerden oluşmaktadır [58]. Hızlı etkili inhale beta-2 agonistler, bronkodilatasyon ile etkileri hızlı başlar fakat kısar sürer. Ülkemizde salbutamol, terbutalin preparatları bulunmaktadır [57]. Kısa etkili antikolinergikler, inhale ipratropium bromid ülkemizde salbutamol ile kombine şekilde ya da tek olarak bulunmaktadır. Hızlı etkili beta-2 agonistler ile birlikte atak tedavisinde kullanılır [50], [57], [59]

Koruyucu ilaçlar, inhale ve sistemik steroidleri, inhale steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhale beta2 agonistleri, lökotrien reseptör antagonistlerini (LTRA), yavaş salınan teofilini, uzun etkili antikolinergikleri,

anti-IgE ve diğ er tedavileri içerir. İnhale kortikosteroidler (İKS), günümüzde kullanılan en etkili anti inflamatuvar ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda hava yolu aşırı duyarlılığının ve inflamasyonunun azalmasında, akciğ er işlevinin artmasında , atak sıklığının ve şiddetinin azaltılmasında, yaşam kalitesinin artmasında etkili bulunmuştur [60]. Uzun etkili beta-2 agonistler, İKS'ler ile kombine olarak kullanılırlar. Lökotrien reseptör antagonistleri, araşidonik asit metaboliti olarak küçük ve değişken bir bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını, akciğ er fonksiyonunda düzelme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir. Persistan astımda tek başına kullanılması önerilmez [61]. Teofilin, düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar etkisi mevcuttur. Diğ erlerine kıyasla uzun süreli tedavide daha zayıf bir bronkodilat rd r.

Basamak tedavisi, astım kontrol düzeyine göre tedavinin ayarlandığı ve ideal tedavinin uygulanmasını hedefleyen bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan hastalarda ilac doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde uygulanır.



Şekil 2 [16]. Astım tedavi algoritması

2.3.2. Alerjik Rinit

2.3.2.1. Tanım ve Sınıflama

Alerjik rinit, burun mukozasının alerjene maruz kaldıktan sonra IgE aracılı inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Alerjen maruziyeti ile oluşan bu yanıt, burun mukozasında ödem ve üst solunum yolu tıkanıklığına neden olur. Burun da kaşıntı, akıntı, gözlerde kızarıklık ve hapşırıkla seyrederek [62].

Alerjik rinit sınıflaması alerjene maruz kalma zamanı göz önüne alınarak mevsimsel ve yıl boyu süren perennial olarak yapılmaktadır [63]. Alerjik rinit

(AR) yüksek oranda mevsimsel özellik gösterir ve bu şekline mevsimsel AR denir. Az bir kısmında da alerjik rinit yıl boyu görülür ve buna perennial alerjik rinit denir. Perennial alerjik rinit nedenleri arasında en sık ev tozu akarları, küfler, hamam böcekleri ve hayvan tüyleri bulunmaktadır. Mevsimsel alerjik rinit ise polenler ve küfler gibi çeşitli ev dışı alerjenler etiyolojisinde rol oynar [64]. Bir diğer sınıflama da semptomların ortaya çıkış zamanına göre intermitan ve persistan olarak yapılmaktadır.

Intermittan Semptomlar Haftada 4'den az veya 4 haftadan az	Persistan Semptomlar Haftada 4'den çok ve 4 haftadan çok
Hafif Normal uyku Normal günlük aktivite, spor Normal iş ve okul Rahatsız edici semptomlar az	Orta-Ağır Anormal uyku Günlük aktivite ve sporda bozulma İşte ve okulda problemler Rahatsız edici semptomlar

Tablo 4 [64]. Alerjik Rinit Sınıflandırması

2.3.2.2. Epidemiyoloji

Astım ve alerjik rinit gibi hastalıkların görülme sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir. Alerjik rinit prevalansı %30'lara kadar yükselmiştir [65]. 98 ülke, 233 merkez ve 1,2 milyon çocuk ile yapılan ISAAC çalışmasında 6-7 yaş arası çocuklarda AR %8,5 iken, 13-14 yaş arası çocuklarda %14,6 saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda düşük sosyoekonomik koşullar, alerjik hastalıkların prevalansının yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır [66].

Türkiye'de, 7000 ilköğretim 5. sınıf öğrencisi ile çok merkezli yapılan bir ISAAC çalışmasına göre yaşam boyu rinit sıklığı %51,6, son bir yıl içerisinde

rinit sıklığı %43,5, son bir yıl içerisinde rinokonjonktivit sıklığı %23,5 saptanmıştır [67].

2.3.2.3. Risk Faktörleri

Alerjik rinit genetik ve çevresel faktörlerin de etkisiyle oluşan multifaktöryel bir hastalıktır. Alerjik rinitte poligenik bir kalıtım olduğu bilinmektedir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde alerjik rinit konkordans oranı dizigotiklere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Aynı zamanda erkek cinsiyette ortaya çıkma oranının daha fazla olduğu ve maternal kalıtımın da ön planda olduğu gösterilmiştir [68].

Genç anne yaşı, diyabetik anne bebeği, multipl gebelik, doğum şekli, prematürite, düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, gebelik hormonları, perinatal asfiksi de risk faktörleri arasındadır [62].

Alerjenler inhalasyonla, oral yoldan veya parenteral yoldan vücuda girebilir. Alerjen maruziyeti sonrası alerjik solunum yolu hastalıkları açısından risk mevcut demektir. Alerjik rinite neden olan ev içi ve dışı ortamlardaki en sık alerjenler, ev tozu akarı, hayvan alerjenleri, hamamböceği alerjenleri, mantarlar, polenlerdir, sigara dumanı, kirli havadır [69].

Ev tozu akarı ev içinde yataklarda, döşeklerde, yastıklarda, halılarda, kumaş kaplanmış mobilyalarda ve tüylü oyuncaklarda yaşayıp sıcak ve nemli ortamları severler. Hayvan tüyleri olarak en sık kedi ve köpek tüyleri olarak görülür hatta ev içi ortamlarda kedi alerjisi daha sık rastlanmaktadır. Pasif sigara içiciliği ile alerjik rinit ve astım semptomları arasındaki bağlantı çocuklarda gösterilmiştir. Prenatal dönemde ve hayatın ilk aylarında sigara dumanı ile temas ile alerjik duyarlanmada artış gösterilmiştir [69], [70].

2.3.2.4. Patogenez

Alerjik rinit patogenezinde temel olay astımla benzer olarak alerjen madde ile IgE'nin etkileşimi sonucunda özellikle nazal mukozada mast hücre toplanması ve aktivasyonu ile ilişkilidir. Mast hücre degranülasyonu ile hazır olan histamin ve triptaz gibi mast hücre mediatörleri ortama salınır. Aktive mast hücreler ayrıca membranda bulunan araşidonik asidi metabolizasyonu ile lökotrienlerin, bazı büyüme faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlar [71]. Bu inflamasyonda mast hücrelerinin yanında eozinofiller, bazofiller ve T lenfositler ve bu hücrelerden salgılanan mediyatörler sorumludur. Bu mediatörler hapşırık, burunda kaşıntı, burun tıkanıklığı veya akıntısı gibi erken fazda oluşan semptomlardan sorumludur. Sitokin ve interlökin gibi sistemik inflamatuvar mediatörler de artar ve geç faz reaksiyonları oluşur. Eozinofiller ve bazofiller yangı bölgesine ulaşarak histamin ve lökotrienlerin uzun süreli salınımlarına neden olur. Bu da nazal konjesyonun belirgin olduğu geç faz yanıtını oluşturur [70].

Alerjik hastalıkların çoğunda olduğu gibi AR'de de Th2 lenfositlerde regülatuar T lenfosit ve Th1 sayısına göre artış görülür. Th2 lenfositlerden salgılanan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinler IgE sentezi, mast hücresi üretimi ve eozinofil aktivasyonuna neden olurlar [44]. Bu ve birçok diğer mediyatörler ile bronkokonstriksiyon, mukus üretimi, mukozal inflamasyon, nazal mukozada kalınlaşma ve konjesyon görülür, burunda hava yolu direnci artar [44].

2.3.2.5 Klinik Semptomlar ve Tanı

Alerjik rinit semptomları olarak şeffaf burun kaşıntısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık, damakta kaşınma sayılabilir. Burun tıkanıklığı yer değiştirebilir. Burun tıkanıklığına bağlı hastalarda ağız açık uyuma veya horlama, dolayısı ile uyku problemleri görülebilir. Semptomlar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlüdür. Polen alerjisi olan hastaların çoğunda

gözlerde sulanma, kaşıntı, fotofobi ve kızarıklık gibi göz semptomları tabloya eşlik eder [72]

Fizik muayenesinde nazal kavite ve posterior farenkste seröz akıntı, nazal mukoza soluk, mavi renkli ve ödemli, burun üstünde alerjik selam görüntüsü, gözlerde eritem, gözlerde seröz akıntı, alt göz kapağında venöz staza bağlı alerjik shinners bulgusu, Dennie-Morgan çizgileri görülebilir [73]. Ayrıca otoskopik bakıda eritem, perforasyona kadar giden bulgular olabilir. Adenoid yüz görünümü, dudaklarda kuruluk ve diş çürüğü gibi burun tıkanıklığı nedeniyle ağızdan nefes almanın belirtileri görülebilir [73].

Deri testleri, alerji tanısında kullanılan en kolay ve ucuz tanı yöntemidir. IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda erken aşırı duyarlılığın gösterilmesinde kullanılırlar. Deri prick testi (Skin prick test) , ciltte çevresel veya gıda kaynaklı alerjenlerin neden olduğu tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunu ölçer. Kutanöz reaktivitenin varlığı ve derecesi, SPT için yorum zemini sağlar. Test uygulandıktan 15-20 dk sonra endürasyon çapı değerlendirilir ve 3 mm ve üzeri olması pozitif reaksiyon olarak adlandırılır. Fakat ilaç kullanımından etkilenir [4]. İntradermal test; SPT'ye göre daha duyarlı fakat yanlış pozitifliği de yüksek olan bir testtir. Ölçümü SPT ile benzerdir fakat sistemik reaksiyon riski daha fazladır [74]. Atopi Patch (yama) testi IgE aracılı geç tip reaksiyonları belirlemek amacıyla kullanılır fakat kullanımı yaygın değildir [75]. Bileşene dayalı tanı yöntemi ile alerjik rinit veya astım için alerjenler daha spesifik olarak gösterilebilir.

Serum spesifik IgE ölçümü de tanıyı destekler. Rekombinant alerjenler, polenler, çayır otu, zeytin, kedi, köpek ve akarlar için kullanılabilir. Spesifik IgE değeri 0,35 KU/L üzerinde ölçülürse test pozitif kabul edilir. Test pahalıdır ve sonuçlanması uzun sürer. Avantajı deri testlerine daha göre daha güvenilir olmasıdır çünkü ilaçlardan etkilenmez ve sistemik reaksiyon göstermez [76].

2.3.2.6. Tedavi

Tedavinin ilk basamağı alerjiden korunmaktır. Ev içi alerjiden kaçınmanın yanı sıra hava kirliliği de alerjik riniti tetikleyebilir. Farmakolojik tedavide ilk basamak olarak, histaminin etkilerini bastırarak burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, göz semptomları, hapşırık ve kaşıntıyı gidermek için antihistaminik ilaçlar kullanılmaktadır. Setirizin, deksofenadin gibi ikinci kuşak antihistaminikler sedasyon yan etkileri düşük olduğu için kullanılır [77].

Alerjik rinitte kullanılan ilaçların içinde en etkin olanı intranazal kortikosteroidlerdir. Sistemik yan etkisi çok az olması tercih sebeplerindendir. Burun tıkanıklığı, akıntı ve kaşıntı gibi rinitin iyileştirici etkileri vardır [77]. Montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri de AR tedavisinde kullanılmaktadır. Hastanın kliniğinde tedaviye ek olarak kullanılır [78]. Spesifik immünoterapi de bir diğer tedavi yöntemi olarak kullanılır. Klinik ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamsının yanı sıra bu etkiler oldukça uzun sürer ve uzun dönemde çocuklarda astım gelişimini engeller [79].

2.4. Bileşene Dayalı Tanı

2.4.1. Tanım

Bileşene dayalı tanı -Component Resolved Diagnosis (CRD)- saflaştırılmış doğal ve rekombinant alerjenik moleküllere karşı spesifik IgE konsantrasyonunun belirlenmesini ifade eder. Tek tek alerjenik moleküllere karşı spesifik IgE konsantrasyonunun belirlenmesine dayanan bu sistem alerjik hastalıkların teşhisi ve kişiye özel, alerjene özgü tedavi ile ilgili yeni olanaklar sunar [80].

2.4.2. Yöntem

Laboratuvarında iki ana test tipi kullanılmaktadır; singlepleks ve multipleks testler. Singlepleks testi, tek bir alerjenin belirlenmesini ifade eder. Tahlil,

floro-immünokimyasal veya lumino-immünokimyasal yöntemi temel alır [81]. Multiplex testi ise floro-immunoassay'e dayalıdır. Bu yöntem, eş zamanlı olarak geniş bir alerjen bileşen yelpazesine yönelik spesifik IgE'lerin konsantrasyonunu belirler [82].

2.4.3. Alerjenler

Alerjen kaynağı olan proteinler genellikle birkaç farklı alerjenik subünit, farklı epitoplar , yani karşılık gelen IgE antikorları için üç boyutlu bağlanma yerleri olan peptitler içeren alerjen bileşenleri içerir. Bazı epitoplar, alerjen kaynaklarına göre türe özgüdür fakat bazıları da birbirine o kadar benzer ki çapraz reaksiyon oluşturabilirler. Bileşene dayalı tanı yönteminin güçlü yönlerinden biri gerçek alerji ile çapraz reaksiyon arasında ayırım yapabilmesidir [83].

Bugüne kadar, Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği (WHO/IUIS) tarafından 8 adet Felis domesticus (Fel d) olarak adlandırılan kedi moleküler alerjeni, Fel d 1 ila Fel d 8 olarak kabul edilmiştir [2].

2.4.3.1. Moleküler Kedi Alerjenleri

Fel d 1, kedi major alerjenidir. Her biri iki ayrı zincir içeren iki heterodimerden oluşan küçük bir tetramerik protein bir protein olup sekretoglobulin ailesine mensuptur [2]. Fel d 1, kedilerin çeşitli bölgelerinde özellikle yağ bezleri, anal bezlerinde, tükürük ve lakrimal bezler tarafından üretilen ısıya dayanıklı bir proteindir. Aynı zamanda kedilerin derisinde ve kıl köklerinde de bulunan Fel d 1 iç mekanlarda çok yaygındır. Yayılım için en sık evcil hayvan sahibi giysileri suçlanmaktadır [5].

Fel d 1'in baskınlığı, kedi tüyü tarafından indüklenen tüm IgE antikorlarının %60'ından fazlasının bu özel alerjene yönelik olduğunun

bulunmasıyla da vurgulanmaktadır ve çapraz reaksiyon göstermez. Fel d 1'e özgü IgE, kedilere alerjisi olan hastaların %80'den fazlasının serumunda bulunur. Çapraz immünoelektroforez testleri, alerjik hastaların serumunda kedi alerjenlerine yönelik çoğu IgE antikorunun Fel d 1'e yönelik olduğunu ve genel alerjenik aktivitenin %60-90'ını oluşturduğunu göstermiştir [84]. Kedi alerjisi, başlıca kedi alerjeni Fel d 1'in bir lipokalin değil, sekretoglobulin benzeri bir protein olması bakımından memeli alerjileri arasında benzersizdir [85]. Erkek kediler dişi kedilere göre, erkek kısırlaştırılmamış kediler kısırlaştırılmış kedilere göre daha fazla Fel d 1 salgılar [86].

Fel d 1 pozitifliği olan çocuklarda bronşial bulgular; rinokonjonktivit, atopik dermatit ve ürtiker gibi diğer alerjik hastalıklara göre daha yaygındır [6]. Fel d 1'e özgü oluşan IgE düzeyi ile semptomların şiddeti arasındaki ilişki ImmunoCap tarafından yapılan bir çalışmada astım ve/veya rinokonjonktivit hastası 140 kedi alerjisi olan çocuk ve yetişkinde değerlendirildi. Kedi alerjisi olan çocukların %95'inde Fel d 1'e özgü IgE seviyeleri yüksek pozitif olarak değerlendirildi. Kedi alerjisi olan çocuklar arasında astımı olanlarda rinokonjonktiviti olan çocuklara göre önemli ölçüde daha yüksekti [87].

Fel d 2 bir serum albümini olup önemli bir protein olmasına rağmen, minör bir kedi alerjenidir. Bütün kediler bu alerjene sahiptir. Serum albümini, disülfid köprüleri ile stabilize edilmiş a-sarmal yapılara sahip, büyük, küresel, glikosile edilmemiş bir proteindir [2]. Fel d 2, diğer serum albüminleriyle yüksek çapraz reaktivite riski için yararlı bir biyobelirteçtir. Kedi albüminine alerjisi olan birçok hasta, köpek ve at albüminlerine tepki gösterir [88]. Klinik önemi ile ilgili olarak, Fel d 2 duyarlılığı orta/şiddetli rinit ve daha az olarak astım tanısı ile ilişkilidir. Ayrıca, Fel d 2'ye karşı yüksek IgE seviyeleri, kedi alerjisi olan çocuklarda atopik dermatit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [89].

Fel d 3 minör bir alerjendir. Stefin ailesinin bir parçası olan sistein proteaz inhibitörlerinin (CPI'ler) sistatin üst ailesine aittir. Sistein kalıntıları veya

disülfid bağları olmayan ve sığır sistatinine %80 sekans özdeşliğine sahip küçük asidik bir proteindir [2].

Fel d 4 bir lipokalin olup kedi tükürük bezlerinde sentezlenir ve Fel d 1'e kıyasla tükürükte daha yüksek konsantrasyonda bulunan önemli bir alerjendir. Bu kedi alerjisi kedilerin kimyasal iletişimde yer alır. Kedilerde kendilerini yalama sonrası biriken bu alerjinin ana kaynağı kedinin kendi tükürüğüdür. Fel d 4 düzeyleri hormonal etkiler nedeniyle kısırlaştırılmamış dişi kedilerde kısırlaştırılmış dişi kedilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür [90]. Genel olarak Fel d 4 en sık ikinci kedi alerjisi olduğu kabul edilir. Fel d 4'e karşı IgE reaktivitesi, kedi duyarlılaştırılmış deneklerin %63'e kadarında bulunur. Bu oran Fel d 1'de %90'ları bulmaktadır. Fel d 4'e karşı duyarlı olan çocukların çoğu aynı zamanda Fel d 1'e de duyarlıdır fakat tersi beklenmez. Fel d 4 astım semptomlarının varlığı ile ilişkili olduğundan, bu alerjen molekülüne karşı duyarlılık klinik tabloyla ilişkilidir. Fel d 1'e kıyasla, atopik dermatit ile ilişkisi daha belirgindir [91].

Fel d 5 ve Fel d 6 , kedi salyası, serumun ve kedi tüyünde, ancak ticari IgE immünoanalizlerinde moleküler alerjen bileşenleri olarak kullanılmaz. Bu spesifik Ig'ler, kedi duyarlılığı olan hastalarda mevcut olabilir ancak rinit veya astım ile ilişkili değildir [3].

Fel d 7 de bir lipokalin olup von ebner bezlerinde üretilir ve kedi tükürüğü ile yayılır. Kedi alerjisi olan çocuklarda rinokonjonktivit ve/veya astımı olan kişilerin yaklaşık %40'ında Fel d 7'ye özgü IgE oluştuğu gösterilmiştir. Major köpek alerjisi Can f 1 ile yüksek sekans özdeşliği (%62) paylaşır ve bu ona Can f 1 ile çapraz reaktivite için risk sebebidir. Bu nedenle, Fel d 7 sadece kedilerde değil, aynı zamanda diğer köpeklerde de mevcut olup çocuklarda astım veya rinokonjonktivit semptomlarına katkıda bulunabilir [92].

Fel d 8 bir latherin benzeri proteindir. Astım veya rinokonjonktiviti olup kedi alerjisi olan hastalarda rFel d 8'e IgE bağlanma sıklığı yaklaşık

%20'dir. IgE'nin Fel d 8'e bağlanması, Fel d 1'e bağlanma ile yüksek oranda ilişkilidir. Fel d 8, genellikle kedilerin tükürüğünde bulunan ve submandibular tükürük bezlerinde bulunur [92].

İsim	Ana Kaynak	Fonksiyon
Fel d 1	Tükürük	Sekretogloblin
Fel d 2	İdrar	Albümin
Fel d 3	Tüy	Sistatin
Fel d 4	Tükürük	Lipokalin
Fel d 5	Tükürük ve Serum	IgA
Fel d 6	Tükürük ve Serum	IgM
Fel d 7	Tükürük	Lipokalin
Fel d 8	Tükürük	Latherin benzeri protein

Tablo 5 [3]. Moleküler Kedi Alerjenleri Kaynakları ve İşlevleri

2.4.3.2. Klinik Faydası

Çoğu hasta ana alerjen molekülü Fel d 1'e tepki gösterdiğinden, kedi alerjisinin teşhisi ilk bakışta basit görünebilir, ancak teşhis için kullanılan doğal kedi tüyü özlerinin esas olarak bu alerjeni içermekle birlikte, ev tozu akarları gibi alerjenler ile kontamine olabilir. Bunun ayırt edilmesinde CRD kullanışlıdır [93].

Rekombinant ve iyi tanımlanmış alerjen bileşenleri, birincil duyarlılaşma ve alerjinin varlığı, polisensitizasyon ve şiddetli alerjinin varlığı, ikincil duyarlılaşma, diğer tüylü hayvanlara karşı çapraz reaktivite ve ilgisiz

duyarlılaşma açısından diğer tekniklere göre üstünlük sağlar [6]. Kedi alerjisi olan çocuklarda, başta Fel d 1 olmak üzere, Fel d 2 ve Fel d 4, değerlendirilmesi gereken en önemli alerjen bileşenleri gibi görünmektedir. Çocuklarda üçten fazla kedi alerjen molekülüne karşı IgE duyarlılığı, gelecekteki kedi semptomlarını tahmin etmede, kedi özüne karşı duyarlılıktan daha üstündür ve ana türe özgü alerjene karşı duyarlılık, yetişkin yaştaki kedi alerjisinin bir göstergesidir [94].

Bileşene dayalı tanı yöntemi ile, immünoterapiyi takiben tedavi yanıtlarının izlenmesinde de etkili olabilir [95].

Genel olarak, CRD, uzun dönemde sağlık bakım maliyetlerini azaltabilen, hastalara zaman kazandırabilen, doğru tanıya daha kolay ulaştırabilen, olumsuz etkileri azaltabilen ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirebilen hastaya özel tedavi geliştirmede bir role sahiptir.

2.5 Exhaled Breath Condensate (EBC) (Ekshale Edilen Nefes Kondensatı)

2.5.1 Tanım

EBC, akciğer kaynaklı hastalıklarda çeşitli biyobelirteçlerinin saptanmasını sağlayan invaziv olmayan, güvenli, basit bir tekniktir [12]. EBC analizi ile birçok inflamatuvar mediyatör tespit edilebildiğinden, araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu mediyatörlerin konsantrasyonları akciğer temelli hastalıklardan (astım, interstisyel akciğer hastalıkları, kistik fibrozis vb) etkilenir ve havayolundaki inflamasyonu görmemizde yarar sağlar [96]. Astım patofizyolojisinde hava yolu inflamasyonu sonucu oluşan biyobelirteçleri, tanıyı doğrulamak, astım alevlenmelerini tahmin etmek veya tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2.5.2. Numune Toplama

EBC, tidal solunum sırasında akciğerden gelen soluğun bir kondansatörün soğuk yüzeyi ile temas yoluyla soğutulması sonucu oluşan sıvı örneğidir [97]. Tanımlanmış sürede ve belirli bir sıcaklıkta hasta ile cihaz arasında filtre veya direnç olmadan esas olarak azot, oksijen, karbondioksit, argon ve su buharından oluşan bir sıvıdır [96]. Kendi başına soluyan hastalarda yaşa özgü belli arayüzler kullanılarak yapılır 4 yaş üzerindeki çocuklarda erişkinlere uygulanan tetikle yapılabilirken daha küçük çocuklarda burun-ağız kaplayan bir maske, yenidoğanlarda ise yüz maskesi yardımıyla örnek toplanır. 4 yaş üzerindeki çocuklarda oturma pozisyonunda kalmaları ve ayrı bir girişi ve çıkışı olan özel bir ağızlıktan nefes alıp vermeleri istenir [98]. EBC örneklemesinin akciğer işlevi veya mediatör seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur ve akciğer hastalığı olan çocuklarda bile yan etkiler tanımlanmamıştır. Astımlı hastalarda bile bronkospazmı tetiklemez [98]. EBC örneklemesi herhangi bir ilaca ihtiyaç duyulmadan alınır, bronkoalveolar lavaj alımı yöntemine kıyasla hava yollarına harici sıvı eklenmesi gerekmez [99].

10 dakikalık süre, 4 yaşın üzerindeki çoğu çocukta 1-2 mL yoğunlaşmış soluk havası elde etmeye yeterlidir fakat ilgi kaybını önlemek için süreyi en aza indirmek gerekir [96].

2.5.3 Analiz

EBC analizi ile belirli akciğer hastalıkları olan hastaların akciğerlerindeki inflamasyonu, oksidatif stresini ve nitrostatik stresini ölçülebilir. Birçok biyobelirteç için tahliller genellikle tespit limitlerinde veya buna yakındır, bu da daha yüksek değişkenliğe yol açar. Numuneler, toplandıktan hemen sonra -80 °C sıcaklıkta analize kadar saklanmalıdır ve en kısa sürede analiz edilmelidir [100].

EBC; su buharı, CO₂ , ve H₂O₂ gibi kararsız uçucu maddeler, inorganik ve organik partiküller, protein ve sitokinlerden oluşur [101]. EBC örnekleri

konsantrasyonları yaygın olarak Enzim Linked İmmunoassay -ELISA yöntemi ile analiz edilir. Antijen-antikor reaksiyonlarını, enzime bağlı bir konjugat ve enzim substratı kullanılarak elde edilen renk değişimi yoluyla gösteren ve biyolojik sıvılardaki moleküllerin varlığını ve konsantrasyonunu belirlemeye yarayan kantitatif analitik yöntemlere genel olarak ELISA adı verilmektedir [102].

EBC analizinde kullanılan diğer teknikler spektrofotometri , spektrofotometri ve enzim bazlı diğer teknikler; radyoimmünoassay (RIA), immün sensörler ve çoklu immünoassaydır (MIA) . Bunlarla birlikte kütle spektrometrisi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi gibi analitik yöntemler de mevcut olup kullanımı oldukça pahalıdır [103].

Astım hastalarının EBC örneklerinde pH, hidrojen peroksit, izoprostanlar, sitokinler, lökotrienler nitrojen oksitler ve peptitler gibi çok sayıda hava yolu inflamasyonu ve oksidatif stres mediyatörleri incelenmiş olup biz ise sitokinlerden IL-4, IL-5 ve IL-13'ü ele alacağız.

2.5.3.1 İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5) ve İnterlökin-13 (IL-13)

Astımın en iyi bilinen endotipi hava yolu ve periferik kan eozinofilisine eşlik eden Th2 sitokinlerin varlığı ile karakterize Tip 2 astımdır. Tip 2 astımda kabaca alerjen hava yolu epitelinde dendritik hücreler tarafından tanınır. Alerjen, dendritik hücreler aracılığıyla naif T hücrelerine sunulur. Antijeni tanıyan naif T hücreleri Th2 hücrelere dönüşür ve sitokinler üretilmeye ve salgılanmaya başlar [9].

Astım tanılı çocuk hastalarda, Th2 hücrelerinin ve sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13'ün bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) ve akciğer dokusunda arttığı ve hava yolu inflamasyonu, eozinofili, mukus aşırı üretimi gibi görevleri olduğu gösterilmiştir [104]. Çalışmalar da göstermiştir ki astımlı hastalardan toplanan EBC örneklerinde IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri %90 üzerinde artış göstermektedir [105].

IL-4 astımda akciğer inflamasyonu incelemek için kullanılmıştır. Bu sitokinin yüksek konsantrasyonları, serumda ve bronşiyal astımı olan deneklerin bronkoalveolar lavajında gözlenmiştir. Son zamanlarda, astımı olan çocukların ekshale edilen nefes kondensatında da yüksek IL-4 konsantrasyonları gözlemlenmiştir [106]. IL-4, astımda akciğer inflamasyonunu IgE izotip değişiminin indüksiyonu, vasküler hücre adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) ekspresyonu, endotel boyunca eozinofil göçünün teşviki, mukus sekresyonu ve farklılaşması, Th2 lenfositlerin sitokin salınımına yol açması gibi etkilerle gösterir [107]. Aynı zamanda naif T lenfositlerin TH2 lenfositlerine farklılaşmasını da sağlar [108].

Eozinofillerin hematopoetik öncüllerinden farklılaşmasının yanı sıra olgunlaşma, kemotaksis ve aktivasyon gibi müteakip süreçler esas olarak interleokin-5 (IL-5) tarafından kontrol edilir [109]. IL-5 düzeylerinin EBC'de atopik astımı olan çocuklarda atopik olmayan astımı olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [110]

IL-13, IL-4'üne benzer proalerjik Th2 sitokinlerinin ekspresyonunu uyararak, IgE üretimini artırarak ve mast hücreleri ile eozinofilleri aktive ederek etki gösterse de IL-4'ün aksine, naif T hücrelerini Th2 hücrelerine farklılaşmasında rol oynamaz [111]. EBC yöntemi ile ölçülen IL-13 miktarı tekrarlayan hırıltısı olan çocuklarda anlamlı olarak artmış ve en yüksek oranlar astım gelişen çocuklarda bulunmuştur. Hırıltısı olan çocuklarda IL-4 ve IL-13 konsantrasyonları, astım gelişiminin olası bir göstergesi olarak kabul edilebilir [112].

2.5.4. Sonuç

EBC, örneklemenin invaziv olmaması nedeniyle çocuk hastalarda hava yolu inflamasyonunu göstermek için yararlı bir tanı yöntemidir. Ancak, tutarlı referans değerleri elde etmek için daha fazla çabaya ihtiyaç vardır. Ekshale edilen sitokinler gibi biyobelirteçlerin ölçümü güvenli olmaları, invazif olmaması, tekrar tekrar ölçülebilmeleri ve hava yolunun tamamını temsil

etmeleri nedeniyle idealdir. EBC aynı zamanda akciğere özgü hastalık durumunu, yaklaşan inflamasyon, enfeksiyon ve/veya tedaviye cevabı gösterir [113].

Bu araştırmada Deri Prick testi ile kedi antijen duyarlılığı saptanan Astım ya da Alerjik Rinitli çocuklarda, bileşene dayalı tanı yöntemiyle spesifik antijenlerde Feld1 duyarlılığı ile yoğunlaştırılmış nefes havasında IL-4, IL-5, IL-13 sitokin düzeylerinin gösterdiği inflamasyonun ilişkisi değerlendirilecektir. Olgularda klinik bulgular ile net korelasyon gözlenmediği durumlarda evcil hayvanın uzaklaştırılmasına karar vermede yönlendirici olacaktır. Bu araştırmanın bulguları ile kedi alerjisi olan birçok hastada gereksiz tedavi önlenerek, koruyucu sağlık hizmeti planlanabilecek ve bileşene dayalı tanı yöntemlerinin klinikte farklı hastalık gruplarında da çalışılmasına öncü olacaktır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma tek merkezli olgu kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.04.2022 tarihinde onaylanmıştır. 13 yaş ve daha büyük olan her hastaya ve ebeveynine, 13 yaşından küçük hastaların yalnızca ebeveynlerine çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ SEÇİLİMİ

Bu araştırmaya, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniğinde ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde 2 yıl süre ile 4-17 yaş aralığında, deri prik testi yapılmış ve sadece kedi alerjen duyarlılığı saptanmış tüm çocuklar dahil edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMAYA GRUBU

Dahil olma kriterleri;

1. Çocuk Alerji İmmünoloji polikliniğinde astım ya da alerjik rinit tanısı ile izlenmek
2. Deri Prick Testinde kedi alerjen duyarlılığı saptanmış olması
3. 4-17 yaş arasında olmak
4. Araştırmaya katılmayı kabul etmek

Dışlama kriterleri;

1. 4 yaşından küçük, 17 yaşından büyük olmak
2. Deri Prick Testinde kedi alerjen duyarlılığı saptanmamış olması

3. Deri Prick testinde başka bir alergen duyarlılığı saptanması

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Başvuru anında, tüm olguların; yaş, cinsiyet, başvuru tanısı, ailede alerjik hastalık öyküsü, yakınmaların başlangıç yaşı, evde hayvan besleme öyküsü, ev dışı ortamda temasta olunan hayvan varlığı, hayvan teması ile yakınmaların başlangıcı arasındaki ilişki araştırmacı tarafından kaydedildi.

Başvurudaki astım semptomları GINA rehberine göre hazırlanan skora ile değerlendirildi. Bu yöntem ile solunum sayısı, oksijen saturasyonu, akciğer dinleme bulgusu, retraksiyon, dispne ve nabız puanı kaydedildi.

Benzer şekilde, başvurdaki Alerjik Rinokonjonktivit semptomları TNSS skora sistemine göre değerlendirildi. Bu yöntem ile gündüz burun ve göz semptomları, gece burun semptomları araştırmacı tarafından değerlendirildi ve skoru kaydedildi.

Kedi alerjisi olan çocuklar telefonla polikliniğe çağrılıp kan örneği alınarak Flouro Enzim Immuno Assay (FEIA) ile kedi major alerjeni olan Feld1 çalışılıp sonuçları kaydedildi ve yoğunlaştırılmış nefes havası örnekleri toplandı.

Her hastadan 1 biyokimya tüpüne kan alındı ve santrifüj ettirildi. Her hastadan 1 ml serum elde edilerek Feld1 çalışıldı. Test, üç boyutlu bir taşıyıcı üzerinde standartlaştırılmış floro-immünokimyasal yöntemle dayanmaktadır. Taşıyıcıya kovalent olarak bağlanan alergen bileşeni, serum örneğindeki spesifik IgE ile reaksiyona girer. Spesifik olmayan IgE yıkandıktan sonra, IgE'ye karşı enzim etiketli antikorlar eklenerek bir kompleks oluşturulur. Ardından, bağlanmamış enzim etiketli anti-IgE'nin kuluçkalanması ve yıkanması takip edilir. Bağlı kompleks daha sonra bir geliştirici ajan ile inkübe edilir. Reaksiyonu durdurduktan sonra sIgE, bir florometrik analizör tarafından belirlenir. Bu yöntem eş zamanlı olarak geniş bir alergen bileşeni spektrumuna sIgE konsantrasyonunu belirler. Fark, immünolojik test taşıyıcısında ve saptama yönteminde mevcuttur: alergen molekülleri (bileşenler), katı bir substrat üzerinde bir mikrodizi formatında

hareketsiz hale getirilir ve uygun bir mikrodizi tarayıcı kullanılarak nihai sonuç elde edilir. Elde edilen sonuçlar tescilli yazılımla analiz edildi.

Yoğunlaştırılmış nefes havası (EBC) yöntemi ile örnek alımı, ERS / ATS önerilerine göre çocuk alerji polikliniğinde yapıldı. Hastalar 2 saat aç kaldıktan sonra, yaşlarına göre işlem öncesinde ağızlarını çalkalamaları veya bir miktar su içmeleri istendi. ECoScreen (Hoechst, Almanya) cihazı ile sıvı toplarken olguların 10 dakika boyunca burun klipsi olmadan rahat nefes alıp vermeleri istendi. Toplanan sıvı, 130 uL'lik yarı saydam polipropilenden üretilen Eppendorf tüplerine yerleştirilip ölçüme kadar -80 ° C'de saklandı. EBC American Thoracic Society/European Respiratory Society önerilerine uygun yöntemle EcoScreen (Jaeger, Germany) cihazı kullanılarak toplandı. Çocuk cihazın ağızlık kısmından nefes alıp verip cihazın haznesinde 1 mL sıvı toplandığı zaman işlem başarılı kabul edilerek sonlandırıldı.

EBC örneklerinde IL-4, IL-5, IL-13 konsantrasyonları Enzim Linked Immunoassay (ELISA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELISA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTek Epoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

EBC IL-4 düzeyleri Human IL-4 High Sensitivity ELISA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 18.75 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 31.25-2000 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 102.8 pg/mL konsantrasyonda %6.03, 203.6 pg/mL konsantrasyonda %4.22, 960.7 pg/mL konsantrasyonda %3.5 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 107,7 pg/mL konsantrasyonda %6.13, 191.5 pg/mL konsantrasyonda %5.01, 872.5pg/mL konsantrasyonda %3 hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 895.05-1503.67 pg/mL, negatif kontrol aralığı ≤ 29.06 pg/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

EBC IL-5 düzeyleri Human IL-5 (Interleukin 5) ELISA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit

hassasiyeti 9.38 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 47.22 pg/mL konsantrasyonda %5.38, 99.98 pg/mL konsantrasyonda %5.06, 392.09 pg/mL konsantrasyonda %5.4 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 49.15 pg/mL konsantrasyonda %6.41, 98.65 pg/mL konsantrasyonda %4.99, 419.66 pg/mL konsantrasyonda %3.22 hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 492.48-816.48 pg/mL, negatif kontrol aralığı ≤ 14.69 pg/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

EBC IL-13 düzeyleri Human IL-13 (Interleukin 13) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 9.38 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 51,3 pg/mL konsantrasyonda %5.83, 137.59 pg/mL konsantrasyonda %5.83, 357.48 pg/mL konsantrasyonda %5.08 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 50.92 pg/mL konsantrasyonda %6.05, 126.69 pg/mL konsantrasyonda %5.68, 348.07 pg/mL konsantrasyonda %3.2 hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 338.11-568.57 pg/mL, negatif kontrol aralığı ≤ 14.53 pg/mL 'dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

3.5.TOTAL NAZAL SEMPTOM SKORUNUN BELİRLENMESİ

Hastaların burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşıрма ve gözlerde kaşıntı yakınmaları 0 ila 3 puan arasında derecelendirilerek TNSS elde edildi. Semptom olmaması 0 puan, hafif semptom varlığı 1 puan, zaman zaman ortaya çıkan semptom varlığı 2 puan, çoğu zaman olan ve rahatsızlık oluşturan ağır semptom varlığı 3 puan ile derecelendirildi.

3.6. GINA PEDIATRİK ASTIM SKORUNUN BELİRLENMESİ

Hastaların solunum sayısı, oksijen satürasyon değeri, akciğer dinleme bulgusu, retraksiyon, dispne ve nabız sayısı şiddetine göre 1 ila 3 puan arasında derecelendirilerek skora elde edildi. Solunum sayısı 4-5 yaş için 30/dk altında ise 1 puan, 31-35/dk ise 2 puan, 36/dk üstünde ise 3 puan ile derecelendirildi. Solunum sayısı 6-12 yaş için 26/dk altında ise 1 puan, 27-31/dk ise 2 puan, 31/dk üstünde ise 3 puan ile derecelendirildi. Solunum sayısı 12 yaş üstü için 23/dk altında ise 1 puan, 24-27/dk ise 2 puan, 28/dk üstünde ise 3 puan ile derecelendirildi. Spo2 değeri 95 üstünde ise 1 puan, 90-95 arasında ise 2 puan, 90 altında ise 3 puan olarak derecelendirildi. Dinleme bulguları ekspiryum sonunda hışıltı varsa 1 puan, ekspiryum boyunca hışıltı varsa 2 puan, inspiryum+ekspiryum boyunca hışıltı varsa 3 puan olarak derecelendirildi. Retraksiyon yok ise veya sadece interkostal var ise 1 puan, interkostale suprasternal eklenmiş ise 2 puan, bu ikisine ek olarak burun kanadı solunumu ve supraklavikular solunum eklenmiş ise 3 puan olarak derecelendirildi. Sadece yürürken dispnesi var veya hiç yok ise 1 puan, konuşurken dispne var ve kısa cümleler kurabiliyorsa 2 puan, dinlenirken dispnesi varsa, tek kelime konuşabiliyorsa öne eğilerek oturabiliyorsa 3 puan olarak derecelendirildi. Nabız ise 90p altında ise 1 puan, 90p-95p arasında ise 2 puan, 95p üzerinde ise 3 puan olarak derecelendirildi.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

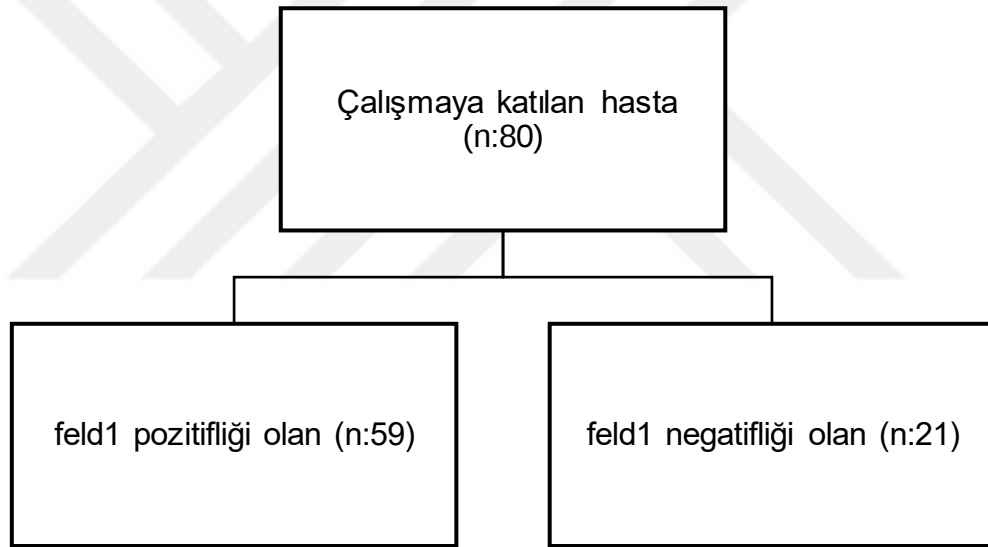
İstatistik analiz, The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler n(%) olarak, sürekli değişkenler ortalama (standart deviasyon) ya da normal dağılmayan EBC sitokin ölçümü gibi değişkenler de medyan (25-75 persentil) olarak tanımlandı. Moleküler kedi alerjeni olan Feld1 pozitifliği ve negatifliği ile deri prick testinde kedi alerjen duyarlılığı olan hasta grupları arasındaki kategorik

değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı ve odds oranları hesaplandı. Yaş, EBC sitokin düzeyleri gibi sürekli değişkenler Shapiro-Wilk testi ile normal dağılmadıkları gösterildiği için Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Feld1 düzeyleri ile EBC deki sitokinlerin korelasyon değerlendirilmesi nonparametrik Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık kabul edildi



IV.BULGULAR

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Alerji İmmünoloji ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde rutin takip edilmekte olan, deri prick testi sadece kedi alerjenine duyarlılığı gösterilen, 4-17 yaşları arasındaki 80 hasta dahil edildi. Semptomu olup olmadığına bakılmaksızın kedi alerjen duyarlılığı olması dahil edilme açısından yeterli olarak görüldü. Deri prick testinde kedi alerjeni duyarlılığı dışında başka alerjen duyarlılığı olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.



Şekil 3. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Popülasyonu

Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 40 (%50)'i erkek, 40 (%50)'i kız idi. Hastaların yaş ortalaması 12.1 ± 2.78 yıl olarak, araştırmaya dahil edilme yaşı 11.2 ± 2.64 yıl olarak bulundu.

Feld1'e karşı oluşturulan antikor serum seviyesi > 0.35 kU/L ölçülmesi pozitif değer olarak kabul edildi. Deri prick testinde kedi alerjen duyarlılığı

olan 80 hastanın 59 (%73,8)'unda Feld1 değeri pozitif olarak saptandı. Feld1 pozitif olarak değerlendirilen 59 hastanın 31 (%52,5)'i erkek, 28 (%47,5)'i kız hastalardan oluştuğu görüldü. Feld1 negatif olarak değerlendirilen 21 hastanın 9 (%42,9)'u erkek, 12 (%57,1)'si kız hastalardan oluştuğu görüldü. Feld1 pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımında anlamlı ilişki saptanmadı ((p=0.44; %95 CI 0.24-1.85)).

Tablo 6. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

	Feld1 pozitifliği		%95 GA*	P
	Var N=(59)	Yok N=(21)		
Cinsiyet**				
Erkek	31(52.5)	9(42.5)	0.24-1.85	0.44***
Başvuru Tanısı**				
Astım	31(52.5)	6(28.6)		0.10****
ARK	22(37.3)	10(47.6)		
diğer	6(10.2)	5(23.8)		

*Farkın %95 güven aralığı verilmiştir.

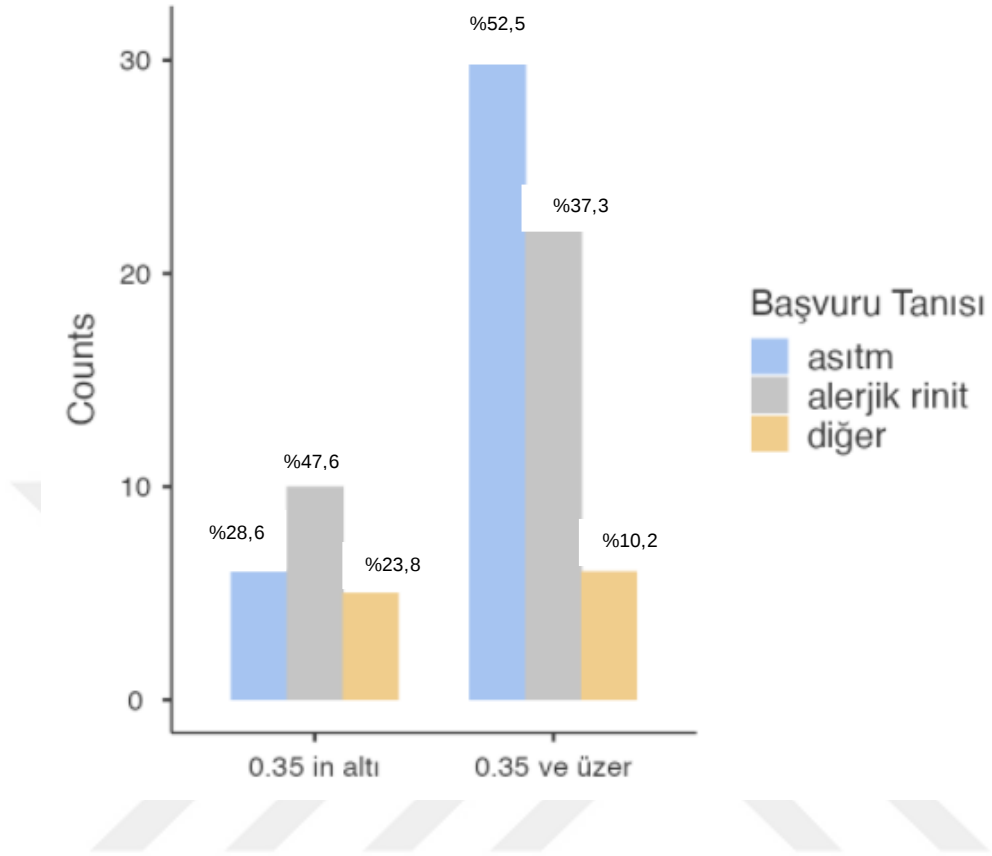
**Sayı (%) şeklinde verilmiştir

***Student's tTest

****Ki-Kare Test

Deri Prick testinde kedi alergen duyarlılığı saptanan 80 hastanın 37 (%46.3)'si astım tanısı, 32(%40.0)'si alerjik rinit tanılı, 11(%13.8)'i diğer alerjik hastalıklardan oluşmaktadır.

Astım tanısı olan 37 hastanın 31(%83.7)'inde Feld1 pozitif saptanmış olup 6(%16,3)'sında Feld1 negatif saptandı. Alerjik rinit tanısı olan 32 hastanın 22(%37.3)'sinde Feld1 pozitifliği saptanırken, 10(%47.6)'unda Feld1 negatifliği saptandı. Diğer alerjik hastalığı olan 11 hastanın 6(%10.2)'sında Feld1 pozitifliği saptanırken, 5(%23.8)'inde Feld1 negatiflik saptandı. Feld1 pozitif ve negatif olguların başvuru tanı sıklıkları arasında farklılık gözlenmedi (p=0.10).



Şekil 4. Başvuru Tanılarının Dağılımı

Astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği				
	Var N=(31)	Yok N=(6)	%95 GA*	P
Yaş**	11(9-15.5)	13.5(10-14)		
Başlangıç Yaşı**	7(3.5-12)	5(2.5-6.75)		
Cinsiyet***				
Erkek	16(51.6)	2(33.3)	0.07-2.94	0.41****

*Farkın %95 güven aralığı verilmiştir.

** Medyan değerleri (25p-75p) şeklinde verilmiştir

*** Sayı (%) şeklinde verilmiştir

****Ki-Kare Test

Tablo 7. Astım Tanılı Olguların Feld1 Pozitifliğine Göre Demografik Özellikleri

Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Feld1 pozitifliği				
	Var	Yok	%95 GA*	P
	N=(22)	N=(10)		
Yaş**	13(11-14)	11(9-12)		
Başlangıç Yaşı**	10(6-12)	7(5.5-8)		
Cinsiyet***				
Erkek	11(50)	11(50)	0.02-4.46	1.00****

*Farkın %95 güven aralığı verilmiştir.

** Medyan değerleri (25p-75p) şeklinde verilmiştir

*** Sayı (%) şeklinde verilmiştir

****Ki-Kare Test

Tablo 8. Alerjik Rinit Tanılı Olguların Feld1 Pozitifliğine Göre Demografik Özellikleri

Hastaların 37(%46,3)'sinin başvuru tanısı astım olup, 32(%40)'sinin alerjik rinit olduğu görüldü. Kalan 11(%13,7) hastanın ise diğer alerjik hastalıklara (ürtiker, atopik dermatit vs) sahip olduğu belirlendi. Astım tanısı olan hastaların yaş medyan değeri 12 olup Feld1 pozitifliği olanların yaş medyan değeri 11, Feld1 negatifliği olanlarda yaş medyan değeri 13.5 olarak görüldü. Araştırmaya dahil edilme yaş medyan değeri 10, semptomların başlangıç yaşı medyan değeri 6 olarak bulundu. Alerjik rinit tanısı olan hastaların yaş medyan değeri 12 olup Feld1 pozitifliği olanların yaş medyan değeri 13, Feld1 negatifliği olanlarda yaş medyan değeri 11 olarak görüldü. Araştırmaya dahil edilme yaş medyan değeri 11, semptomların başlangıç yaşı medyan değeri 11 olarak bulun.

Astım tanısı alan 16(%51.6) hasta, erkek olup Feld1 pozitifliği olduğu görüldü. 2(%33.3) hasta ise Feld1 negatif olarak değerlendirildi. Astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.41, %95 CI =0.01-2.94).

Alerjik rinit tanısı alan 11(%50) hasta erkek olup Feld1 pozitifliği olduğu görüldü. Kalan 11(%50) hasta ise Feld1 negatif olarak değerlendirildi. Alerjik tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=1.00, %95 CI =0.22-4.46).

Hastaların Yakınmalarının Temas ile ilişkisi

Tablo 9. Ev İçi ve Dışı Hayvan Temasının Feld1 Pozitifliği ile ilişkisi

	Feld1 Pozitifliği		P
	Var N=(59)	Yok N=(21)	
Ev içi temas*	25(42.4)	6(28.6)	0.26**
Kedi	24(40.7)	6(28.6)	
Ev dışı temas**	25(42.4)	3(14.3)	0.02**
Kedi	22(37.3)	3(14.3)	

*Sayı (%) şeklinde verilmiştir

**Ki-Kare Test

Ev içi hayvan temasın olduğu 31 hastanın 25(%42.4)'inde Feld1 pozitifliği saptanmış olup 6(%28.6)'sında Feld1 negatif olarak görüldü. Ev içi hayvan temaslarında 30'u kedi ile temas olup 24(%40.7)'ünde Feld1 pozitif olarak saptanırken, 6(%28.6)'sında Feld1 negatif olarak görüldü. Ev içi hayvan temasının Feld1 pozitifliği ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.26).

Ev dışı hayvan temasın olduğu 28 hastanın 25(%42.4)'inde Feld1 pozitifliği saptanmış olup 3(%14.3)'ünde Feld1 negatif olarak görüldü. Ev dışı hayvan temaslarında 25'i kedi ile temas olup 22(%37.3)'sinde Feld1 pozitif olarak saptanırken, 3(14.3)'ünde Feld1 negatif olarak görüldü. Ev dışı hayvan temasının Feld1 pozitifliği ile arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p=0.02).

Tablo 10. Astım Tanılı Hastalarda Ev İçi ve Dışı Hayvan Teması ile İlişkisi

Astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği			
	Var N=(31)	Yok N=(6)	P
Ev içi temas**			0.64***
Kedi	10(90.9)	1(9.1)	
Ev dışı temas**			0.55***
Kedi	10(90.9)	1(9.1)	

*Sayı (%) şeklinde verilmiştir

**Ki-Kare Test

Astım tanılı hastalarda ev içi hayvan teması olan toplam 12 hasta tespit edildi. Bu hastaların 10(%90.9)'unda ev içi kedi ile teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, 1(%9.1) hastada Feld1 negatif olarak bulundu. 1(%100.0) hastada diğer evcil hayvan teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, diğer evcil hayvan teması olup Feld1 negatifliği saptanan hasta bulunmadığı görüldü. Ev içi hayvan teması olmayıp Feld1 pozitifliği saptanan 20(%80.0) hasta bulunurken 5(%20) hastada Feld1 negatif olarak saptandı. Astım tanılı ve kedi alerjen duyarlılığı pozitif olan hastalarda Feld1 pozitifliği ile ev içi hayvan teması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.64$).

Ev dışı hayvan teması olan toplam 13 hasta tespit edildi. Bu hastaların 10(%90.9)'unda ev dışı kedi ile teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, 1(%9.1) hastada Feld1 negatif olarak bulundu. 2(%100.0) hastada ev dışında diğer hayvanlar ile teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, diğer ev dışı hayvan teması olup Feld1 negatifliği saptanan hasta bulunmadı. Ev dışında hayvan teması olmayıp Feld1 pozitifliği saptanan 19(%79.2) hasta bulunurken 5(%20.8) hastada Feld1 negatif olarak saptandı. Astım tanılı ve kedi alerjen duyarlılığı pozitif olan hastalarda Feld1 pozitifliği ile ev dışı hayvan teması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.55$).

Tablo 11. Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Ev İçi ve Dışı Hayvan Teması ile İlişkisi

Alerjik rinit tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği			
	Var	Yok	P
	N=(22)	N=(10)	
Ev içi temas*			0.44**
Kedi	12(54.5)	4(40.0)	
Ev dışı temas*			0.14**
Kedi	9(90.0)	1(10.0)	

*Sayı (%) şeklinde verilmiştir

**Ki-Kare Test

Alerjik rinit tanılı hastalarda ev içi hayvan teması olan toplam 16 hasta saptandı. Bu hastaların 12(%54.5)'sinde ev içi kedi ile teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, 4(%40.0) hastada Feld1 negatif olarak bulundu. Diğer evcil hayvanlar ile temaslı olup alerjik rinit tanısı olan hasta çalışmamızda bulunmamaktadır. Ev içi hayvan teması olmayıp Feld1 pozitifliği saptanan 10(%45.5) hasta bulunurken 6(%60.0) hastada Feld1 negatif olarak saptandı. Alerjik rinit tanılı ve kedi alerjen duyarlılığı pozitif olan hastalarda Feld1 pozitifliği ile ev içi hayvan teması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.44).

Ev dışı hayvan teması olan toplam 11 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 9(%90.0)'unda ev dışı kedi ile teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, 1(%10.0) hastada Feld1 negatif olarak bulundu. 1(%100.0) hastada ev dışında diğer hayvanlar ile teması olup Feld1 pozitifliği saptanırken, diğer ev dışı hayvan teması olup Feld1 negatifliği saptanan hasta bulunmamaktadır. Ev dışında hayvan teması olmayıp Feld1 pozitifliği saptanan 12(%57.1) hasta bulunurken 9(%42.9) hastada Feld1 negatif olarak saptandı. Alerjik rinit tanılı ve kedi alerjen duyarlılığı pozitif olan hastalarda Feld1 pozitifliği ile ev dışı hayvan teması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.14).

Tablo 12. Temas ile Yakınmaların Feld1 Pozitifliği İle İlişkisi

	Feld1 Pozitifliği		%95 GA*	P
	Var N=(59)	Yok N=(21)		
Temastan bağımsız yakınma**	31 (52.5)	14(66.7)	0.63-5.12	0.26***
Temas sonrası yakınma	28 (47.5)	7(33.3)		

*Farkın %95 güven aralığı verilmiştir.

**Sayı (%) şeklinde verilmiştir

***Ki-Kare Test

Temastan bağımsız yakınma tarifleyen 31(%52.5) hastada Feld1 pozitifliği saptanırken, 14(%66.7)'ünde Feld1 negatifliği saptandı. Temas sonrası yakınma tarifleyen 28(%47.5) hastada Feld1 pozitifliği saptanırken 7(%33.3) hastada Feld1 negatifliği saptandı. Temas öncesi ve sonrası yakınma ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı(p=0.26, %95 CI 0.63-5.12).

Tablo 13. Daha Önce Hayvan Teması ile Farkedilen Yakınmanın Varlığı ile Feld1 Pozitifliği Arasındaki İlişki

	Feld1 Pozitifliği		%95 GA*	P
	Var N=(59)	Yok N=(21)		
Daha önce hayvan teması ile farkedilen yakınma var**	3(5.1)	0(0.0)	0.13-53.7	0.29***
Daha önce hayvan teması ile farkedilen yakınma yok**	56(94.9)	21(100.0)		

*Farkın %95 güven aralığı verilmiştir.

**Sayı (%) şeklinde verilmiştir

***Ki-Kare Test

Daha önce hayvan teması ile fark edilen yakınma tarifleyen 3(%5.1) hastada Feld1 pozitifliği saptanmış olup Feld1 negatifliği saptanmadı. Daha önce hayvan teması ile farkedilen yakınması olmayan 56(%94.9) hastada Feld1 pozitifliği saptanırken 21(%100.0) hastada Feld1 negatifliği saptandı. Daha önce hayvan teması ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.29$, %95 CI 0.13-53.7).

Astım Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 14. Astım Tanılı Hastalarda Klinik ile Feld1 Pozitifliğinin İlişkisi

Astım Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliği			
	Var N=(31)	Yok N=(6)	p
GINA*	8(7.5-9)	6.5(6-7)	0.019**

*Medyan değer (25p-75p)

**Mann-Withney U test

Astım tanılı hastaların solunum sayısı, oksijen satürasyon değeri, akciğer dinleme bulgusu, retraksiyon, dispne ve nabız sayısı şiddetine göre 1 ila 3 puan arasında derecelendirilerek ve Global Initiative for Asthma yönergesinden yararlanılarak skora yapıldı [50]. Skorlamaya göre astım tanılı hastalarda astım şiddeti arttıkça puan artmaktadır. Çalışmaya dahil edilen astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği olanlarda medyan değer , Feld1 negatif olanlarda 6.5 olarak görüldü. Astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği ile GINA yönergesinden yararlanılarak yapılan skorlamanın arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.01$).

Alerjik Rinit Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 15. Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Feld 1 Pozitifliği ile Klinik Arasındaki İlişki

Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliği			
	Var N=(22)	Yok N=(10)	p
TNSS*	17(16-21)	15.5(15-18.3)	0.27**

*Medyan değer(25p-75p)

**Mann-Withney U test

Alerjik rinit tanılı hastaların burun ve oküler semptomlarının gece ve gündüz şiddetine göre 0 ile 3 puan arasında derecelendirilerek skora yapıldı. Skorlamaya göre alerjik rinit tanılı hastalarda alerjik rinit şiddeti arttıkça puan artmaktadır. Çalışmaya dahil edilen alerjik rinit tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği olanlarda medyan değer 17 (SD=6.15), Feld1 negatif olanlarda 15.5(SD=4.67) olarak görüldü. Alerjik rinit tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği ile total nazal semptom skorlamasının arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.27).

Astım Tanılı Hastalarda Laboratuvar Bulguları

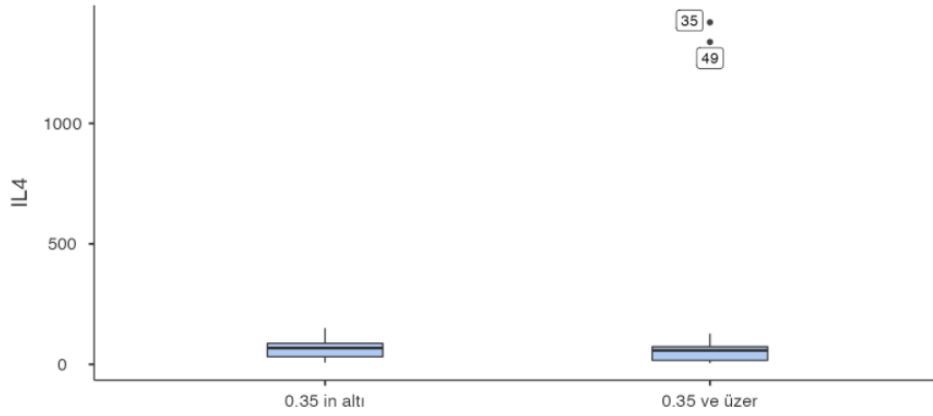
Tablo 16. Astım Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliğinin Laboratuvar ile İlişkisi

Astım Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliği			
	Var N=(31)	Yok N=(6)	p
IL-4*	57.85(16.70-72.20)	67.73(31.70-87.30)	**0.63
IL-5*	6.93(1.08-54.90)	25.29(0.21-84.50)	1.00
IL-13*	7.78(1.52-19.10)	18.43(16.84-23.40)	0.37

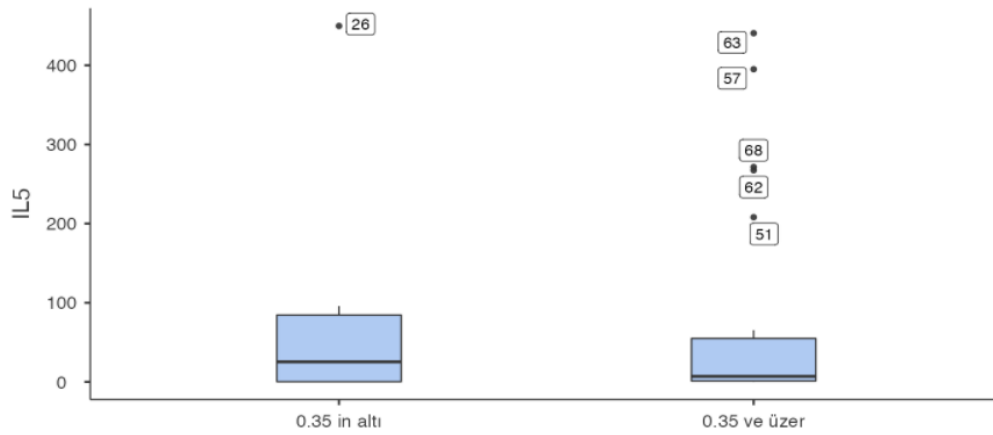
*Medyan değer (25p-75p)

**Mann-Withney U test

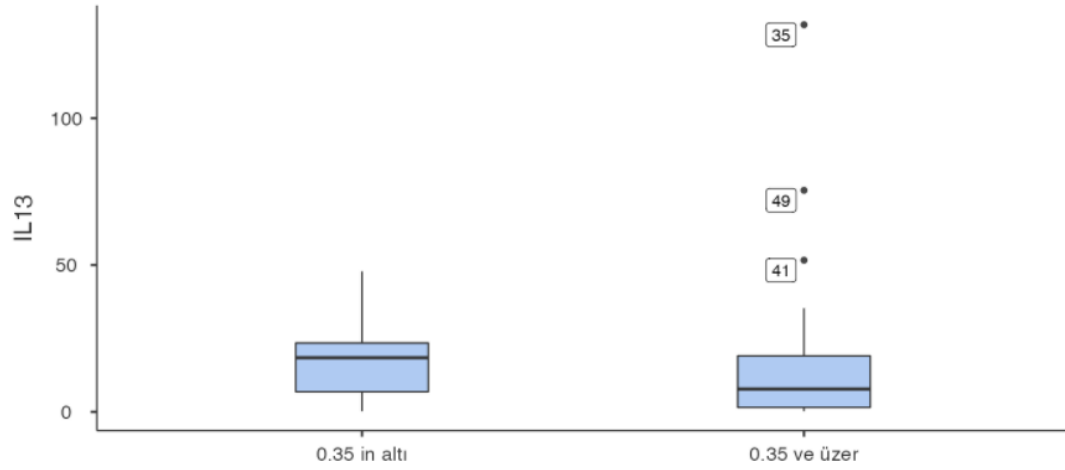
Astım tanılı hastalardan alınan ekshale edilen nefes kondensatından IL-4, IL-5, IL-13 ELISA yöntemi ile ölçüldü. Feld1 pozitif olan hastalarda IL-4 seviyesinin medyan değeri 57.85 iken Feld1 negatif olanlarda 67.73 olarak görüldü. IL-4 seviyeleri ile Feld 1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.63$). Feld1 pozitif olan hastalarda IL-5 seviyesinin medyan değeri 6.93 iken Feld1 negatif olanlarda 25.29 olarak görüldü. IL-5 seviyeleri ile Feld 1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=1.00$). Feld1 pozitif olan hastalarda IL-13 seviyesinin medyan değeri 7.78 iken Feld1 negatif olanlarda 18.43 olarak görüldü. IL-13 seviyeleri ile Feld 1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.37$).



Şekil 5. Astımlı hastalarda IL-4 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği ilişkisi



Şekil 6. Astımlı hastalarda IL-5 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği ilişkisi



Şekil 7. Astımlı hastalarda IL-13 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği ilişkisi

Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Laboratuvar Bulguları

Tablo 17. Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliğinin Laboratuvar ile İlişkisi

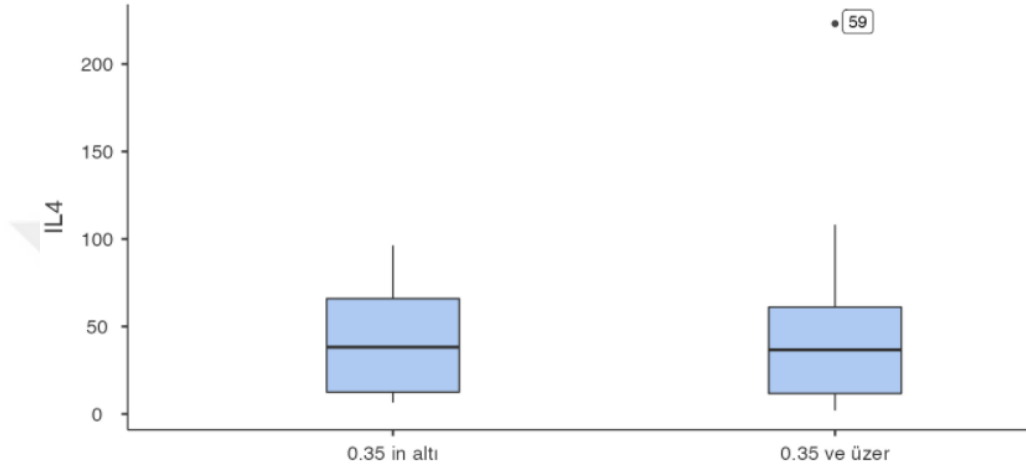
Alerjik Rinit Tanılı Hastalarda Feld1 Pozitifliği			
	Var	Yok	p
	N=(22)	N=(10)	
IL-4*	36.65(11.70-61.70)	38.18(12.50-65.90)	**0.83
IL-5*	8.18(1.60-38.70)	14.86(0.20-46.00)	0.88
IL-13*	2.77(0.20-9.97)	4.03(0.84-13.10)	0.74

*Medyan değer (25-75 persentil)

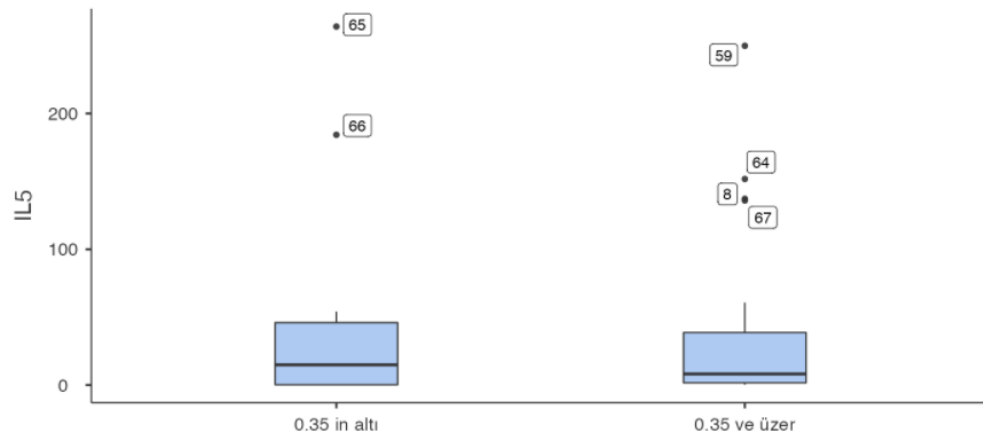
**Mann-Withney U test

Alerjik rinit tanılı hastalardan alınan ekshale nefes kondensatından IL-4, IL-5, IL-13 ELISA yöntemi ile ölçüldü. Feld1 pozitif olan hastalarda IL-4 seviyesinin medyan değeri 36.65(±49.05) iken Feld1 negatif olanlarda 38.18(±35.09) olarak görüldü. IL-4 seviyeleri ile Feld 1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.83). Feld1 pozitif olan hastalarda IL-5 seviyesinin medyan değeri 8.18(±66.90) iken Feld1 negatif olanlarda 14.86(±92.35) olarak görüldü. IL-5 seviyeleri ile Feld 1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.88). Feld1 pozitif olan hastalarda IL-13 seviyesinin medyan değeri 2.77(±17.98) iken Feld1 negatif olanlarda

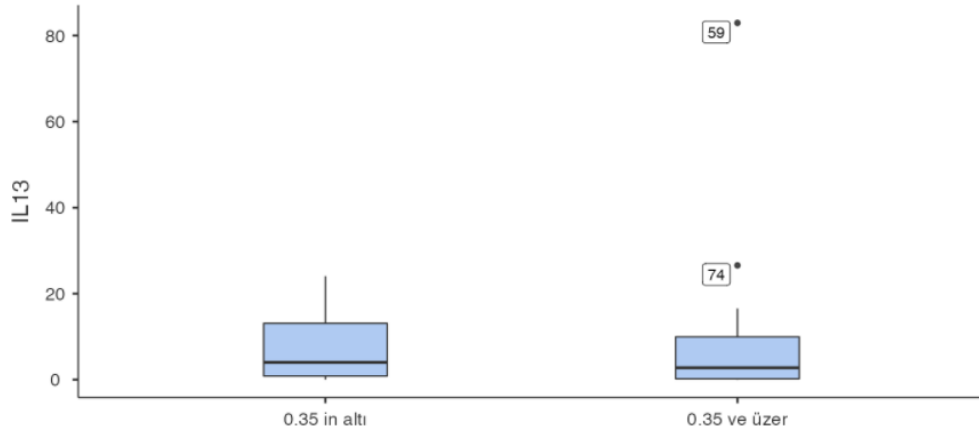
4.02($\pm$ 8.70) olarak görüldü. IL-13 seviyeleri ile Feld 1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.74$).



Şekil 8. Alerjik rinitli hastalarda IL-4 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği ilişkisi



Şekil 9. Alerjik rinitli hastalarda IL-5 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği ilişkisi



Şekil 10. Alerjik rinitli hastalarda IL-3 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği ilişkisi

V.TARTIŞMA

Bu araştırmaya göre moleküler kedi alerjenlerinden en sık karşılaşılan Feld1 alerjenine oluşturulan antikorun özellikle astım tanılı hastalarda pozitifliği mevcuttur. Kedi alerjen duyarlılığı olan astım tanılı hastalarımızda kliniğin şiddetiyle Feld1 antikor pozitifliği yüksek oranda birliktelik göstermesi tanının erken dönemlerinde hastalığın şiddetini tahmin etmemizde fayda sağlamaktadır. Bu çalışmada moleküler kedi alerjeni olan Feld1'in kedi alerjisi olan çocuklarda akciğer inflamasyonu ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniği ile Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde takip edilmekte olan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın %50'si erkek, %50'si kız olarak saptandı. Polk ve arkadaşlarının kedi alerjen maruziyeti olan çocuklarda yaptığı çalışmada da %53'ü erkek, %47'si kız olarak saptanmıştır [114]. Kedi alerjen maruziyeti üzerinde cinsiyetin etkisi görülmemiştir.

Kedilerde (*Felis Domesticus*) , (Fel d 1 ila Feld d 8) sekiz adet kedi alerjeni gösterilmiştir. Moleküler alerjenleri kullanan bileşene dayalı tanının (CRD) geliştirilmesi, kedi alerjilerinin teşhisini ve anlaşılmasını iyileştirmeyi hedeflemektedir [115]. En önemli moleküler kedi alerjeni Feld1 adı verilen bir sekretoglobindir. Tüm kedilerin Feld1 ürettiği ve astımı olan hastalarda diğer alerjik hastalıklara nazaran daha yüksek oranda Feld1 pozitifliği bilinmektedir [116]. Biz çalışmaya dahil edilen deri prik testinde kedi alerjen duyarlılığı olan 80 olgumuzda da Feld1 alerjenine karşı antikor oluşumunu inceledik.

Çalışmamızda deri prick testinde kedi alerjen duyarlılığı olan 80 hastanın %73,8'i Feld1 değeri pozitif olarak saptandı. Bu değer kedi alerjisi olan çocuk hastalarda Feld1 pozitiflik oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi kedi alerjisi olanların yaklaşık %80'inde Feld1 pozitif olarak bulunmaktadır [117], [118].

Hastaların Feld1 antikor seviyeleri ImmunoCAP Specific IgE Kalibratörleri ile ölçüldü ve değerler kU/l olarak hesaplandı ≥ 0.35 kU/l olan değerler alerjen-spesifik antikorların bağlı konsantrasyonundaki artışı göstermesi sebebiyle pozitif değer kabul edildi. < 0.35 kU/l olan değerler alerjen-spesifik antikorların yokluğunu ya da belirlenemez seviyelerini temsil etmesi sebebiyle negatif değer olarak kabul edildi. Grönland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0.35 kU/L cut-off değer olarak alınmıştır [87].

Çalışmamızda Feld1 pozitif olarak değerlendirilen hastaların %52.5'inin başvuru tanısı astım olarak görüldü. Bu da Feld1 pozitifliğinin astımlı hastalarda daha yüksek olduğunu desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada Feld1'e karşı gösterilen ani bronşiyal yanıtın proksimal hava yollarında yer aldığı ve böylelikle astım patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir [119]. 1860 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşamın erken döneminde bebeğin odasına giren bir kedinin, özellikle Feld1'e karşı aeroalerjen duyarlılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve izlemde bu bebeklerde astıma yakınlık olduğunu gösterilmiştir [120].

Feld1 pozitif olarak değerlendirilen hastaların %37.3'ünün başvuru tanısı alerjik rinit olarak saptandı. Astım ile karşılaştırıldığında astım tanısı alan çocuk hastalara göre daha az pozitiflik görüldü. Konradsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şiddetli astımı olanların yaklaşık %89'unda, kontrollü astım olanların yaklaşık %86'sında Feld1 pozitifliği görülmüştür [121]. Güney Brezilya'da yapılan bir çalışmada çocuklarda alerjik rinit hastalığı olanlarda Feld1 pozitiflik oranı yalnızca %17 olarak bulunmuştur [122]. Bu iki çalışma göstermektedir ki astım tanılı hastalarda alerjik rinit tanılı hastalara göre daha yüksek oranda Feld1 pozitifliği görülmektedir. Bizim çalışmamız da bunu destekler niteliktedir.

Kedi alerjen duyarlılığı olan astım tanılı hastalarımızda yaş medyan değeri 12 olup Feld1 pozitifliği olanlarda 11 yaş, Feld1 negatif olanlarda 13.5 yaş olarak bulundu. Çalışmamıza bakıldığında hastanın yaşının Feld1 pozitifliği ile ilişkisi anlamlı bulunmadı. Konradsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli astımı olan çocuklarda yaş ortalaması 12.9 olarak bulunmuş olup yaş

ile Feld1 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir [121]. Başlangıç yaşına bakıldığında Feld1 pozitifliği olan astım tanılı hastalarımızda medyan değeri 7 olarak bulunmuştur ve anlamlı olarak değerlendirilmedi. Carlsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşamın erken döneminde bir evcil hayvan edinmenin 6-10 yaş arası çocuklarda astım veya alerjik rinit tanısı alma riskini artırmadığını veya azaltmadığını göstermiştir [123].

Alerjik rinit tanılı hastalarımızda da yaş medyan değeri 12 olup Feld1 pozitifliği olanlarda 13 yaş, Feld1 negatifliği olanlarda 11 yaş olarak bulundu. Başlangıç yaşına bakıldığında Feld1 pozitif olan alerjik rinit tanılı hastalarımızda medyan değer 10, negatif olanlarda medyan değer 7 olarak bulundu. Daha erken yaşta tanı alanlarda Feld1 negatifliğinin olmasının gösterilebilmesi için çok merkezli ve daha çok sayıda alerjik rinit tanılı hastaya ihtiyaç vardır. Hastanın o anki yaşı ve/veya başvuru tanısındaki yaşı ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kedi alerjisi olan astım tanılı Feld1 pozitifliği olan hastaların %51.8'i erkek, %48.2'si kız olarak saptandı. Astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Grönland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kedi alerjisi olan 68 hastanın 34'ünde astım tanısı bulunmakta ve tamamında Feld1 pozitifliği bulunmuştur. Fakat cinsiyet ile Feld1 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir [87]. Alerjik rinit tanılı Feld1 pozitifliği olan hastaların %50'si kız %50'si erkek olarak saptandı ve Feld1 pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu bulgular kedi alerjisi olup astım veya alerjik rinit tanısı olan çocuk hastalarda cinsiyetin Feld1 pozitifliği üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın %60'ında ailede alerjik hastalık öyküsü olduğu bulundu. Bunların da %62.7'sinde Feld1 pozitifliği olduğu görüldü. Ailesinde astım, alerjik rinit gibi herhangi bir alerjik hastalık öyküsü olan ve kedi alerjisi olan klinik yakınması olan veya olmayan çocuklarda Feld1 pozitifliğinin daha yüksek oranda görülmesi hem genetik geçişi düşündürmektedir hem de ailede alerjik hastalık öyküsü bulunması kedi alerjisine bağlı klinik semptom gösterme riskinde artışı düşündürmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 31'inde ev içinde kedi ile temas, 28'inde ev dışında kedi ile temas olduğu fark edildi. Feld1 pozitifliği olup evcil hayvanı kedi olan hastalarımızın oranı %40.7 olarak görüldü. Ev içi teması olup Feld1 pozitifliği olan toplam 25 hastanın 24'ü kedi ile temas ettiği gösterildi. Astım tanılı olup ev içinde kedi ile teması olan hastaların %90.9'unda Feld1 pozitifliği gösterildi. Moleküler kedi alerjenlerinin kaynakları tükürük, yağ, idrar, serum ve perianal bezler olduğu gösterilmiştir [15]. Amerika Birleşik Devletlerinde evlerinde kedi besleyen 831 evde yapılan bir çalışmada Feld1 ile temasın %99,9 olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız gösteriyor ki ev içinde sürekli moleküler kedi alerjenine maruz kalınması, Feld1 antikor pozitifliğinin olmasını destekler niteliktedir. Çocuklukta ev içinde bir kedinin varlığı, sensitizasyon ve astım gelişimi için bir risk faktörü gibi görünse de, bir kediye aşırı derecede maruz kalan çocukların kedi alerjisi geliştirme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [124], [125], [126]. Feld1 pozitifliği ile astım gelişiminin doğru oranda olduğu gösterilse de kediye sürekli maruz kalmanın da astım için koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda Feld1 pozitifliği ile astım varlığı yüksek oranda birliktelik göstermekte olup ev içi kedi teması ile Feld1 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması bunu destekler niteliktedir [127]. Alerjik rinit tanılı ve Feld1 pozitifliği olan hastalarımızın %54,5'inde ev içinde kedi ile temasın olduğu gösterildi. Fakat beklenildiği üzere astım tanılı hastalara göre bu oran daha düşük görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Evcil hayvanı olmayan, kedi alerjisi olan fakat ev dışında hayvanlar ile temas eden hastalarımızın %89.3'ünde Feld1 pozitifliği saptandı. Feld1 pozitifliği olup ev dışında hayvan teması olan 25 hastanın 22 si kedi ile temas ettiği gösterildi. Feld1 pozitifliği ile ev dışı hayvan teması arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,02$). Sonuç olarak kedi alerjisi olan ve ev dışında kedi ile temas eden hastalarda istatistiksel olarak Feld1 oranı yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda ev dışında okullarda, arabalarda, evcil kedisi olan insanların saçlarında, kıyafetlerinde, alışveriş merkezi gibi toplu ortamlarda Feld1 yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir [128], [129], [130]. Astım tanılı hastalarda ev dışında kedi ile temas olup Feld1 pozitifliği olma oranı %90,9

olarak bulundu. Alerjik rinit tanılı ve ev dışında kedi ile teması olup Feld1 pozitifliği olma oranı %90 olarak bulundu. Fakat hem astım hem de alerjik rinit olan hastalarda Feld1 pozitifliği ile ev dışı kedi teması arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu göstermektedir ki kedi alerjisi olan hastalarda ev dışında kedi ile temasın Feld1 pozitifliği ile ilişkisi olmasına rağmen kliniğin olup olmaması ile ilgisi yoktur.

Çalışmaya dahil edilen ve Feld1 pozitifliği olan hastalarımızın %52.5'inde ev içinde veya ev dışında kedi ile temas öncesinde yakınmalarının olduğu bulundu. %47.5'inde ise temas sonrası yakınmaların olduğu bulundu. Bu düşündürmektedir ki kedi alerjisi olan hastalarımızda Feld1 pozitifliğinin kedi ile temas öncesinde veya sonrasında olan yakınmalarla ilişkisi yoktur.

Çalışmaya dahil edilen ve başvuru tanısı astım olan hastalara solunum sayısı, oksijen satürasyon değeri, akciğer dinleme bulgusu, retraksiyon, dispne ve nabız sayısı şiddetine göre 1 ila 3 puan arasında derecelendirilerek ve Global Initiative for Asthma (GINA) yönergesinden yararlanılarak skorlama yapıldı [131]. Skorlamaya göre hastadaki bulguların şiddeti arttıkça aldığı puan daha yüksek olarak hesaplandı. Çalışmamızda astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği olanlarda GINA yönergesinden yararlanılarak yapılan skorlamanın medyan değeri 8 olarak, negatif olanlarda 6.5 olarak görüldü. İstatistiksel olarak astım tanılı hastalarda GINA yönergesinden yararlanılarak yapılan klinik skorlama ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı. İsveçte yapılan 696 çocuğun dahil edildiği bir kohort çalışmasında astım semptomlarının fazla olduğu çocuklarda Feld1 pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur [132]. Yine İsveçte yapılan bir çalışmada kedi alerjisi olan hastalarda astımın bulunma oranı ve şiddeti arttıkça Feld1'e karşı oluşan antikor pozitiflik oranı arttığı gösterilmiştir [133]. Bu iki çalışmaya ek olarak bizim çalışmamız da göstermiştir ki astım hastalığının klinik bulgularının sayısı ve şiddeti arttıkça kedi alerjisi olan hastalarda Feld1 pozitifliği görülme oranının artmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen ve başvuru tanısı alerjik rinit olan hastalara ise gündüz burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırtma, gözlerde

kızarıklık, gözlerde kaşıntı, gözlerde ve sulanma, gece ise burun tıkanıklığı, uykuya dalmakta zorluk ve gece uyanma sıklığına ve şiddetine göre 0 ila 3 puan arasında derecelendirilerek Total Nazal Symptom Skoru (TNSS) elde edildi. Semptom olmaması 0 puan, hafif semptom varlığı 1 puan, zaman zaman ortaya çıkan semptom varlığı 2 puan, çoğu zaman olan ve rahatsızlık oluşturan ağır semptom varlığı 3 puan ile derecelendirildi.

Çalışmaya dahil edilen alerjik rinit hastalarında Feld1 pozitifliği olan hastalarda TNSS medyan değeri 17, Feld1 negatifliği olan hastalarda 15.5 olarak görüldü. Alerjik rinit hastası olup TNSS medyan değerinin Feld1 pozitifliği ile ilişkisi anlamlı bulunmadı. Yapılan bir çalışmada Feld1 pozitifliği ile alerjik rinit kliniği arasında anlamlı bir bulgu olmadığı, Feld2 'nin alerjik rinit olan hastalarda yüksek pozitif olduğu gösterilmiştir [91], [134]. Çalışmamıza göre kedi alerjisi olan hastalarda astım tanısı olanların hem Feld1 pozitiflik oranı hem de Feld1 pozitifliğinin kliniğin şiddetiyle doğru orantılı olduğu gösterilse de alerjik rinit tanısı alanlarda Feld1 pozitifliği ve bu pozitifliğin hastalığın kliniğinin şiddetiyle ilişkili olmadığı bulundu.

Exhaled Breath Condensate (EBC) yöntemi ile IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi biyobelirteçlerin ölçümü yapılabilir. Dışarı verilen nefes havasının bir kondansatör aracılığıyla yönlendirilerek soğutulmasıyla oluşan biyolojik bir ürün ELISA yöntemi ile ölçülüp solunum yollarındaki inflamasyonu göstermektedir [135].

Çalışmaya dahil edilen 80 hastadan Exhaled Breath Condensate (EBC) yöntemi ile yoğunlaştırılmış soluk havası toplandı ve ELISA yöntemi ile solunum yollarındaki inflamasyonu gösterebilmek amacıyla IL-4, IL-5 ve IL-13 pg/mL cinsinden hesaplandı. Astımda havayolu inflamasyonunda etkili olan yapısal ve inflamatuvar hücreler, (epitel ve düz kas hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler gibi) ve bu hücrelerden salınan mediatörlerin olduğu ve bunların hava yolundaki inflamasyonun temel taşları olduğu gösterilmiştir [41], [42], [136], [137].

Astım oluşumunda etkili olan ve hava yolu inflamasyonunda rol alan ana mediatörler kemokinler, lökotrienler; IL1 β , TNF- α , IL4, IL5 ve IL13'ü içeren

sitokinler, histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2 olduğu gösterilmiştir [138], [139], [140], [141]. IL-5, eozinofillerin olgunlaşması, çoğalması ve hava yollarına migrasyonu ve birikimini sağlar [9]. IL-4 ise MHC sınıf II moleküllerinin mast hücreleri, bazofiller, monositler, makrofajlar ve B hücrelerinde ekspresyonunu artırmada ve plazma hücreleri tarafından IgE üretimi indüklemeye görevlidir. [10]. Hem IL-4 hem de IL-13, IgE'yi sentezlemek için B hücrelerini aktive eder, goblet hücresi hiperplazisini indükler, hava yolu aşırı duyarlılığını ve mukus hipersekresyonunu tetikler [11]. Biz de bu yüzden çalışmamızda hastalarımızda hava yolu inflamasyonunun varlığı gösterebilmek için ekshale edilen enfes kondensatında IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerini ölçtük ve moleküler kedi alerjeni olan Feld1 pozitifliği ile karşılaştırdık.

Çalışmaya dahil edilen kedi alerjen duyarlılığı olup astım tanısı alan hastalarımızda Feld1 pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda IL-4 seviyeleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. İstatistiksel olarak astım tanılı hastalarımızdaki IL-4 seviyesi Feld1 pozitifliği ile anlamlı saptanmadı. Fakat astım hastalarında IL-4 seviyesinin arttığı gözlemlendi. Karakoç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ciddi astım ve intermittan astım olanlarda IL-4 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür [142]. Makieieva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da antiinflamatuvar sitokin olan IL-4 konsantrasyonu, tekrarlayan hırıltısı olan çocuklarda anlamlı olarak artmış ve en yüksek oranlar astım gelişen çocuklarda bulunmuştur [112]. Yine Shahid ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EBC örneklemeinden alınan IL-4 seviyeleri astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre yüksek olarak saptanmıştır [143]. Bu çalışmalar gibi bizim çalışmamız da göstermiştir ki astımlı hastalarımızda EBC örneklemeinde ölçülen IL-4 seviyeleri artmıştır. Fakat IL-4 seviyelerinin dolaylı yoldan hava yolu inflamasyonunun Feld1 pozitifliği ile ilişkili olmadığı gözlemlendi. Literatüre bakıldığında IL-4 seviyeleri ile Feld1 pozitifliğini bu şekilde karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır ve bu da çalışmanın özgünlüğünü göstermektedir.

Kedi alergen duyarlılığı olup alerjik rinit tanısı alan hastalarımızda ise Feld1 pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda IL-4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Alerjik rinit tanılı hastalarımıza IL-4 seviyesi ve Feld1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Fakat alerjik rinit'li hastalarımızda da astım hastalarında olduğu gibi IL-4 seviyesinde artış görüldü. IL-4 alerjik rinitte nazal bölgede alerjik inflamasyonda erken fazda önemli olduğu gösterilmiştir [144]. Steelant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alerjik rinit tanılı hastalarda nazal örneklemede bakılan IL-4 seviyelerinin sağlıklı deneklere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir [145]. Ghelli ve arkadaşlarının yaptığı sistemik derlemede de EBC örneklemede IL-4 seviyelerinin alerjik rinitli ve astımlı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir [146]. Bu çalışmalar ile birlikte bizim çalışmamızda alerjik rinitli hastalarda IL-4 seviyesinin arttığı fakat astım tanılı hastalara kıyasla soluk havasındaki IL-4 seviyeleri daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu durum alerjik rinitte havayolunda alerjik inflamasyonun olduğu fakat astım gibi alt solunum yolunu tutan bir hastalığa göre daha düşük olduğunu gösterdi. Bizim çalışmamız bunlara ek olarak alerjik rinit tanılı hastalarda EBC örneklemede bakılan IL-4 seviyeleri ile Feld1 pozitifliği arasında ilişki olmadığını da gösterdi.

Çalışmaya dahil edilen kedi alerjisi olup astım tanısı alan hastalarımızda Feld1 pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda IL-5 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İstatistiksel olarak astımlı hastalarımızda Feld1 pozitifliği ile IL-5 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Türkeli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atopik astımı olan hastalarda EBC örnekleme ile alınan IL-5 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu [110]. Lamotte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise indüklenmiş balgamda astımlı hastalarda eozinofillerin ve IL-5'in arttığı gösterilmiştir [147]. Bu çalışmalar göstermektedir ki astım tanılı çocuklarda hava yolu inflamasyonunda IL-5 sitokini önemli bir rol oynamaktadır ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi IL-5 seviyeleri astımı olmayan sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur. Ek olarak bizim çalışmamızda IL-5 seviyesindeki artışın Feld1 pozitifliği ilişkili olmadığı saptandı.

Kedi alerjen duyarlılığı olup alerjik rinit tanısı alan hastalarımızda ise Feld1 pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda IL-5 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Alerjik rinit tanılı hastalarımıza IL-5 seviyesi ve Feld1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Fakat alerjik rinit'li hastalarımızda da astım hastalarında olduğu gibi IL-5 seviyesinde artış görüldü. IL-5, eozinofilik büyüme ve proliferasyonun güçlü bir uyarıcısıdır, bu nedenle alerjik rinit patogeneğinde rolü büyüktür [148]. Masuyama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alerjik riniti olan hastalarda IL-5 seviyelerinin arttığı ve eozinofiliye neden olduğu gösterilmiştir [149]. Bu çalışma ve bizim çalışmamız göstermektedir ki alerjik rinitli hastalarda nazal örnekleme ve EBC örneklemeğinde IL-5 seviyeleri artmıştır. Bizim çalışmamızda ek olarak astım ve alerjik rinit hastalarının EBC örneklemeindeki IL-5 seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, Feld1 pozitifliği ile de ilişkili olmadığı gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen kedi alerjisi olup astım tanısı alan hastalarımızda Feld1 pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda IL-13 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İstatistiksel olarak astımlı hastalarımızda Feld1 pozitifliği ile IL-13 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. IL-13, IL-4'e göre Th2 sitokinleri, mast ve eozinofilleri aktive etmede, IgE artışında kısacası hava yolundaki alerjik inflamasyonda daha az bir rolü vardır [150]. Saha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bronşial biyopsi ve indüklenmiş balgamda bakılan IL-13 seviyeleri astımı olanlarda görece daha yüksek bulunmuştur. Hatta aynı çalışma göstermektedir ki IL-13 seviyesindeki artış astımın şiddetiyle doğru orantılıdır [151]. Bu çalışmalar ile birlikte bizim çalışmamız da göstermektedir ki havayolundaki IL-13 seviyeleri astım tanılı hastalarda artma eğilimindedir. Ek olarak bizim çalışmamızda bu artışın Feld1 pozitifliği ile ilişkisinin olmadığı gösterildi.

Kedi alerjen duyarlılığı olup alerjik rinit tanısı alan hastalarımızda ise Feld1 pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda IL-13 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Alerjik rinit tanılı hastalarımıza IL-13 seviyesi ve Feld1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Zagorska ve arkadaşlarının 49 alerjik rinit tanılı hastada yaptığı bir çalışmada EBC örneklemeğinde IL-13

seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [152] . Bizim çalışmamız da alerjik rinitli hastalarda EBC örneklemede IL-13 seviyelerinin yüksek olduğunu destekledi. Astımlı hastalara kıyasla daha IL-13 seviyelerinin alerjik rinitli hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Ek olarak bizim çalışmamızda alerjik rinitli hastalardaki IL-13 düzeyinin Feld1 pozitifliği ile ilişkili olmadığı gösterildi.

Astım ve alerjik rinit hastalarda EBC örneklemede bakılan IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri başlıca moleküler kedi alerjeni olan Feld1 antikor pozitifliği ile ilişkisinin araştırılması literatürde bulunan diğer çalışmalarda gözlenmemiştir. Bu durum çalışmanın özgünlüğünü göstermektedir.

Çalışmamız kısıtlılıklarından birisi astım veya alerjik rinit tanılı hastalardan EBC örnekleme sırasında akciğerdeki inflamasyonun net olarak bilinmemesidir. Hastanın yeni tanı almış olması veya klinik olarak bulgu vermeden havayollarında inflamasyonun olması EBC örneklemede farklılıklar gösterebilir. Hastalarda öncelikle anamnez alınıp fizik muayene yapıp özellikle havayolunu etkileyebilecek akut ve kronik hastalıklar göz önüne alınsa da tüm faktörleri değerlendirmek mümkün değildi. Aynı şekilde sürecin yaklaşık iki yıl olması ve bu süreçte farklı mevsimlerde farklı zamanlarda örneklerin alınması da kısıtlılıklardan birisidir. Hastalarımız sadece deri prick testinde kedi alerjisi olan hastalardan seçildi. Bu da kedi alerjisi dışında diğer alerjenlere duyarlı olan hastalarda bu verilerin genellemesini kısıtlamaktadır. Diğer bir kısıtlılık GINA yönergesinden yapılan skorlama ve TNSS skorlamaları ve anket bilgilerinin çoğunun hastaların subjektif bildirimleri ile doldurulmasıdır. Yine anket içerisinde olan ev içi veya ev dışı kedi teması olan hastalarımızda temas süresinin uzunluğu değerlendirilemedi.

VI.SONUÇ

1. Çalışmaya dahil edilen ve deri prick testinde kedi alerjen duyarlılığı olan 80 hastanın %72.5'inde Feld1'e karşı antikor pozitifliği gösterildi. Literatür ile uyumlu olarak Feld1 pozitifliğinin kedi alerjisi ile doğru orantılı olduğunu gösterildi.
2. Feld1 pozitifliği olan hastaların %52.5'i astım, %37.3'ü alerjik rinit tanılı olduğu görüldü. Feld1 pozitifliğinin astımlı hastalarda daha sık olduğu literatür ile uyumlu olarak gösterildi.
3. Hastaların o anki yaşı, araştırmaya dahil edilme yaşı ve klinik bulguların başlangıç yaşı ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
4. Astım ve alerjik rinit tanılı hastalarımızda Feld1 pozitifliği veya negatifliği ile cinsiyet arasında bir ilişki gösterilmedi.
5. Çalışmaya dahil edilen ve Feld1 pozitifliği olan hastalarımızın ailelerinde herhangi bir alerjik hastalık olması %62.5 olarak görüldü. Bu durum Feld1'e karşı oluşturulan antikorların genetik geçişli olabileceğini düşündürebilir.
6. Astım tanılı ve ev içinde kedi ile teması olan hastalarımızın %90.9'ı Feld1 pozitif olarak saptandı. Bu da kedinin bulunduğu ortamda yüksek oranda Feld1 antijeni olduğunu göstermektedir.
7. Alerjik rinit tanılı ve ev içinde kedi ile teması olan hastalarımız ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

8. Ev dışındaki sosyal ortamlarda kedi ile temas ile Feld1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunsa da astım veya alerjik rinit klinikleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.
9. Astım tanılı hastalarda Feld1 pozitifliği ile hastalığın kliniğinin şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu. Kliniğin şiddeti GINA yönergesinden hazırlanan bir skora ile hesaplandı. Literatür ile uyumlu olduğu görüldü.
10. Alerjik rinit tanılı hastalarda ise Feld1 pozitifliği ile hastalığın klinik şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi. Literatürde de Feld1 pozitifliğinin alerjik rinite göre astımda daha sık ve daha şiddetli bir kliniğe neden olduğu gösterildi.
11. EBC örneklemeğinde bakılan IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri literatür ile uyumlu olarak astımda ve alerjik rinitte arttığı, astımda alerjik rinite göre daha fazla arttığı gösterildi.
12. EBC örneklemeğinde bakılan IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerinin astım ve alerjik rinit hastalarında bakılan Feld1 ile ilişkisinin olmadığı gösterildi. Moleküler kedi alerjeninin pozitifliğinin hava yolundaki inflamasyonla doğrudan ilişkili olmadığını düşündürdü.

VII.ÖZET

KEDİ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARDA BİLEŞENE DAYALI TANI YÖNTEMİNİN HAVA YOLU İNFLAMASYONU İLE İLİŞKİSİ

GİRİŞ: Kedi alerjisi dünyada oldukça yaygın ve sıklığı giderek artan bir alerjidir. Kedi alerjenlerine karşı oluşan duyarlılık astım ve alerjik rinit gelişiminde önemli bir faktördür. Moleküler kedi alerjenleri (Feld1 ila Feld8) bileşene dayalı tanı yöntemi ile ölçülebilmektedir ve majör kedi alerjeni olarak Feld1 gösterilmektedir. Özellikle astım hastalarında Feld1'e karşı oluşan antikor seviyeleri artmaktadır. Solunum yollarındaki alerjik inflamasyonun ana belirteçlerinden olan sitokinlerin en önemli olanları IL-4, IL-5 ve IL-13'tür. Yoğunlaştırılmış soluk havasında bunların ölçümü yapılabilmektedir. Biz bu çalışma ile kedi alerjisi olan çocukların moleküler kedi alerjeni ile solunum yollarındaki alerjik inflamasyonun ilişkisini incelemeyi amaçlamaktayız.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniğine ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine 2020 Haziran-2022 Haziran tarihleri arasında 4-17 yaş aralığında, deri prik testi ile sadece kedi alerjen duyarlılığı saptanmış hastalar dahil edildi. Başvuru anında veriler kaydedildi. Hastaların başvuru tanılarına göre GINA rehberinden yararlanılarak yapılan skorlamaları ve TNSS skorlamaları kaydedildi. Aynı gün içinde Feld1 antikoru, IL-4, IL-5, IL-13 düzeyleri değerlendirilmek üzere kan örneği ve EBC örnekleme alındı. İstatistiksel veri analizi için Jamovi 2.3.21 kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 40 (%50)'ı erkek, 40 (%50)'ı kız idi. Hastaların yaş ortalaması 12.1 ± 2.78 yıl olarak, araştırmaya dahil edilme yaşı 11.2 ± 2.64 yıl olarak bulundu. Hastaların %73.8'inde Feld1'e karşı antikor pozitifliği görüldü. %52.5'i başvuru tanısında astım olması Feld1 ile astımın doğru orantılı olduğunu gösterdi. Ailede alerjik hastalık varlığı olanlarda Feld1 pozitifliği %62.7 ile daha yüksek saptandı. Ev içinde kedi olması Feld1 maruziyeti ve astım ile doğru orantılı olduğu saptandı. Ev dışı kedi temaslarının ise Feld1 pozitifliği ile doğrudan ilişkili olduğu görüldü.

($p<0.05$). Astım şiddeti ile Feld1 pozitiflik oranı doğru orantılı olarak görüldü. ($p<0.05$). Solunum yollarındaki inflamasyon ile Feld1 pozitifliğinin ilişkili olmadığı görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızda kedi alerjisi olan çocuklarda Feld1 antikorunun pozitifliğinin yüksek oranda olduğu görülmüştür. Aynı zamanda Feld1 pozitifliğinin astım kliniğinin şiddetini öngörmeye kullanılabileceği görülmüştür. Kedi alerjisi olan çocuklarda ailede alerjik hastalık varlığı ile Feld1 pozitifliğinin yüksek oranda olması astım kliniği için risk faktörü olarak sayılabilir. Solunum yollarındaki inflamasyonun moleküler kedi alerjenleri ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Kedi alerjisi, Feld1, Exhaled Breath Condansate, astım, alerjik rinit.

VIII.ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF COMPONENT RESOLVED DIAGNOSIS WITH AIRWAY INFLAMMATORY IN CHILDREN WITH CAT ALLERGY

INTRODUCTION: Cat allergy is a very common and increasing frequency in the world. Sensitivity to cat allergens is an important factor in the development of asthma and allergic rhinitis. Molecular cat allergens (Feld1 to Feld8) can be measured by the component resolved diagnosis and Feld1 is indicated as the major cat allergen. Antibody levels against Feld1 are increased, especially in asthma patients. The most important cytokines, which are among the main markers of allergic inflammation in the respiratory tract, are IL-4, IL-5 and IL-13. These can be measured in exhaled breath condensate. In this study, we aimed to examine the relationship between molecular cat allergen and allergic inflammation in the respiratory tract of children with cat allergy.

MATERIAL/METHODS: Patients between the ages of 4-17, who were found to have only cat allergen sensitivity by skin prick test, between June 2020 and June 2022 in Manisa Celal Bayar University Hospital Pediatric Allergy Immunology Polyclinic and Pediatric Chest Diseases Polyclinic were included in the study. The data were recorded at the time of application. Scoring using the GINA guideline and TNSS scores of the patients according to their admission diagnosis were recorded. On the same day, blood sample and EBC sampling were taken to evaluate Feld1 antibody, IL-4, IL-5, IL-13 levels. Jamovi 2.3.21 was used for statistical data analysis.

RESULTS: Of the 80 patients included in the study, 40 (50%) were boys and 40 (50%) were girls. The mean age of the patients was 12.1 ± 2.78 years, and the age of inclusion in the study was 11.2 ± 2.64 years. Antibody positivity against Feld1 was observed in 73.8% of the patients. The fact that 52.5% had asthma at presentation showed that Feld1 was directly proportional to asthma. Feld1 positivity was found to be higher with 62.7% in those with a family history of allergic disease. It was determined that having a cat in the house was directly proportional to Feld1 exposure and asthma. Cat

contacts outside the home were found to be directly related to Feld1 positivity ($p<0.05$). Asthma severity and Feld1 positivity rate were found to be directly proportional. ($p<0.05$). It was observed that inflammation in the respiratory tract and Feld1 positivity were not associated.

CONCLUSION: In our study, it was observed that the positivity of Feld1 antibody was high in children with cat allergy. At the same time, it has been seen that Feld1 positivity can be used to predict the severity of the asthma clinic. The presence of an allergic disease in the family and the high rate of Feld1 positivity in children with cat allergy can be considered as risk factors for the clinic of asthma. Inflammation in the airways was not found to be associated with molecular cat allergens.

KEY WORDS: Cat allergy, Feld 1, Exhaled Breath Condensate, asthma, allergic rhinitis.

IX. EKLER

EK 1.

KEDİ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARDA BİLEŞENE DAYALI TANI YÖNTEMİNİN HAVA YOLU İNFLAMASYONU İLE İLİŞKİSİ HASTA FORMU

Ad soyad : Araştırmaya dahil edilme tarihi:
Doğum tarihi : Telefon:
Cinsiyet :
Başvuru tanısı : 1. Astım 2. AR 3. Atopik Dermatit 4. Ürtiker 5. Anafilaksi

Ailede alerjik hastalık öyküsü: 1. Yok 2. Var (Var ise belirtiniz.....)

Yakınmaların başlangıç yaşı:

Ev içi ortamda temasta olunan hayvan: 1. Yok 2. Var (Var ise belirtiniz.....)

Ev dışı ortamda temasta olunan hayvan: 1. Yok 2. Var (Var ise belirtiniz.....)

Hayvan teması ile yakınmaların başlangıcı arasındaki ilişki

1. Yakınmalar hayvan temasından önce vardı

2. Yakınmalar hayvan teması başladıktan sonra başladı (hayvan teması ve yakınma başlangıcı arasındaki zamanı belirtiniz.....)

Daha önce hayvan teması ile fark edilen yakınma: 1. Yok 2. Var (Var ise belirtiniz.....)

Pediatric astım skoru (GINA)

Solunum sayısı	1 puan	2 puan	3 puan
4-5 yaş	<30	31-35	>36
6-12 yaş	<26	27-30	>31
12 yaş üstü	<23	24-27	>28
Spo2	95<	90-95	90>
Dinleme Bulgusu	Ekspiryum sonunda hışıltı	Ekspiryum boyunca hışıltı	Inspiryum+ekspiryum boyunca hışıltı
Retraksiyon	Yok veya interkostal	Interkostal ve suprasternal	Supraklavikular, interkostal, suprasternal
Dispne	Sadece yürürken, Cümleler kurabilir, Rahatlıkla yatar	Konuşurken, Kısa cümleler, Oturabilir	Dinlenirken , Tek kelime, Öne eğilerek oturur
Nabız	90p>	90-95p	95p<

ARK Skoru (TNSS)

			Semptom Şiddeti			
			0	1	2	3
	Burun	Tıkanıklık				
		Akıntı				

Gündüz		Kaşıntı				
		Hapşırma				
	Göz	Kızarıklık				
		Kaşıntı				
		Sulanma				
		Şişlik				
Gece	Burun	Burun tıkanıklığı şiddeti				
		Uykuya dalmakta zorluk				
		Gece uyanma				

Component Resolved Diagnosis (ALEX IGE-300 Alerjen Taraması)	
	Feld1
HASTA	

Exhaled Breath Condensate			
	Parametreler		
	IL-4	IL-5	IL-13
HASTA			

X. KAYNAKLAR

1. Curin, M., & Hilger, C. (2017). Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergologie Select*, 1(2), 214-221. <https://doi.org/10.5414/ALX01842E>
2. Popescu, F.-D., Ganea, C. S., Panaitescu, C., & Vieru, M. (2021). Molecular diagnosis in cat allergy. *World Journal of Methodology*, 11(3), 46-60. <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i3.46>
3. Konradsen, J. R., Fujisawa, T., van Hage, M., Hedlin, G., Hilger, C., Kleine-Tebbe, J., ... Platts-Mills, T. A. E. (2015). Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), 616-625. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.026>
4. Carmona-Gil, A. M., Sánchez, J., & Maldonado-Estrada, J. (2019). Evaluation of Skin Prick-Test Reactions for Allergic Sensitization in Dogs With Clinical Symptoms Compatible With Atopic Dermatitis. A Pilot Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 448. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00448>
5. Bonnet, B., Messaoudi, K., Jacomet, F., Michaud, E., Fauquert, J. L., Caillaud, D., & Evrard, B. (2018). An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0239-8>
6. Schoos, A.-M. M., Nwaru, B. I., & Borres, M. P. (2021). Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(4), 1164-1173. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.640>
7. Callery, E. L., Keymer, C., Barnes, N. A., & Rowbottom, A. W. (2020). Component-resolved diagnostics in the clinical and laboratory investigation of allergy. *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(1), 26-35. <https://doi.org/10.1177/0004563219877434>

8. Thomas, P. s., Lowe, A. j., Samarasinghe, P., Lodge, C. j., Huang, Y., Abramson, M. j., ... Jaffe, A. (2013). Exhaled breath condensate in pediatric asthma: Promising new advance or pouring cold water on a lot of hot air? A systematic review. *Pediatric Pulmonology*, 48(5), 419-442. <https://doi.org/10.1002/ppul.22776>
9. Holgate, S. T. (2008). Pathogenesis of Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(6), 872-897. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x>
10. Yamanishi, Y., Miyake, K., Iki, M., Tsutsui, H., & Karasuyama, H. (2017). Recent advances in understanding basophil-mediated Th2 immune responses. *Immunological Reviews*, 278(1), 237-245. <https://doi.org/10.1111/imr.12548>
11. Nur Husna, S. M., Md Shukri, N., Mohd Ashari, N. S., & Wong, K. K. (2022). IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ*, 10, e13444. <https://doi.org/10.7717/peerj.13444>
12. Carraro, S., & Baraldi, E. (2008). Exhaled breath condensate in children: present knowledge and future prospects. *Journal of Breath Research*, 2(3), 037003. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/2/3/037003>
13. Połomska, J., Bar, K., & Sozańska, B. (2021). Exhaled Breath Condensate—A Non-Invasive Approach for Diagnostic Methods in Asthma. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2697. <https://doi.org/10.3390/jcm10122697>
14. Kubo, T., Morita, H., Sugita, K., & Akdis, C. A. (2017). Chapter 1 - Introduction to Mechanisms of Allergic Diseases. İçinde R. E. O'Hehir, S. T. Holgate, & A. Sheikh (Ed.), *Middleton's Allergy Essentials* (ss. 1-27). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37579-5.00001-5>
15. Dávila, I., Domínguez-Ortega, J., Navarro-Pulido, A., Alonso, A., Antolín-Amerigo, D., González-Mancebo, E., ... Torrecillas, M. (2018). Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*, 73(6), 1206-1222. <https://doi.org/10.1111/all.13391>

16. Bateman, E. D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., ... Zar, H. J. (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European Respiratory Journal*, 31(1), 143-178. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138707>
17. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., & Program, G. I. for A. (GINA). (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*, 59(5), 469-478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
18. Asher, M. I., Stewart, A. W., Wong, G., Strachan, D. P., García-Marcos, L., & Anderson, H. R. (2012). Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergologia et Immunopathologia*, 40(5), 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2011.11.004>
19. Almqvist, C., Worm, M., Leynaert, B., & WP 2.5 'Gender', for the working group of G. (2008). Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*, 63(1), 47-57. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x>
20. Toskala, E., & Kennedy, D. W. (2015). Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(S1), S11-S16. <https://doi.org/10.1002/alr.21557>
21. Nimmagadda, S. R., & Evans, R. (1999). Allergy: etiology and epidemiology. *Pediatrics in Review*, 20(4), 111-115; quiz 116. <https://doi.org/10.1542/pir.20-4-110>
22. Duffy, D. L., Martin, N. G., Battistutta, D., Hopper, J. L., & Mathews, J. D. (1990). Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *The American Review of Respiratory Disease*, 142(6 Pt 1), 1351-1358. https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1351

23. Mims, J. W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(S1), S2-S6. <https://doi.org/10.1002/alr.21609>
24. Ho, S.-M. (2010). Environmental epigenetics of asthma: an update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 453-465. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.030>
25. Weiss, S. T. (2005). Obesity: insight into the origins of asthma. *Nature Immunology*, 6(6), 537-539. <https://doi.org/10.1038/ni0605-537>
26. Rasmussen, F., & Hancox, R. J. (2014). Mechanisms of obesity in asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000024>
27. Yildiz, F., Mungan, D., Gemicioglu, B., Yorgancioglu, A., Dursun, B., Oner Erkekol, F., ... Kalyoncu, A. F. (2017). Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *The Clinical Respiratory Journal*, 11(2), 210-223. <https://doi.org/10.1111/crj.12326>
28. Paoletti, G., Melone, G., Ferri, S., Puggioni, F., Baiardini, I., Racca, F., ... Malipiero, G. (2021). Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 21(1), 52. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000705>
29. McCallister, J. W., Parsons, J. P., & Mastronarde, J. G. (2011). The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 5(2), 143-150. <https://doi.org/10.1177/1753465810384606>
30. Wahn, U., Lau, S., Bergmann, R., Kulig, M., Forster, J., Bergmann, K., ... Guggenmoos-Holzmann, I. (1997). Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(6 Pt 1), 763-769. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)80009-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)80009-7)

31. Jaakkola, M. S., Ieromnimon, A., & Jaakkola, J. J. K. (2006). Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(3), 642-648. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.003>
32. Weiss, K. B., Gergen, P. J., & Wagener, D. K. (1993). Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Annual Review of Public Health*, 14, 491-513. <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.14.050193.002423>
33. Weitzman, M., Gortmaker, S., Walker, D. K., & Sobol, A. (1990). Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics*, 85(4), 505-511.
34. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: A review...: Ingenta Connect. (t.y.). Geliş tarihi 17 Mart 2023, gönderen <https://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/2014/00000035/00000006/art00005;jsessionid=7rk0per2ud6du.x-ic-live-02>
35. D'Amato, G., Liccardi, G., D'Amato, M., & Holgate, S. (2005). Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(9), 1113-1124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02328.x>
36. Gasana, J., Dillikar, D., Mendy, A., Forno, E., & Ramos Vieira, E. (2012). Motor vehicle air pollution and asthma in children: A meta-analysis. *Environmental Research*, 117, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.05.001>
37. Sigurs, N., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., & Kjellman, B. (2000). Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(5), 1501-1507. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9906076>
38. Alper, Z., Sapan, N., Ercan, I., Canitez, Y., & Bilgel, N. (2006). Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *American Journal of Rhinology*, 20(1), 53-63.

39. Bousquet, J., Jeffery, P. K., Busse, W. W., Johnson, M., & Vignola, A. M. (2000). Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(5), 1720-1745. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9903102>
40. Wang, L., McParland, B. E., & Paré, P. D. (2003). The Functional Consequences of Structural Changes in the Airways: Implications for Airway Hyperresponsiveness in Asthma. *Chest*, 123(3, Supplement), 356S-362S. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)35205-3](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)35205-3)
41. Robinson, D. S. (2004). The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(1), 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.034>
42. Kay, A. B., Phipps, S., & Robinson, D. S. (2004). A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends in Immunology*, 25(9), 477-482. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.07.006>
43. CD4+ Invariant T-Cell–Receptor+ Natural Killer T Cells in Bronchial Asthma | NEJM. (t.y.). Geliş tarihi 20 Mart 2023, gönderen https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa053614?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
44. Kuipers, H., & Lambrecht, B. N. (2004). The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Current Opinion in Immunology*, 16(6), 702-708. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2004.09.010>
45. Peters-Golden, M. (2004). The Alveolar Macrophage. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 31(1), 3-7. <https://doi.org/10.1165/rcmb.f279>
46. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases - Groneberg - 2004 - Allergy - Wiley Online Library. (t.y.). Geliş tarihi 20 Mart 2023, gönderen <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x?sid=nlm%3Apubmed>

47. A new look at the pathogenesis of asthma - PMC. (t.y.). Geliş tarihi 21 Mart 2023, gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805922/>
48. James, A. (2005). Airway remodeling in asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(1), 1-6. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000146779.26339.d8>
49. Gaillard, E. A., Kuehni, C. E., Turner, S., Goutaki, M., Holden, K. A., Jong, C. C. M. de, ... Moeller, A. (2021). European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *European Respiratory Journal*, 58(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.04173-2020>
50. Soyer, D. Ö. (t.y.). 2020 ULUSAL ASTIM REHBERİ GÜNCELLEME YÜRÜTME KURULU.
51. Marchant, J. M., Masters, I. B., Taylor, S. M., Cox, N. C., Seymour, G. J., & Chang, A. B. (2006). Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*, 129(5), 1132-1141. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>
52. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007 (EPR-3) | NHLBI, NIH. (t.y.). Geliş tarihi 22 Mart 2023, gönderen <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma>
53. Tucson children's respiratory study: 1980 to present - ScienceDirect. (t.y.). Geliş tarihi 24 Mart 2023, gönderen <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674902914818?via%3Dihub>
54. Ulubay, G., Dilektaşlı, A. G., Börekçi, Ş., Yıldız, Ö., Kıyan, E., Gemicioğlu, B., & Saryal, S. (2019). Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turkish Thoracic Journal*, 20(1), 69-89. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.180175>

55. Kalyoncu, A. F., Çöplü, L., Selçuk, Z. T., Emri, A. S., Kolaçan, B., Kocabaş, A., ... Bariş, Y. I. (1995). Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy*, 50(5), 451-455. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb01177.x>
56. Induced Sputum Cell Profile in Mild to Severe Stable Asthmatics and Healthy Adults. (t.y.). Geliş tarihi 24 Mart 2023, gönderen <http://www.turkthoracj.org/en/induced-sputum-cell-profile-in-mild-to-severe-stable-asthmatics-and-healthy-adults-131876>
57. Lommatzsch, M., & Virchow, C. J. (2014). Severe Asthma: Definition, Diagnosis and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(50), 847. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0847>
58. Severe asthma in children: Evaluation and management - PubMed. (t.y.). Geliş tarihi 28 Mart 2023, gönderen <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648539/>
59. Griffiths, B., & Ducharme, F. M. (2013). Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD000060. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000060.pub2>
60. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma | NEJM. (t.y.). Geliş tarihi 28 Mart 2023, gönderen https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200008033430504?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
61. Asthma Therapy with Agents Preventing Leukotriene Synthesis or Action - Drazen - 1999 - Proceedings of the Association of American Physicians - Wiley Online Library. (t.y.). Geliş tarihi 28 Mart 2023, gönderen <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1525-1381.1999.t01-1-99242.x?sid=nlm%3Apubmed>
62. Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A. A., Denburg, J., Fokkens, W. J., Togias, A., ... Williams, D. (2008). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

(ARIA) 2008*. *Allergy*, 63(s86), 8-160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>

63. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. (1994). *Allergy*, 49(19 Suppl), 1-34.

64. Van Cauwenberge, P., Bachert, C., Passalacqua, G., Bousquet, J., Canonica, G. W., Durham, S. R., ... Wang, D.-Y. (2000). Consensus statement * on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*, 55(2), 116-134. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>

65. Sheffield, P. E., Weinberger, K. R., & Kinney, P. L. (2011). Climate change, aeroallergens, and pediatric allergic disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 78(1), 78-84. <https://doi.org/10.1002/msj.20232>

66. Object, object. (t.y.). The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. Geliş tarihi gönderen https://core.ac.uk/reader/53300064?utm_source=linkout

67. Extent and Burden of Allergic Diseases in Elementary Schoolchildren: A National Multicenter Study. Issue 4, Vol 20, 2010. JIACI - Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. (t.y.). Geliş tarihi 05 Nisan 2023, gönderen <http://www.jiaci.org/issues/vol20issue4/vol20issue04-2.htm>

68. Barnes, K. C., & Marsh, D. G. (1998). The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunology Today*, 19(7), 325-332. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(97\)01241-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(97)01241-3)

69. Carrer, P., Maroni, M., Alcini, D., & Cavallo, D. (2001). Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects. *Science of The Total Environment*, 270(1), 33-42. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00791-9](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00791-9)

70. Keleş, N., Ilicali, C., & Değer, K. (1999). The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology*, 13(3), 185-190. <https://doi.org/10.2500/105065899781389731>
71. Bochner, B. S., & Schleimer, R. P. (2001). Mast cells, basophils, and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment. *Immunological Reviews*, 179(1), 5-15. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2001.790101.x>
72. Scadding, G. K. (2015). Optimal management of allergic rhinitis. *Archives of Disease in Childhood*, 100(6), 576-582. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306300>
73. Wallace, D. V., Dykewicz, M. S., Bernstein, D. I., Blessing-Moore, J., Cox, L., Khan, D. A., ... Tilles, S. A. (2008). The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(2), S1-S84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.003>
74. Systemic reactions from skin testing: literature review. Issue 2, Vol 16, 2006. JIACI - Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. (t.y.). Geliş tarihi 07 Nisan 2023, gönderen <http://www.jiaci.org/issues/vol16issue02/vol16issue02-1.htm>
75. Uygunsoy, M., & Mevsim, V. (2020). Diagnostic Tests in The Management of Allergic Diseases in Primary Care. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 14(1), 141-146. <https://doi.org/10.21763/tjfmmpc.693160>
76. Ahlstedt, S., & Murray, C. S. (2006). In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Primary Care Respiratory Journal: Journal of the General Practice Airways Group*, 15(4), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.05.004>
77. Baiardini, I., Braido, F., Tarantini, F., Porcu, A., Bonini, S., Bousquet, P.-J., ... Canonica, G. W. (2008). ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN Review. *Allergy*, 63(6), 660-669. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01649.x>

78. Çobanoğlu, B., Toskala, E., Ural, A., & Cingi, C. (2013). Role of Leukotriene Antagonists and Antihistamines in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(2), 203-208. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0341-4>
79. Niggemann, B., Jacobsen, L., Dreborg, S., Ferdousi, H. A., Halken, S., Høst, A., ... Group, T. P. I. (2006). Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*, 61(7), 855-859. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x>
80. Dodig, S., & Čepelak, I. (2018). The potential of component-resolved diagnosis in laboratory diagnostics of allergy. *Biochemia Medica*, 28(2), 020501. <https://doi.org/10.11613/BM.2018.020501>
81. Kleine-Tebbe, J., & Jakob, T. (2015). Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine. *Allergo Journal International*, 24, 185-197. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0067-z>
82. Martínez-Aranguren, R., Lizaso, M. T., Goikoetxea, M. J., García, B. E., Cabrera-Freitag, P., Trellez, O., & Sanz, M. L. (2014). Is the Determination of Specific IgE against Components Using ISAC 112 a Reproducible Technique? *PLoS ONE*, 9(2), e88394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088394>
83. Wolthers, O. D. (2012). Component-Resolved Diagnosis in Pediatrics. *ISRN Pediatrics*, 2012, 806920. <https://doi.org/10.5402/2012/806920>
84. Grönlund, H., Saarne, T., Gafvelin, G., & Hage, M. van. (2010). The Major Cat Allergen, Fel d 1, in Diagnosis and Therapy. *International Archives of Allergy and Immunology*, 151(4), 265-274. <https://doi.org/10.1159/000250435>
85. Kleine-Tebbe, J., Kleine-Tebbe, A., Jeep, S., Schou, C., Løwenstein, H., & Kunkel, G. (1993). Role of the major allergen (Fel d I) in patients sensitized to cat allergens. *International Archives of Allergy and Immunology*, 100(3), 256-262. <https://doi.org/10.1159/000236421>

86. Jalil-Colome, J., Andrade, A. D. de, Birnbaum, J., Casanovab, D., Mège, J.-L., Lanteaume, A., ... Vervloet, D. (1996). Sex difference in Fel d 1 allergen production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 98(1), 165-168. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70238-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70238-5)

87. Higher immunoglobulin E antibody levels to recombinant Fel d 1 in cat-allergic children with asthma compared with rhinoconjunctivitis - Grönlund - 2008 - *Clinical & Experimental Allergy* - Wiley Online Library. (t.y.).
 Geliş tarihi 11 Nisan 2023, gönderen
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2008.03003.x>

88. Molecular Diagnostics in Allergy to Mammals | SpringerLink. (t.y.).
 Geliş tarihi 11 Nisan 2023, gönderen
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-42499-6_19

89. Vachová, M., Panzner, P., Vlas, T., & Vítovcová, P. (2020). Analysis of Sensitization Profiles in Central European Allergy Patients Focused on Animal Allergen Molecules. *International Archives of Allergy and Immunology*, 181(4), 278-284. <https://doi.org/10.1159/000505518>

90. Kelly, S. M., Karsh, J., Marcelo, J., Boeckh, D., Stepner, N., Santone, B., ... Yang, W. H. (2018). Fel d 1 and Fel d 4 levels in cat fur, saliva, and urine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(6), 1990-1992.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.033>

91. Uriarte, S. A., & Sastre, J. (2016). Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*, 71(7), 1066-1068. <https://doi.org/10.1111/all.12917>

92. Two Newly Identified Cat Allergens: The von Ebner Gland Protein Fel d 7 and the Latherin-Like Protein Fel d 8 - Abstract - *International Archives of Allergy and Immunology* 2011, Vol. 156, No. 2 - Karger Publishers. (t.y.).
 Geliş tarihi 12 Nisan 2023, gönderen
<https://www.karger.com/Article/Abstract/322879>

93. Ree, R. van, Leeuwen, W. A. van, Bulder, I., Bond, J., & Aalberse, R. C. (1999). Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro

diagnostics for cat allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(6), 1223-1230. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70017-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70017-5)

94. Asarnoj, A., Hamsten, C., Wadén, K., Lupinek, C., Andersson, N., Kull, I., ... van Hage, M. (2016). Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(3), 813-821.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.052>

95. Ansotegui, I. J., Melioli, G., Canonica, G. W., Gómez, R. M., Jensen-Jarolim, E., Ebisawa, M., ... Yáñez, A. (2020). A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organization Journal*, 13(2), 100091. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>

96. Horváth, I., Hunt, J., & Barnes, P. J. (2005). Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *European Respiratory Journal*, 26(3), 523-548. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00029705>

97. Horváth, I., Barnes, P. J., Loukides, S., Sterk, P. J., Högman, M., Olin, A.-C., ... Vink, T. J. (2017). A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *European Respiratory Journal*, 49(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00965-2016>

98. Rosias, P. P. R., Dompeling, E., Hendriks, H. J. E., Heijmans, J. W. C. M., Donckerwolcke, R. A. M. G., & Jöbsis, Q. (2004). Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 15(1), 4-19. <https://doi.org/10.1046/j.0905-6157.2003.00091.x>

99. Jackson, A. S., Sandrini, A., Campbell, C., Chow, S., Thomas, P. S., & Yates, D. H. (2007). Comparison of Biomarkers in Exhaled Breath Condensate and Bronchoalveolar Lavage. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(3), 222-227. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-107OC>

100. Carraro, S., Giordano, G., Piacentini, G., Kantar, A., Moser, S., Cesca, L., ... Baraldi, E. (2013). Asymmetric dimethylarginine in exhaled breath condensate and serum of children with asthma. *Chest*, 144(2), 405-410. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2379>
101. Dent, A. G., Sutedja, T. G., & Zimmerman, P. V. (2013). Exhaled breath analysis for lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 5(Suppl 5), S540-S550. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.44>
102. Aydin, S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72, 4-15. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.012>
103. Konstantinidi, E. M., Lappas, A. S., Tzortzi, A. S., & Behrakis, P. K. (2015). Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *The Scientific World Journal*, 2015, e435160. <https://doi.org/10.1155/2015/435160>
104. Robroeks, C. M. H. H. T., Van De Kant, K. D. G., Jöbsis, Q., Hendriks, H. J. E., Van Gent, R., Wouters, E. F. M., ... Dompeling, E. (2007). Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 37(9), 1303-1311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02788.x>
105. Robroeks, C. M. H. H. T., Rijkers, G. T., Jöbsis, Q., Hendriks, H. J. E., Damoiseaux, J. G. M. C., Zimmermann, L. J. I., ... Dompeling, E. (2010). Increased cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in exhaled breath condensate of asthmatic children. *Clinical & Experimental Allergy*, 40(1), 77-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03397.x>
106. Carpagnano, G. E., Foschino Barbaro, M. P., Resta, O., Gramiccioni, E., Valerio, N. V., Bracciale, P., & Valerio, G. (2005). Exhaled markers in the monitoring of airways inflammation and its response to steroid's treatment in mild persistent asthma. *European Journal of Pharmacology*, 519(1), 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.06.034>

107. Steinke, J. W., & Borish, L. (2001). Th2 cytokines and asthma — Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respiratory Research*, 2(2), 66-70. <https://doi.org/10.1186/rr40>
108. Hsieh, C. S., Heimberger, A. B., Gold, J. S., O'Garra, A., & Murphy, K. M. (1992). Differential regulation of T helper phenotype development by interleukins 4 and 10 in an alpha beta T-cell-receptor transgenic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(13), 6065-6069. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.6065>
109. Druilhe, A., & Pretolani, M. (1998). [Eosinophilia and interleukin-5: role in pulmonary atopic processes]. *Medecine Tropicale: Revue Du Corps De Sante Coloniale*, 58(4 Suppl), 437-443.
110. Turkeli, A., Yilmaz, O., Taneli, F., Horasan, G. D., Kanik, E. T., Kizilkaya, M., ... Yuksel, H. (2015). IL-5, IL-8 and MMP -9 levels in exhaled breath condensate of atopic and nonatopic asthmatic children. *Respiratory Medicine*, 109(6), 680-688. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.04.004>
111. Wills-Karp, M. (2000). The gene encoding interleukin-13: a susceptibility locus for asthma and related traits. *Respiratory Research*, 1(1), 19-23. <https://doi.org/10.1186/rr7>
112. Makieieva, N., Malakhova, V., Vasylichenko, Y., & Tsymbal, V. (2020). Are level of IL-13 and IL-4 predictive for formation of chronic inflammation in children with asthma? *Advances in Respiratory Medicine*, 88(4), 320-326. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0108>
113. Ekshale Edilen Nefes Kondensi - ClinicalKey. (t.y.). Geliş tarihi 18 Nisan 2023, gönderen <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889856118300560?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0889856118300560%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

114. Polk, S., Sunyer, J., Muñoz-Ortiz, L., Barnes, M., Torrent, M., Figueroa, C., ... Cullinan, P. (2004). A Prospective Study of Fel d1 and Der p1 Exposure in Infancy and Childhood Wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(3), 273-278. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1348OC>
115. Riccio, A. M., De Ferrari, L., Chiappori, A., Ledda, S., Passalacqua, G., Melioli, G., & Canonica, G. W. (2016). Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(11), 1705-1714. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0007>
116. Ohman, J. L., Lowell, F. C., & Bloch, K. J. (1974). Allergens of mammalian origin. III. Properties of a major feline allergen. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 113(6), 1668-1677.
117. Anderson, M. C., & Baer, H. (1981). Allergenically active components of cat allergen extracts. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 127(3), 972-975.
118. Løwenstein, H., Lind, P., & Weeke, B. (1985). Identification and clinical significance of allergenic molecules of cat origin. Part of the DAS 76 Study. *Allergy*, 40(6), 430-441. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1985.tb02682.x>
119. Lieutier-Colas, F., Purohit, A., Meyer, P., Fabries, J.-F., Kopferschmitt, M.-C., Dessanges, J.-F., ... de Blay, F. (2003). Bronchial challenge tests in patients with asthma sensitized to cats: the importance of large particles in the immediate response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(8), 1077-1082. <https://doi.org/10.1164/rccm.2204037>
120. Gabet, S., Just, J., Couderc, R., Seta, N., & Momas, I. (2016). Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219(8), 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.001>
121. Konradsen, J. R., Nordlund, B., Onell, A., Borres, M. P., Grönlund, H., & Hedlin, G. (2014). Severe childhood asthma and allergy to furry animals:

Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(2), 187-192. <https://doi.org/10.1111/pai.12198>

122. Araujo, L. M. L., Rosario, N. A., & Mari, A. (2016). Molecular-based diagnosis of respiratory allergic diseases in children from Curitiba, a city in Southern Brazil. *Allergologia Et Immunopathologia*, 44(1), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.03.001>

123. Lødrup Carlsen, K. C., Roll, S., Carlsen, K.-H., Mowinckel, P., Wijga, A. H., Brunekreef, B., ... GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. (2012). Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PloS One*, 7(8), e43214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043214>

124. Platts-Mills, T. A. E. (2002). Paradoxical effect of domestic animals on asthma and allergic sensitization. *JAMA*, 288(8), 1012-1014. <https://doi.org/10.1001/jama.288.8.1012>

125. Lau, S., Illi, S., Platts-Mills, T. a. E., Riposo, D., Nickel, R., Grüber, C., ... Multicentre Allergy Study Group. (2005). Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy*, 60(6), 766-773. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00781.x>

126. Hesselmar, B., Aberg, N., Aberg, B., Eriksson, B., & Björkstén, B. (1999). Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29(5), 611-617. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00534.x>

127. Dharmage, S. C., Lodge, C. L., Matheson, M. C., Campbell, B., & Lowe, A. J. (2012). Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases. *Current allergy and asthma reports*, 12(5), 413-423. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0288-x>

128. Munir, A. K., Einarsson, R., Schou, C., & Dreborg, S. K. (1993). Allergens in school dust. I. The amount of the major cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 91(5), 1067-1074. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90221-z](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90221-z)
129. Justino, C. M., Segundo, G. R. S., Pereira, F. L., Silva, D. A. O., Sopelete, M. C., Sung, S.-S. J., & Taketomi, E. A. (2005). Mite and pet allergen exposure in Brazilian private cars. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 94(6), 658.
130. Enberg, R. N., Shamie, S. M., McCullough, J., & Ownby, D. R. (1993). Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings: probable dispersal from human clothing. *Annals of Allergy*, 70(6), 471-474.
131. Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Brusselle, G. G., Buhl, R., ... Boulet, L.-P. (2022). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *The European Respiratory Journal*, 59(1), 2102730. <https://doi.org/10.1183/13993003.02730-2021>
132. Bjerg, A., Winberg, A., Berthold, M., Mattsson, L., Borres, M. P., & Rönmark, E. (2015). A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(6), 557-563. <https://doi.org/10.1111/pai.12422>
133. Perzanowski, M. S., Ronmark, E., James, H. R., Hedman, L., Schuyler, A. J., Bjerg, A., ... Platts-Mills, T. A. E. (2016). Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(6), 1582-1590. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.017>
134. Reininger, R., Swoboda, I., Bohle, B., Hauswirth, A. W., Valent, P., Rumpold, H., ... Spitzauer, S. (2003). Characterization of recombinant cat

albumin. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 33(12), 1695-1702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2003.01817.x>

135. Patsiris, S., Exarchos, T., & Vlamos, P. (2020). Exhaled Breath Condensate (EBC): Is It a Viable Source of Biomarkers for Lung Diseases? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1195, 13-18. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_2

136. Larché, M., Robinson, D. S., & Kay, A. B. (2003). The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(3), 450-463; quiz 464. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.169>

137. Chung, K. F. (2000). Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *The European Respiratory Journal*, 15(5), 961-968. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15e26.x>

138. Leff, A. R. (2001). Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annual Review of Medicine*, 52, 1-14. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.1>

139. Miller, A. L., & Lukacs, N. W. (2004). Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 24(4), 667-683, vii. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2004.06.004>

140. Turktas, H., Oguzulgen, K., Kokturk, N., Memis, L., & Erbas, D. (2003). Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 40(4), 425-430. <https://doi.org/10.1081/jas-120018715>

141. Ricciardolo, F. L. M., Sterk, P. J., Gaston, B., & Folkerts, G. (2004). Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiological Reviews*, 84(3), 731-765. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2003>

142. Karakoc, G. B., Yukselen, A., Yilmaz, M., Altintas, D. U., & Kendirli, S. G. (2012). Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 108(5), 300-304. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.02.019>
143. Shahid, S. K., Kharitonov, S. A., Wilson, N. M., Bush, A., & Barnes, P. J. (2002). Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9), 1290-1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.2108082>
144. Nur Husna, S. M., Tan, H.-T. T., Md Shukri, N., Mohd Ashari, N. S., & Wong, K. K. (2022). Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Frontiers in Medicine*, 9, 874114. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.874114>
145. Steelant, B., Seys, S. F., Van Gerven, L., Van Woensel, M., Farré, R., Wawrzyniak, P., ... Hellings, P. W. (2018). Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), 951-963.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.039>
146. Ghelli, F., Panizzolo, M., Garzaro, G., Squillacioti, G., Bellisario, V., Colombi, N., ... Bono, R. (2022). Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9820. <https://doi.org/10.3390/ijms23179820>
147. Vizmanos-Lamotte, G., Moreno-Galdó, A., Muñoz, X., Gómez-Ollés, S., Gartner, S., & Cruz, M. J. (2013). Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma. *Pediatric Pulmonology*, 48(11), 1062-1069. <https://doi.org/10.1002/ppul.22769>

148. Geng, B., Dilley, M., & Anterasian, C. (2021). Biologic Therapies for Allergic Rhinitis and Nasal Polyposis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 21(6), 36. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01013-y>
149. Masuyama, K., Till, S. J., Jacobson, M. R., Kamil, A., Cameron, L., Juliusson, S., ... Durham, S. R. (1998). Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4 Pt 1), 610-617. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70277-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70277-5)
150. Brightling, C. E., Saha, S., & Hollins, F. (2010). Interleukin-13: prospects for new treatments. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 40(1), 42-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03383.x>
151. Saha, S. K., Berry, M. A., Parker, D., Siddiqui, S., Morgan, A., May, R., ... Brightling, C. E. (2008). Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(3), 685-691. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.005>
152. Zagórska, W., Grzela, K., Kulus, M., Sobczyński, M., & Grzela, T. (2014). Nitric oxide, IL-6 and IL-13 are increased in the exhaled breath condensates of children with allergic rhinitis. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 103(4), e148-153. <https://doi.org/10.1111/apa.12547>