



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ALERJİK RİNİT TANILI ÇOCUKLARDA UYKU
KALİTESİNİN TEDAVİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ezgi Telli

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ALERJİK RİNİT TANILI ÇOCUKLARDA UYKU
KALİTESİNİN TEDAVİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ezgi Telli

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Yaşar Özkars

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin boyunca bizlere yol gösteren, engin tecrübelerini ve bilgi birikimlerini paylaşan, her zaman her konuda destek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Betül Sözeri'ye,

Uzmanlık tezimi yazma sürecimde akademik bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Yaşar Özkars'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca üstümde emeği olan, edindiğim bilgi ve tecrübelerde katkısı olan tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tez süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Uğur Altaş, eşi Uzm. Dr. Zeynep Altaş, Uzm. Dr. Alican Sarısaltık ve Ayşe Kara'ya

Asistanlığın tüm heyecanını paylaştığımız, aynı zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, tez çalışmamda destek olan Dr. Benan Topatan Eynel, Dr. Fatma Nur Alkan Altıok, Dr. Sercan Karakuzu, Dr. Halime Helin Yılmaz, Dr. Merve Halıcı Kanmaz, Dr. Yekbun Tiryaki, Dr. Atiye Göksu Asil, Dr. Efsane Hacıyeva, Dr. Vildan Kara ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgilerini, emeklerini, sabırlarını ve desteklerini esirgemeyen annem Şengül Telli, babam Mehmet Telli, ablam Gonca Gürbüz ve eşi Fuat Gürbüz ve biricik yeğenim Selim Gürbüz'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi Telli

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
GRAFİKLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ALERJİK RİNİT	3
2.1.1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Alerjik Rinit Risk Faktörleri	5
2.1.4. Alerjik Rinit Patofizyolojisi	7
2.1.5. Alerjik Rinit ve Genetik	9
2.1.6. Alerjik Rinit Endotipleri ve Fenotipleri	9
2.1.7. Alerjik Rinit Tanısı	12
2.1.8. Alerjik Olmayan Rinit Nedenleri	18
2.1.9. Alerjik Rinite Sıklıkla Eşlik Eden Hastalıklar (Korbid Durumlar)	21
2.1.10. Alerjik Rinit Tedavisi	26
2.1.11. Alerjik Rinit Hasta Takibinde Kullanılan Skorlar	32
2.2. UYKU VE UYKU BOZUKLUKLARI	33
2.2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi	33
2.2.2. Uykunun Evreleri	34
2.2.3. Uyku Bozukluklarının Tanımı ve Sıklığı	35
2.2.4. Uyku Bozukluklarının Sınıflaması	36
2.2.5. Uyku Bozukluklarının Tanısı	39
2.2.6. Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler	40
2.2.7. Uyku Bozukluklarında Tedavi	42

3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZGEÇMİŞ	80
9. EKLER	81



SİMGELER VE KISALTMALAR

AR	: Alerjik Rinit
ARIA	: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AH	: Adenoid Hipertrofi
AIT	: Alerjen İmmünoterapisi
AASM	: American Academy of Sleep Medicine
BAT	: Bazofillerin Aktivasyonu Testi
BDT	: Bileşene Dayalı Tanı
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DPT	: Deri Prick Testi
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyogram
EOG	: Elektrokülogram
EMA	: European Medicines Agency
EUS	: Epworth Uykululuk Skalası
FDA	: Food and Drugs Administration
GÖR	: Gastroözofageal Reflü
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
ILC	: Doğal Lenfoid Hücreleri
İNKs	: İntranazal Kortikosteroid
İNAH	: İntranazal Antihistaminik
ISAAC	: International Study of Allergy Asthma in Childhood (Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması)
IPB	: İpratropium Bromid
İDT	: İntradermal Testler
sIgE	: Spesifik IgE
KRS	: Kronik Rinosinüzit

LAR	: Lokal Alerjik Rinit
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
LFR	: Laringofaringeal Reflü
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MoAb	: Monoklonal Antikorlar
MS	: Medical Score (İlaç Skoru)
NAR	: Non-Alerjik Non-Enfeksiyöz Rinit
NARES	: Eozinofilik Non-Alerjik Rinit Sendromu
NSAID	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
NPT	: Nazal Provokasyon Testi
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
RAS	: Retiküler Aktive Edici Sistem
REM	: Rapid Eye Movement
RCSS	: Rhinoconjunctivitis Scoring System (Rinokonjonktivit Skorlama Sistemi)
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
PSG	: Polisomnografi
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
TNSS	: Total Nazal Semptom Skoru
tIgE	: Total IgE
VAS	: Visual Analog Scale (Görsel Analog Skala)
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VMR	: Vazomotor Rinit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR

Tablo 1: Rinitlerin sınıflandırılması	3
Tablo 2: Ülkemizde çocukluk döneminde alerjik rinit prevalansını gösteren bazı çalışmalar	6
Tablo 3: Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkisi	30
Tablo 4: Rinokonjonktivit skörlama sistemi	32
Tablo 5: Demografik özellikler	46
Tablo 6: Eozinofil ve IgE düzeyleri	47
Tablo 7: Nazal semptom skörları	49
Tablo 8: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi toplam ve alt ölçek puanları	50
Tablo 9: Bireysel ve tıbbi özellikler ile PUKİ toplam puanında azalma düzeyinin karşılaştırması	51
Tablo 10: Yaş, vücut kitle indeksi ve kilo ile PUKİ toplam puanında azalma düzeyinin karşılaştırması	53
Tablo 11: Tedavi seçenekleri ve PUKİ toplam skörlunda azalma düzeyleri	53
Tablo 12: Sadece intranazal kortikosteroid kullanan grupta PUKİ toplam ve alt ölçek puanları	54
Tablo 13: İntranazal kortikosteroid ve oral H1 antihistaminik kullanan grupta PUKİ toplam ve alt ölçek puanları	55
Tablo 14: İntranazal kortikosteroid, oral H1 antihistaminik ve LTRA kullanan grupta PUKİ toplam ve alt ölçek puanları	56

ŞEKİLLER

Şekil 1: Alerjik rinit patogenezi	9
Şekil 2: Alerjik rinit tanı algoritması	17
Şekil 3: Alerjik rinit tedavi algoritması	31



GRAFİKLER

Grafik 1: Olguların spesifik IgE ve deri prick testlerine göre alerjen duyarlılıkları	47
Grafik 2: Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yüzdeleri	48
Grafik 3: Tedavi öncesi ve sonrası PUKİ ölçeğine göre uyku kalitesi	50



ÖZET

ALERJİK RİNİT TANILI ÇOCUKLARDA UYKU KALİTESİNİN TEDAVİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Alerjik rinit (AR), burun mukozasının immunoglobulin E (IgE) aracılı reaksiyonu sonucunda oluşan nazal semptomların görüldüğü bir rinit tipidir. AR'nin prevalansı dünyada giderek artmaktadır. Çocukların yaşam kalitelerinin, uyku düzenlerinin, akademik ve sosyal başarılarının AR'ye bağlı olarak olumsuz yönde etkilendiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, AR'li hastalarda uyku kalitesini değerlendirmek ve tedavinin AR'li hastaların uyku kalitesi üzerindeki etkisini gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine Mart 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında başvuran, 8-18 yaş arası AR tanılı toplam 167 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif-kesitsel, anket çalışması olarak tasarlandı. Uyku bozukluğu tanısı ve AR dışında epilepsi, hipotiroidi, juvenil romatoid artrit, enurezis nokturna, inflamatuvar barsak hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi komorbid ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen olguların, AR tedavisinden önce ve tedaviden 1 ay sonraki uyku kaliteleri Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile hasta ve hasta yakınları ile yüz yüze birebir görüşülerek değerlendirildi. PUKİ skoru 21 puan üzerinden 5'in üstünde olan olgular 'kötü uyku kalitesine sahip' olarak yorumlandı. Ayrıca olguların, sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kilo gibi) ve AR tanısına yönelik laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)17 kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 167 olgunun 84'ü (%50,3) kız, 83'ü (%49,7) erkekti. Olguların medyan yaşı 11 yaş 10 ay olarak saptandı. Olguların dosyaları incelendiğinde, laboratuvar tetkiklerinden eozinofil medyan değeri %3,7, total IgE (tIgE) medyan değeri 153 IU/L olarak saptandı. Olguların 129'unda (%77,2) bir

veya birden çok alerjene karşı duyarlılık saptandı. En sık alerjen duyarlılığı 110 olgu (%65,9) ile ev tozu akarlarına karşı saptandı. Çalışmadaki tüm olgulara intranazal kortikosteroid (İNKS) tedavisi başlandığı saptandı. Bazı olgulara İNKS tedavisine ek olarak, oral/intranazal H1 antihistaminik ve/veya lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) tedavilerinin başlandığı saptandı. Olguların tedavi sonrası toplam nazal semptom skorlarında (TNSS) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak azalma saptandı. PUKİ ölçeğine göre, AR tedavisi başlamadan önce 139 olgunun (%83,2) uyku kalitesi kötü iken 1 aylık AR tedavisinden sonra sadece 9 olgunun (%5,4) uyku kalitesinin kötü olduğu saptandı. Olguların, AR tedavisi ile PUKİ skorlarındaki azalma; uyku kalitelerindeki iyileşmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ayrıca çalışmada, AR tedavisi sonrasında görülen semptom şiddetindeki azalma ile uyku kalitesindeki iyileşme arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: AR, çocuklarda uyku bozukluğuna neden olmaktadır. AR hastalarında görülen bu uyku bozuklukları tedavi ile iyileştiği görülmektedir. Bu yüzden klinisyenler, polikliniklere AR şüphesi veya tanısı ile gelen hastaların uyku kalitesini de hem tedavi öncesi hem sonrası değerlendirmelidir. Tedavi ile uyku bozukluklarının düzelmediği hastalar, Kulak Burun Boğaz ve çocuk psikiyatrisi branşlarına yönlendirilmelidirler.

Anahtar kelimeler: Alerjik rinit, uyku, PUKİ, İntranazal kortikosteroid

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP QUALITY AND TREATMENT IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

Objective: Allergic rhinitis (AR) refers to a form of rhinitis characterised by nasal symptoms that arise due to an immune response mediated by immunoglobulin E (IgE) within the nasal mucosa. The prevalence of (AR) is on the rise worldwide. Studies have indicated that children with AR, experience detrimental effects on their quality of life, sleep patterns, and academic and social success. The objective of this study is to evaluate the sleep quality among patients diagnosed with allergic rhinitis (AR) and to examine the impact of medication on their sleep quality.

Materials and Methods: The study comprised 167 patients, aged 8-18 years, who were diagnosed with allergic rhinitis and admitted to the Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic of Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital from March 2023 to July 2023. The research was conducted in the form of a prospective cross-sectional survey study. Patients with concomitant conditions and a diagnosis of a sleep problem were excluded from the study. Prior to starting treatment for allergic rhinitis and one month later, the patients' sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). A PSQI score of more than 5 out of 21 was considered to be indicative of poor quality sleep. The study also included the sociodemographic variables (such as age, sex, weight, etc.) and laboratory findings for the purpose of diagnosing AR. The statistical analysis was conducted using IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.

Results: The study comprised a total of 167 patients, with 84 (50,3%) being female and 83 (49,7%) being male. The patients' median age was 11 years and 10 months. The median values for eosinophil levels and total immunoglobulin E (IgE) were determined to be 3,7% and 153 IU/L, respectively. A total of 129 patients

(77,2%) exhibited signs of sensitivity to one or more allergens. House dust mite accounted for the highest prevalence of allergen sensitivity, with 110 cases (65,9%). All patients included in the study received treatment with intranasal corticosteroids (ICS). In certain cohorts of patients, the administration of oral or intranasal H1 antihistamine and/or leukotriene receptor antagonist (LTRAs) treatments were commenced alongside INKS treatment. In comparison to the pre-treatment period, the patients' total nasal symptom scores (TNSS) significantly decreased following the treatment. Based on the findings of the (PSQI), it was observed that before to the initiation of AR treatment, a total of 139 patients (83,2%) exhibited poor sleep quality, whereas only 9 patients (5,4%) continued to have poor sleep quality after one month of AR treatment. The study revealed a strong statistically significant relationship between the AR treatment and the reduction in PSQI score, as well as the enhancement of sleep quality. Furthermore, a notable correlation has been noted between a decrease in symptom severity and an improvement in sleep quality following treatment for AR.

Conclusion: AR has been found to be associated with sleep disturbances in pediatric patients. Treatment has been found to improve sleep disturbances observed in persons diagnosed with AR. Hence, it is essential for clinicians to assess the sleep quality of patients who have been diagnosed with AR both before and after the treatment. For patients who have sleep disturbances that do not show improvement following treatment, it is recommended that these patients should be referred to otolaryngology and child psychiatry.

Key words: Allergic rhinitis, sleep, PSQI, Intranasal corticosteroids

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik rinit (AR), burun mukozasının immunoglobulin E (IgE) aracılı reaksiyon sonucunda oluşan burun kaşıntısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırma semptomları ile karakterize olan bir rinit tipidir. Dünyada görülen en yaygın kronik durumlardan biridir ve prevalansı giderek artmaktadır (1,2).

Ev tozu akarları, ağaç poleni, çimen poleni, yabani ot poleni, kedi, köpek ve küfler sık görülen alerjenlerdir. Alerjenler ile temas sonrası nazal mukoza membranında inflamasyon oluşur. Oluşan inflamasyon sonucunda rinit semptomları görülür (3). AR başlıca semptomlar burun akıntısı, burun tıkanıklığı, kaşıntı, hapşırmadır. AR tanısı için bu semptomlardan en az ikisinin bir günde bir saatten fazla ve birbirini izleyen en az iki gün süre ile gözlenmesi gerekmektedir (4).

Son yıllarda yapılan araştırmalar ile AR'nin farklı klinik tabloları (fenotip) ve patofizyolojik mekanizmaları (endotip) olduğu gösterilmiştir. Fenotipler ve endotipler dinamiktir; bir arada görülebilir ve birbirine dönüşebilir (5).

AR tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerine dayanır. Laboratuvar tetkiklerinden serumda bakılan IgE ve deri prick testi (DPT) tanıda önemli tetkiklerdir (1,3).

AR tedavisinde amaç, hastaların semptomlarını kontrol altına almak, yaşam kalitesini arttırmaktır. AR tedavisi çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü, farmakolojik tedavi ve immunoterapi yöntemleri ile sağlanmaktadır. AR tedavisinde intranazal kortikosteroidler (İNKS), antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ve immünoterapi başrol oynamaktadır (1,2,6).

Uyku, sağlıklı yaşamın temel öğelerinden biri olup çevreden gelen uyaranlara karşı yanıtın ve farkındalığın azaldığı, geri dönüşümlü ve periyodik bir durumdur (7). Çocukluk çağında uyku, büyüme ve gelişmeyi etkileyen önemli bir unsurdur. Çocukların bilişsel, davranışsal ve duygudurumlarındaki bozukluklar, eğitim ve sosyal hayattaki performans düşüklüğü uyku kalitesindeki bozulma ile ilişkilidir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocukların %60'ının uykusunun yetersiz olduğu saptanmıştır (9). Literatürde, okul çağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada uyku bozukluklarının görülme sıklığının %12 olduğu saptanmıştır (10). Ayrıca %25 olduğu ve çoğu uyku bozukluğunun kalıcı olduğu gösterilmiştir (11).

Yapılan alışmalarda AR'nin, çocukların nörobilişsel, sosyal ve psikolojik gelişim basamaklarını, yaşam kalitesini, uyku düzenini, okul başarısını negatif yönde etkilediği saptanmıştır (7,11). AR, uykuda solunum bozukluğu obstrüktif uyku apnesi (OSA), daha kısa uyku süresi, düşük uyku kalitesi, uyku bruksizmi ve gündüz uyku bozukluğu için risk faktörüdür (12).

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri niversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi ocuk immünoloji ve alerji polikliniğine Mart 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında başvuran, 8-18 yaş arası AR tanılı hastaların uyku kalitelerini tedavi öncesinde ve sonrasında Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKI) ile değerlendirerek AR tedavisi ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Çalışmadan elde edilecek sonuçlarla, AR tanılı çocukların uyku kalitesini değerlendirmek, tedavinin uyku kalitesindeki etkisini görmek ve klinisyenlere bu konuda yol göstermek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALERJİK RİNİT

2.1.1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırılması

Rinit, nazal mukozanın inflamasyonu veya irritasyonu sonucunda görülen yaygın bir hastalıktır. Burun tıkanıklığı baskın olmakla birlikte hapşırma, kaşıntı ve burun akıntısı rinitte görülen semptomlardır (13). Rinit; genel olarak kabul edilen enfeksiyöz rinit, AR ve non-alerjik non-enfeksiyöz rinit (NAR) olmak üzere 3 farklı ana subgrup altında değerlendirilir. Birçok hastada bir arada görülebilen veya örtüşen fenotipler olması ile bu sınıflandırma yetersiz olabilir (14). Rinitler, etiyolojilerine göre Tablo 1.1 gösterilmiştir (15).

Tablo 1: Rinitlerin sınıflandırılması

1) Enfeksiyöz Rinit a) Akut b) Kronik
2- Non-Enfeksiyöz Rinit a) Kombine Tip (Nazal hipersensitivite) i) Alerjik: Mevsimsel rinit, permanent rinit ii) Non-alerjik: Vazomotor rinit (idiopatik), Eozinofilik non-alerjik rinit sendromu (NARES) iii) Mesleki rinit b) Rinore Tipi: Gustatuar rinit, Soğuk inhalasyon riniti, Yaşlılığa bağlı rinit c) Konjestif Tip: İlaç ilişkili rinit, psikojenik rinit, gebelik rinopatisi, hormonal rinit ve soğuk riniti d) Kuru Tip
3- İrritan Riniti a) Fiziksel b) Kimyasal c) Radyasyon
4- Diğerleri a) Atrofik Rinit b) Spesifik Granülomatöz Rinit

AR, burun mukozasının IgE aracılı reaksiyon sonucunda oluşan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, kaşıntı ve hapşırmanın eşlik ettiği bir rinit tipidir (2,16). AR'de semptomlar bir alerjene maruz kalma sonrasında görülür. Ev tozu akarları, ağaç poleni, çimen poleni, yabani ot poleni, kedi, köpek ve küfler sık görülen alerjenlerdir. Diğer rinit formu olan enfeksiyöz rinit genellikle viral enfeksiyona sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (14,15). NAR, spesifik bir alerjenle ilgili olmayan, burun akıntısı ve burun tıkanıklığının kronik olduğu bir sendromdur. NAR'ın ilaç ilişkili rinit, gustatuar rinit, hormonal veya yaşa bağlı rinit; vazomotor rinit (VMR); eozinofilik non alerjik rinit; atrofik rinit; serebrospinal sıvı kaçağı gibi birçok alt tipi tanımlanmıştır (6). VMR, NAR etyolojisinde en yaygın görülen rinit tipidir (17).

AR ayırıcı tanısı alerjik olmayan rinitler bölümünde daha detaylı bahsedilmektedir (Bkz. Sayfa 18).

2.1.2. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi

Alerjik hastalıkların artan prevalansı tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur (18). Prevalans artışının nedeni viral solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, iklim değişikliği, sigara, toksik maddeler gibi çevresel belirleyiciler olabilir. Ayrıca, çevresel maruziyetin neden olduğu spesifik epigenetik değişiklikler hücrel homeostaza ve alerjik hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (19).

Yaygınlığına ilişkin tahminler büyük ölçüde değişmekle birlikte, iyi epidemiyolojik çalışmalar yetişkinlerin %20 ila %30'unun ve çocukların yaklaşık %40'ının etkilendiğini göstermektedir (20).

Çocukluk çağında AR sıklığı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması (International Study of Allergy Asthma in Childhood (ISAAC)) ile, çok sayıda ülke ve merkezde çalışmalar yapılmıştır. 2013 yılında, 233 merkezde ve 98 ülkede yaklaşık 1.200.000 çocuğun katıldığı ISAAC Faz-3 çalışması, bu hastalıklarla ilgili bugüne kadar yapılmış en kapsamlı çalışmadır. Bu çalışmaya göre 13-14 yaş grubunda astım, rinokonjonktivit ve egzama prevalansı sırasıyla %14,1, %14,6 ve %7,3 olarak saptanmıştır. 6-7 yaş grubunda astım, rinokonjonktivit ve egzama prevalansı ise sırasıyla %11,7, %8,5 ve %7,9 olarak saptanmıştır. Çalışmaya göre sadece bölgeler ve ülkeler arasında değil

aynı ülkedeki ve aynı şehirdeki merkezler arasında da astım, rinokonjonktivit ve egzama prevalansı ve şiddetinde değişkenlik olduğu gösterilmiştir. Ve yine bu çalışmada, düşük sosyoekonomik koşullara sahip merkezlerde bu hastalıkların yaygınlığının çok yüksek olduğu ortaya konulmuştur (21).

Türkiye’de ise çocukluk çağı astımı ve diğer alerjik hastalıklara ilişkin ilk epidemiyolojik çalışma Mayıs 1992’de Ankara’da yapılmıştır. 6-12 yaş arası 1226 çocuğun ebeveynlerine uygulanan anket sonucuna göre rinokonjonktivit yaşam boyu prevalansı %28 saptanmıştır. Son 12 ay için bildirilen rinokonjonktivit prevalansı ise %15,4 saptanmıştır (22). Takip eden yıllarda Türkiye’de Edirne, Trabzon, Erzurum, Denizli, İstanbul gibi birçok farklı merkezde, farklı yaş gruplarını içeren anket çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, çocuklarda AR sıklığı ile ilgili değişken oranlar (%12,3, %17,6, %14,5, %8,9, %34,2, %24,4 vb.) bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bu çalışmalara göre, AR çocuklarda %2,9-%39,9 oranları arasında dağılım göstermektedir. Ayrıca bu çalışmalar, son 10 yıl içinde AR prevalansında bir artış olduğunu göstermektedir (Tablo 2).

2.1.3. Alerjik Rinit Risk Faktörleri

Ailede atopi öyküsü, erkek cinsiyet, erken yaşta antibiyotik kullanımı, polen mevsimi boyunca doğum zamanı, hayatın ilk yılında annenin sigara içmesi, nemli ve küflü ortamda yaşamak, iç ortam allerjenlerine maruz kalma, altı yaşından önce serum IgE değerinin 100 IU/ mL üzerinde olması ve allerjene spesifik IgE (sIgE) varlığı gösterilmiş risk faktörleridir (35).

Tablo 2: Ülkemizde çocukluk döneminde alerjik rinit prevalansını gösteren bazı çalışmalar

Çalışma Bölgesi/Yıl	Yaş Grubu	Sayı	Ana Sonuçlar	Kaynak No
Ankara/1992	6-12	1226	Rinokonjonktivit kümülatif prevalansı %28 ve son bir yılda %15,4	(21)
Edirne/1994	7-12	5412	AR %12,3 ve son bir yılda %4,5	(22)
İstanbul/2000	6-15	2600	AR %17,6	(23)
Diyarbakır/2001	6-15	3040	AR %12,9	(24)
İstanbul/2004	6-12	2500	AR %7,9	(25)
Bolu/2008	7-14	931	AR %23,2	(26)
Denizli/2002	13-14	3004	AR %34,2, son bir yılda %23,5	(27)
Denizli/2008	13-14	4078	AR %49,4, son bir yılda %32,9	(27)
İstanbul/2010	3-15	651	AR %24,4	(28)
Kayseri/2010	14-17	1214	AR %15,08, son bir yılda %5,8	(29)
Edirne/2011	8-11	1374	AR %16,2, son bir yılda %15,1	(30)
Erzurum/2015	11-12	494	AR %8,9	(31)
Trabzon/2016	12-15	1372	AR %14,5	(32)
Mersin/2017	3-5	396	AR %13,4	(33)

2.1.4. Alerjik Rinit Patofizyolojisi

AR, inhalasyon alerjenlerine maruziyet sonrası, IgE aracılı antikor salınımı ile ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır (2). AR ve diğer alerjik hastalıkların patogenezi genetik, çevresel, epigenetik faktörlerle ilişkili olup oldukça karmaşıktır (19).

Yapılan son çalışmalarla epitel doku, sitokin-promoting-Th2 ve dendritik hücreleri aktive ederek immün fonksiyonun kontrolünü sağlayan ana neden olarak kabul edilmektedir (36,37). İnterlökin (IL)-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoetin yardımcı T lenfosit (Th)2 tipi alerjik yanıtlarda rolü olan sitokinlerdir (38). Solunum yollarının inhalasyon allerjenlere maruz kalması ile bu üç sitokin epitel hücrelerinden hızlı bir şekilde salınır. Bu sitokinler, dendritik hücrelerin gelişimini uyarmakta, grup 2 doğal lenfoid hücrelerin (ILC2) gelişimini kolaylaştırmaktadır. Tüm bu süreç sonucunda Th2 aracılı alerjik immün yanıt gerçekleşir (39,40).

AR'de alerjik yanıt erken ve geç faz olmak üzere iki faza ayrılabilir (41). Erken faz; sensitizasyon ve bellek hücrelerinin gelişimi, geç faz; efektör hücre hareketlerinin neden olduğu inflamasyon ve doku harabiyeti ile karakterizedir (42).

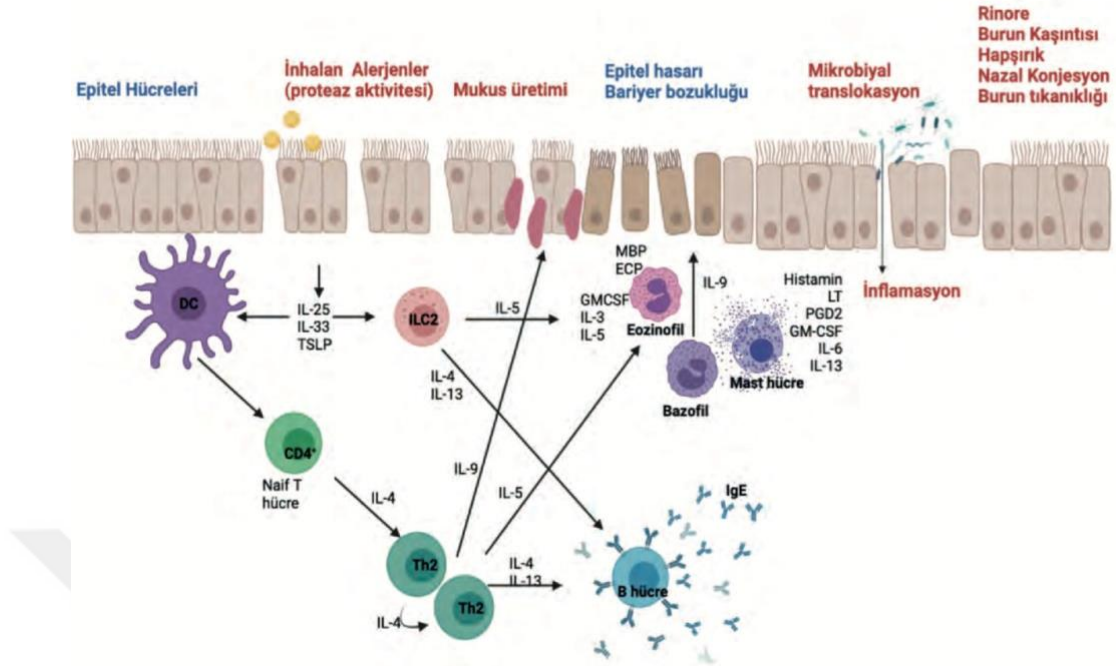
Erken faz, alerjenlere maruziyetten sonraki 20 dakika içinde başlar (43). Mukozal yüzeydeki dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II molekülü üzerindeki alerjenlerin peptid antijenlerini alır. Antijen kompleksi ve MHC sınıf II molekülü, naif CD4⁺ T lenfositleri üzerindeki reseptörler için bir ligand görevi görür ve naif CD4⁺ T lenfositlerinin alerjen-spesifik-Th2 hücresine farklılaşmasına neden olur. Aktive olmuş Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinler, alerjen spesifik IgE üretmek için B lenfositleri ile etkileşime girer. Oluşan allerjen sIgE, bazofil, eozinofil ve mast hücrelerinde IgE için yüksek afiniteli Fc reseptörüne

bağlanır. Duyarlanan birey alerjen ile tekrar temas ettiğinde, sIgE antikorları alerjen ile bağlanır. Bunun sonucunda bazofil ve mast hücreleri aktive olur (39,44,45).

Mast hücreleri üzerindeki FcεR'nin çapraz bağlanması, histamin, proteazlar ve lökotrien C4 ve prostaglandin D2 gibi lipid mediatörlerin salınmasına neden olur. Bu mediatörler, vasküler geçirgenlikte artış, bronkokonstriksiyon, inflamasyon ve bağırsak hiperomotilitesine yol açar (46–48). AR'nin karakteristik özelliği olan mukozal ödem ve sulu rinore, bu mediatörlerin vasküler geçirgenliği arttırması ile ortaya çıkar. Histamin, duyuşal sinir uçlarındaki H1 reseptörlerini aktive ederek hapşırma, kaşıntı ve sekresyona neden olduğu için AR'deki ana mediyatördür. Histamin ayrıca, vasküler mukozadaki H1 ve H2 reseptörleri ile etkileşime girerek vasküler dolgunluğa (burun tıkanıklığı) neden olur (49).

Alerjenlere maruz kaldıktan 4-6 saat sonra alerjik yanıtın geç fazı başlar. Geç faz yanıtında özellikle burun tıkanıklığının devam ettiği görülür. Bu dönemde, T lenfositlerinin, eozinofil, bazofil, nötrofil ve monosit gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile mukozal inflamasyon meydana gelir (50). IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler, endotel hücresi üzerinde vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar hücre göçünü kolaylaştırır. Böylece T lenfositleri, eozinofil, bazofil gibi efektör hücreler burun mukozasına göç eder (51,52). T lenfositlerinden salınan sitokinler, eozinofilleri aktive eder ve toksik mediatörlerin salınımını uyarır. Eozinofilden salınan mediatörler nazal epitel ve sinir liflerinin hasarına neden olarak nazal hiperaktiviteden sorumludur. Bu dönemde, burun ödemi (konjesyon), inflamatuvar hücrelerin göç etmesi ve salınan mediatörlerle daha da kötüleşir (53).

Alerjik rinit patofizyolojisinin şematik gösterimi Şekil 1'de gösterilmiştir (ARIA kılavuzundan alınmıştır) (1,3).



Şekil 1: Alerjik rinit patogenezi

2.1.5. Alerjik Rinit ve Genetik

Günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde, gen fonksiyonlarındaki değişikliklerin önemli rol aldığı kabul edilmektedir (54). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, AR patogenezinde DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve miRNA seviyelerinin değişiklikler de dahil olmak üzere epigenetiğin rolüne dikkat çekmektedir (55).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) aracılığı ile, AR, astım, atopik dermatit gibi alerjik hastalıklarla ilişkili birçok lokus tanımlanmıştır (56–58). Yapılan bir çalışmada, çim polenine maruz kalındığında, alerjik reaksiyonların şiddetinin, SLFN12 genindeki DNA metilasyon seviyesi ile tahmin edilebileceği bildirilmiştir (59). Atopik hastalıklarda altta yatan genetik mekanizmaları ve bağlantıları anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (19).

2.1.6. Alerjik Rinit Endotipleri ve Fenotipleri

Son yıllarda yapılan araştırmalar ile AR'nin farklı klinik tabloları ve seyrinin olduğu gösterilmiştir. Olgularda ortak gözlenen klinik özellikler ve semptomlar fenotip olarak adlandırılmıştır. Bu semptomları açıklayan farklı patofizyolojik

mekanizmalarla tanımlanan alt gruplar ise endotip olarak tanımlanmıştır. Fenotipler ve endotipler dinamikdir; bir arada görülebilir ve birbirine dönüşebilir. Bu durum net tanımları zorlaştırır (5). Hastanın fenotipinin ve endotiplerin daha iyi tanımlanması daha etkili tedavi olanağı sağlayacaktır. Ayrıca endotiplerin daha iyi tanımlanmasıyla patofizyolojik süreçlerine karşı hedefe yönelik tedaviler ile bireyselleştirilmiş tedaviler mümkündür (60).

2.1.6.1. Endotipler

2.1.6.1.1. Tip 2 endotipler (IgE aracılı ve IgE dışı eozinofilik endotip)

Tip 2 endotipler, Th2 hücrelerin neden olduğu patofizyolojik süreç ile açıklanmaktadır. 2 alt tipi mevcuttur.

a) IgE aracılı Tip 2 endotip

Patofizyolojisi en detaylı tanımlanan endotiptir. Polenler, ev toz akarları, hamam böceği dışkısı, hayvan tüyleri, kemirgenler ve küfler dahil olmak üzere birçok çevresel alerjene karşı oluşan sIgE yanıtının neden olduğu inflamatuvar bir süreçtir. Th2 lenfositleri, doğal lenfoid hücreler, eozinofiller ve sistemik ve lokal IgE oluşumu rol oynar (14).

Th2 lenfositlerden salınan sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-13), epitel dokunun alerjen için geçirgenliğini artırır. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin göçünü ve mukus üretimini artırır (51). Mevcut terapötik yaklaşım, alerji moleküllerini (IgE) ve eozinofilik interlökinleri (IL-5, IL-4, IL-13, TSLP) hedefleyen ajanlara dayanmaktadır. IgE aracılı Tip 2 endotipin heterojenliği nedeniyle, tedavi yanıtı ve klinik sonuçlar farklılık gösterebilmektedir (61).

Lokal alerjik rinit (LAR), AR semptomlarının eşlik ettiği ancak deri prick testi (DPT) ve serum sIgE gibi sistemik atopi belirteçlerinin negatif olduğu bir rinit tipidir. Nazal sekresyonlarda tip 2 yardımcı T hücre inflamatuvar patern, inhalan alerjenlere, triptaz ve eozinofilik katyonik proteine karşı üretilen lokal sIgE ve nazal alerjen provokasyon testinin pozitif saptanması ile tanı konulur. Tüm rinit prevalansının %25'inden sorumludur. LAR hastaları, alerjene maruz kalmaktan kaçınma ve farmakoterapi dahil olmak üzere AR bireyleriyle aynı tedavi stratejileri uygulanır (62,63).

b) IgE dışı non-alerjik eozinofilik Tip 2 endotip

Non-alerjik eozinofilik rinit sendromu (NARES), atopi yokluğunda AR ile uyumlu klinik semptomların eşlik ettiği ve nazal sitoloji analizinde %20'den fazla eozinofilin gösterildiği klinik bir sendromdur (64).

2.1.6.1.2. Non-Tip 2 endotip (Non-Alerjik Non-Eozinofilik Rinit)

NAR, alerjenler veya mikroorganizmalar haricinde, sigara dumanı, hormon, ilaç, yiyecek veya meslek, yaş gibi provoke edici ajanların neden olduğu enfeksiyöz olmayan burun mukozasının inflamasyonudur (65). Nörojenik, vazomotor, hormonal, IgE dışı mast hücre aktivasyonu ve artmış gustatuar refleks, NAR klinik tablosunun patofizyolojisini oluşturmaktadır. Yaşlılık rinit, gustatuar rinit, mesleksi rinit, hormonal rinit, ilaca bağlı rinit, idiyatik rinit (vazomotor rinit) olmak üzere 6 alt gruptur (14,65).

2.1.6.1.3. Nörojenik

Merkezi sinir sistemi ile iletilen sinyaller kaşıntı ve hapşıırma semptomlarına neden olurken parasempatik ve sempatik refleksler vazodilatasyon ve nazal konjesyona katkıda bulunur. Akson refleks yoluyla, P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid dahil olmak üzere inflamatuvar nöropeptidler salınır. Bu nöropeptidler vazodilatasyona, vasküler geçirgenliğin artmasına yani nörojenik inflamasyonun oluşmasına neden olurlar. Ayrıca eozinofil, lenfosit, makrofaj ve mast hücreleri dahil olmak üzere immün hücrelerin farklılaşmasına neden olurlar (66). Nörojenik enflamasyon, kuru soğuk hava, keskin kokular, sigara dumanı, kimyasal ajanlar, parfüm kokuları, temizlik ürünleri, alkol ile tetiklenebilir (67). Antikolinergik tedaviye pozitif cevap olması nörojenik enflamasyon olduğunu gösterir (68). Nörojenik enflamasyon; idiyatik rinit, gustatuar rinit ve mesleki rinitin bazı formlarında etkili bir mekanizmadır (66).

2.1.6.2. Fenotipler

AR, esas olarak fenotip özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. AR başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastalığın ağırlığı, duyarlanma ve semptom paterni gibi klinik parametreler fenotip tanımlaması için kullanılabilir. Semptom süresi ve hastalık

ağırlığına göre yapılan sınıflandırma AR fenotiplendirmenin temelini oluşturmaktadır (5).

2.1.6.2.1. Hastalık ağırlığına göre (Hafif/orta-ağır)

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) klavuzuna göre, erişkin ve çocuklarda AR şiddeti, son 12 ay içinde AR semptom sıklığı, AR ilişkili uyku bozukluğu olup olmadığı, AR semptomlarının günlük aktivite veya iş, okul, spor aktivite gibi durumları ne düzeyde etkilediği gibi sorular ile “hafif” ve “orta-ağır” olarak sınıflandırılmaktadır (3).

2.1.6.2.2. Süresine göre (intermittan / persistan)

Geçmiş yıllarda AR, mevsimsel ve yıl boyu (pereniyal) olarak sınıflandırılmıştır. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda, semptomların mevsimsel ve yıl boyu ayrımının zor olması, yıl boyu süren alerjenlere maruziyetin tüm yıl boyunca aynı olmaması, çoğu hastanın polisensitize olması, alerjen maruziyetinin bölgesel ve iklim koşullarına bağlı değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle tam karşılık bulmamıştır. Bunun sonucunda ARIA raporuna göre, mevsimsel ve yıl boyu (pereniyal) olan ayrım intermittan ve persistan olarak değiştirilmiştir (2).

2.1.7. Alerjik Rinit Tanısı

AR tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerine dayanır.

2.1.7.1. Öykü

Öyküde semptomların türü, zamanlaması, süresi ve sıklığı, semptomlara neden olduğu düşünülen çevresel maruziyet, kullandığı ilaçlar, astım veya obstrüktif uyku apnesi gibi komorbid durumlar, ailede atopik hastalık öyküsü, ailede sigara içen birey varlığı, anne sütü alıp almadığı, yaşadığı çevre, evde hayvan bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Alerjenle temas ettikten sonra semptomların ortaya çıkması ve semptomların sadece belirli yerlerde veya durumlarda görülmesi AR’in tipik özelliklerindendir (69).

AR’de başlıca semptomlar burun akıntısı, burun tıkanıklığı, kaşıntı, hapşırmadır. AR tanısı için bu semptomlardan en az ikisinin, bir günde bir saatten

fazla ve birbirini izleyen en az iki günde gözlenmesi gerekmektedir. Burun şikayetlerine öksürük, geniz akıntısı, sinirlilik hali, yorgunluk gibi semptomlar eşlik edebilir (70).

Özgeçmişte astım, atopik dermatit, besin alerjisi ve tiroid hormon bozukluğu gibi hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hipotiroidizm non-alerjik rinite neden olabilir (71).

Alerjik hastaların soygeçmişi sorgulandığında yaklaşık %59'unun aile öyküsü pozitif olduğu görülmüştür. Her iki ebeveynde atopik öykü varsa, çocukta alerjik hastalık gelişme riski yaklaşık %47, ebeveynin biri atopik ise %29, hiçbiri atopik değilse bu risk %13'tür. Kişide astım varsa eğer AR riski 4-6 kat daha fazladır (26).

2.1.7.2. Fizik muayene

AR şüphesi olan hastaları değerlendirirken bütüncül yaklaşılmalı ve hastaya tam bir kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır.

Burun semptomlarını azaltmak için, avuç içi ile burnu yukarı kaldırarak silme hareketine "alerjik selam" denir. Alerjik selamın sık tekrarlamasıyla oluşan transvers çizgilenmeye ise "nazal çizgi" denir (72). Rinore genellikle bol ve seröz karakterdedir. Posterior farenkste postnazal akıntı ve buna bağlı irritasyon sonucu "arnavut kaldırımı görüntüsü" yani lenfoid hiperplazi görülür (73). Erken başlangıçlı AR'li çocuklarda, yüksek damak, geniş burun kökü, açık ağız ve ağız solunumundan oluşan "alerjik yüz görünümü" görülebilir.

Nazal endoskopik muayenede konka hipertrofisi ve nazal polipler saptanabilir. Ancak bu bulgular AR'ye özgü değildir. Nazal polipler, NARES, kronik bakteriyel veya alerjik fungal sinüzit, aspirin aşırı duyarlılığı, kistik fibrozis ve primer silier diskinezi de görülebilir (74). Nazal mukazada ödem ve üstaki borusu disfonksiyonu sonucu oluşan efüzyonlu otitis medyaya sekonder işitme kaybı, kulakta dolgunluk ve kulak ağrısı gelişebilir (75).

Göz salgılarında artış, konjonktivit görülebilir. Müller kasının venöz staz ve hipoksiye bağlı kronik spazmı alt göz kapağında "Dennie-Morgan çizgileri" olarak adlandırılan yatay çizgilere neden olur. Periorbital bölgede mukozal konjesyon sonrası venöz kan akımının bozulması, kapiller sızıntı ve subkutan hemosiderin

birikiminin sonucunda “alerjik shiner” olarak adlandırılan koyu halkalar görülebilir (76).

2.1.7.3. İn vivo Testler

2.1.7.3.1. Deri Prick Testi

Deri prik testi (DPT), klinik öykü varlığında inhalan alerjenleri belirlemede kullanılan altın standart yöntemdir. Hastanın yaşadığı bölgedeki alerjenleri kapsayan antijenler, epidermisi aşmayacak şekilde genellikle ön kolun fleksör yüzüne veya sırt delme (prick) yöntemi ile uygulanır. Antijenler, deride bulunan mast hücre yüzeyindeki antijen spesifik IgE moleküllerine bağlanarak histamin gibi mediyatörlerin salınmasına neden olur. Alerjik reaksiyon sonucunda deride endurasyon, hiperemi oluşur (77). Pozitif kontrol olarak histamin (histamin fosfat; 10 mg/mL), negatif kontrol olarak salin veya %50 gliserinli hipertonic salin/ normal salin kullanılır. İşlemden 15-20 dakika sonra deride oluşan eritem ve endurasyon değerlendirilir. Endürasyon çapının 3 mm ve üzerinde olması, histamine eşit veya negatiften daha büyük ödem çapı (negatif ≥ 3 mm) pozitif kabul edilir (71). DPT'nin özgüllüğü %77 ve duyarlılığı %85'tir (78). Herhangi bir klinik bulgu olmadığı %8-30 oranında DPT pozitif sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, kontaminasyon, mast hücre aktivasyon sendromları, dermatografizm gibi durumlara bağlı olarak da yanlış pozitif sonuç elde edilebilmektedir (79). Etkinliği azalmış alerjen kullanımı, uygun olmayan teknik, test okuma süresi, antihistaminik, kortikosteroid, trisiklik antidepresan gibi ilaç kullanımı, egzema varlığı gibi durumlarda da yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir (80).

2.1.7.3.2. İntradermal Testler

İntradermal testler (İDT), DPT'de kullanılan solüsyonların seyreltilerek intradermal uygulanmasıdır. İlaç ve venom alerji tespitinde kullanılır. Deri prick testine göre İDT'ler daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak ağrılıdır. Yanlış uygulama durumu daha siktir. Sistemik reaksiyon görülme riski daha yüksektir (81).

2.1.7.3.3. Nazal Alerjen Provokasyon Testi

Nazal provokasyon testi (NPT) ile şüpheli antijen doğrudan nazal kaviteye uygulanarak hastanın semptomları, burun boşluğu hacmi ve kesit alanındaki değişiklikler değerlendirilir. LAR tanısında önemli bir yöntemdir (82).

2.1.7.4. İn Vitro Testler

2.1.7.4.1. Total IgE

Fetal total IgE (tIgE), doğumu takiben 0-1 kU/L gibi düşük bir düzeyde bulunurken 20-30 yaşlarında pik yapar ve yaşla birlikte azalmaya başlar. Erişkinlik döneminde 100-150 kU/L civarında seyrederek beklenenden daha yüksek serum tIgE düzeyine sahip sağlıklı bireyler bildirilmiştir. Ayrıca, normal serum tIgE düzeyine sahip alerjik bireyler de olabileceği bildirilmiştir (83). Serum tIgE düzeyi, virüsler, bakteriler, parazitler, primer immün yetmezlikler, enflamatuar hastalıklar, maligniteler, hava kirliliği, sigara dumanına maruziyet gibi pek çok durumdan etkilenip yükselebilir. Bu nedenle serum tIgE ölçümü alerjik hastalıkların tanı veya tarama amacı ile kullanılması önerilmez (84).

2.1.7.4.2. Serum Spesifik IgE

Alerjene spesifik IgE (sIgE), alerji tanısında en sık kullanılan majör biyobelirteçtir. Serum sIgE düzeyinin pozitif kabul edildiği değer genellikle 0,35 kU/L ve üzeridir. Cilt testlerinin aksine, sIgE ölçümleri histamin yanıtını baskılayan ilaçlardan veya deri hastalıklarından etkilenmez. Serumda sIgE'nin negatif olması alerjiyi dışlamadığı gibi sağlıklı bireylerde de sIgE pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır. Sonuçlar, hasta öyküsü ile birlikte değerlendirilmelidir (69).

2.1.7.4.3. Bileşene Dayalı Tanı

Bileşene dayalı tanı (BDT) yöntemi, alerjenik majör epitoplara özel gelişmiş sIgE'lerin saptandığı nanobiyolojik teknikleri ve moleküler testleri içeren yöntemdir. BDT ile hastalarda primer alerjen duyarlılığının türe özgü tipi belirlenir. Özellikle polen alerjisi gibi yakın türlere çoklu duyarlı olan hastalarda çok daha kesin bilgiye ulaşılabilmektedir (85).

2.1.7.4.4. Bazofil Aktivasyon Testi

Bazofiller ve mast hücreleri, alerjene maruziyet sonrası aktive olarak yüksek afiniteli IgE reseptörleri taşırlar. Alerjenlere karşı bazofillerdeki hücre yüzey belirteci yardımı ile bazofil reaktivitesi ve duyarlılığı değerlendirilir. CD63 bu amaçla en sık kullanılan, en güçlü yüzey belirtecidir (68). Bazofil aktivasyonu testi (BAT), AR, LAR ve mesleksi rinit tanısında veya immünoterapi ve immünomodulator tedavilerine yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (86).

2.1.7.4.5. Nazal Alerjen Spesifik IgE ve Eozinofil

Nazal mukozadaki lokal sIgE, mast hücre ve eozinofillerden salınan nazal triptaz ve eozinofilik katyonik protein ölçümleri LAR tanısında kullanılır (62).

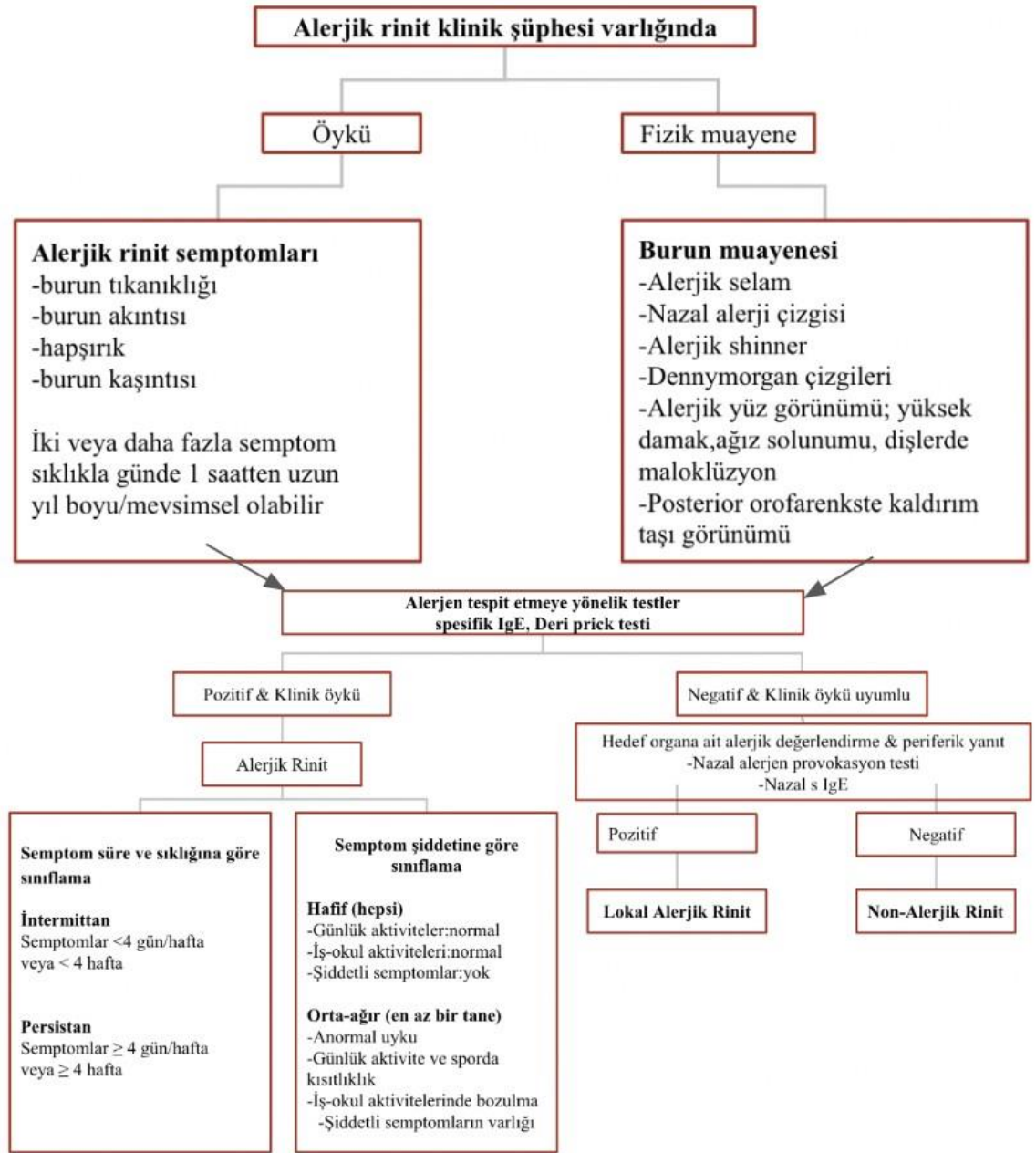
2.1.7.5. Özel Testler

Nazal endoskopik muayene ile burun mukozası, anatomik yapıların patolojileri ve nazofarenks değerlendirilir. Rinomanometri ve akustik rinometri ile obstrüksiyonun geri dönüşümlü (mukozal) veya geri dönüşümsüz (yapısal) olduğu ve nazal hava yolundaki dinamik değişiklikler değerlendirilir. Eozinofilik havayolu inflamasyonunun non-invaziv belirteci olan nitrik oksit ölçümü yapılabilir. Ancak nazal nitrik oksit ölçümü pahalı olması ve atmosferik değişikliklerden etkilenmesi ile rutin olarak kullanılmamaktadır (69).

2.1.7.6. Radyolojik Görüntüleme

AR tanısında direkt grafinin yeri yoktur. Bilgisayarlı tomografi, burun ve paranasal sinüs hastalıklarının değerlendirilmesinde birinci görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme, fungal sinüzit, ensefalosel ve tümörlerin tanısında yararlıdır (69).

AR tanı algoritması ARIA kriterleri uygun bir şekilde Şekil 2’de bahsedilmiştir.



Şekil 2: Alerjik rinit tanı algoritması

2.1.8. Alerjik Olmayan Rinit Nedenleri

2.1.8.1. İdiyopatik Rinit (Vazomotor Rinit)

İdiyopatik rinit tanısı, tüm AR nedenleri dışlanarak konulur. Tüm rinitlerin $\frac{1}{3}$ 'ünü oluşturmaktadır (87).

Patofizyolojisinde, nazal mukozanın parasempatik ve sempatik sistemdeki imbalans rol oynamaktadır. Nazal mukozada substans P gibi nöropeptidlerde artış olması nörojenik mekanizmayı desteklemektedir (50).

Vazomotor rinitte, kimyasal iritanlar, sigara dumanı, soğuk hava, yüksek nem ve barometrik basınç gibi çevresel etkenler ile yorgunluk, stres gibi durumlar tetikleyici faktörlerdir. Semptomlar mevsimsel veya yıl boyu olabilirken, semptomların şiddeti az ve kısa sürelidir. Hapşırık ve kaşıntı daha az görülür. Hasta tipik olarak sıcaktan soğuğa çıktığında rinit şikayetlerinin olduğunu belirtir (17).

Öyküde rinit tetikleyici durumlar sorgulanmalı, nazal patolojiler, endokrin bozukluklar, vaskülit tanısı dışlanmalıdır. NPT'de pozitiflik “non-spesifik nazal hiperreaktiviteyi” göstererek tanıyı destekleyebilir (88).

Tetikleyici faktörlerden kaçınmak semptomları önemli ölçüde azaltmaktadır (17).

Tüm rinit semptomları (rinore ağırlıklı değilse) için ilk tercih ilaç intranazal kortikosteroid (İNKS) veya intranazal antihistaminik (İNAH) olmalıdır. Burun tıkanıklığı ön plandaysa topikal antikolinerjik ilaçlar veya sempatomimetik ilaçlar faydalı olabilir. Topikal azelastin ve olapatadin idiyopatik rinit semptomlarına faydalıdır. İdiyopatik rinitte yoğun postnazal akıntı haricinde oral antihistaminik kullanımı sınırlıdır. LTRA'nın alerjik olmayan rinitte faydalı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (89,90).

Orta ve ağır şiddetli idiyopatik rinitte kombine İNKS ve antihistaminik ilaç kullanımı önerilir (89,90).

Botulinum A toksini antikolinerjik etkileri ile nazal sekresyon ve burun tıkanıklığı şikayetlerini azaltabilir. Kapsaisin selektif TRPV1 iyon kanalı agonisti olup parasempatomimetik aktivite ve nöropeptid salınımını azaltabilir (89,90).

Rinit semptomları medikal tedavi ile kontrol edilemediğinde vidian sinir nörektomisi gibi cerrahi müdahaleler yapılabilir (91).

2.1.8.2. Eozinofili İle Seyreden Non-Alerjik Rinit Sendromu

Eozinofili ile seyreden NARES, rinit semptomlarına nazal eozinofilinin eşlik ettiği bir rinit tipidir. Semptomlar persistan karakterdedir (64). Rinit tanılı erişkinlerin %5-15'ini oluşturmaktadır (90).

Patofizyolojisinde kronik non-spesifik histamin salınımı ve eozinofilik enflamasyonun rol aldığı düşünülmektedir (64).

DPT ve serum sIgE'nin negatif olması NARES'in en temel özelliğidir. Tanı için nazal smearde eozinofil oranı %20'den fazla olmalıdır. Kesin tanı için nazal sekresyonlarda Cystatin SN veya lokal sIgE ölçümü gibi yeni yöntemler geliştirilmektedir (90).

Tedavide İNKS ilk seçenek ilaçtır. Tek başına İNKS veya kombine tedaviler eozinofilik inflamasyon baskılamada oldukça etkilidir (92,93).

2.1.8.3. Gustatuar Rinit

Gustatuar rinit, kapsaisin içeren acı ve baharatlı besinlerin tetiklediği burun akıntısı ve/veya yüzde kızarıklık şeklinde ortaya çıkan bir rinit tipidir. Genellikle hapşırık, kaşıntı ve tıkanıklık gibi semptomlar eşlik etmez. Kapsaisin, nöronal sistemi uyarak nöropeptidlerin salınımına neden olur (14).

Sorumlu gıdaları tüketmeden önce intranazal antikolinergiklerin tek başına veya İNKS ile birlikte kullanılması fayda sağlamaktadır (90).

Lokal kapsaisin uygulaması, C liflerinin dejenerasyonu ile rinit semptomlarının uzun süreli hafiflemesini sağlayabilir. Diğer bir seçenek, nazal mukozaya Botulinum toksin tip A uygulanmasıdır. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda vidian sinir nörektomisi uygulanabilir (94).

2.1.8.4. İlaça Bağlı Rinit

Non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAID), antihipertansif, fosfodiesteraz-5 inhibitörü, oral kontraseptif, gabapentin gibi ilaç kullanımı sonrası ortaya çıkan rinit tipidir. İdiyopatik, nörojenik, lokal inflamatuvar olmak üzere 3 alt grubu mevcuttur. Tedavide etiyolojideki ilaç kesilmelidir. Kesilmesine rağmen semptomlar devam ediyorsa İNKS kullanılabilir. Oral antihistaminiklerin etkinliği azdır (90).

2.1.8.5. Rinitis Medikamentoza

Topikal α -adrenerjik dekonjestanların uzun süreli yüksek dozda kullanılması taşiflaksi ve rebound konjesyona neden olabilir. Bu durumda ortaya çıkan rinit tipine rinitis medikamentoza denir. Tedavide sorumlu dekonjestan ilaç kesilmelidir (90).

2.1.8.6. Hormonal Rinit

Gebelik, puberte, menopoz, hipotiroidi, akromegali gibi durumlarda ve hormon replasman tedavisi, doğum kontrol hapı kullanımı ile ortaya çıkan rinit tipidir (89).

Gebelik riniti, gebelerin yaklaşık %20'sinde ve genellikle ilk trimesterin sonunda görülür. Semptomların 6 haftadan uzun sürmesi ve doğumdan sonraki iki hafta içinde düzelmesi tanıya yol gösterir. Çoğunlukla tedavi gerektirmez (95).

2.1.8.7. İrritan rinit

Fiziksel veya kimyasal iritanlara bağlı ortaya çıkan diğer bir rinit tipidir. Patogeneizde hem mast hücre degranülasyonu hem de nöral refleks mekanizmaları rol oynamaktadır. Sigara, odun tozu, buharlı organik bileşikler, ozon, formaldehid buharı gibi uyaranlar etkindir. Kayakçılarda soğuk ve kuru hava ile ortaya çıkan “kayakçı burnu”, yüzücülerde kloro maruziyet ile görülen “yüzücü riniti” irritan rinit örnekleridir. Tedavide fiziksel ve kimyasal uyarandan kaçınılmalıdır. Devam eden semptomlarda alerjik olmayan rinit tedavileri kullanılabilir (46).

2.1.8.8. Atrofik Rinit

Atrofik rinit, nazal mukozanın ilerleyici atrofisi ve bakteriyel kolonizasyonu ile karakterize bir rinit tipidir. Primer (idiyopatik) formu ve burun cerrahisi, radyasyon, granümatöz hastalıklar sonucunda olan sekonder formu mevcuttur. Tanısı nazal endoskopik ve radyolojik görüntülemeler ile konulur. Tedavi altta yatan patoloji düzeltilmelidir (90).

2.1.8.9. Yaşlılık Riniti (Senil Rinit)

65 yaş üstü kişilerde görülen rinit tipidir (82). Yaşlı popülasyonda görülen en sık kronik hastalıklarda altıncı sıradadır. Yaş ilerledikçe immunosenescence (immün sistemde yaşlanma) sonucunda doğal ve edinsel immün yanıtta ve silier klirenste

azalma görülür. Ek olarak nazal polipozis sıklığı artar. Yaşlılık riniti bir dışlama tanısıdır. Alerjik olmayan rinit tedavileri yan etki risklerinden dolayı kullanım kısıtlıdır (2).

2.1.8.10. Sporcu Riniti

Sporcu riniti, en az at sporları ile ilgilenenlerde görülürken, en yüksek yüzücülerde görülür. Kayak sporcularında yüksek irtifa ve soğuk ortamdan dolayı rinit semptomları görülebilir. Boksörlerde ise tekrarlayan nazal travmalar ile burun yapısında deformasyon ve nazal mukoza fonksiyonlarında bozulma sonrası rinit semptomları görülebilir. Sporcu rinitinde ilk tercih ikinci kuşak antihistaminikler olup topikal kortikosteroidler de kullanılabilir (96).

2.1.9. Alerjik Rinite Sıklıkla Eşlik Eden Hastalıklar (Kombinasyon Durumları)

2.1.9.1. Akut Rinosinüzit

Rinosinüzit, patofizyolojik olarak ayırt edilmesi güç olan ve klinik olarak birbirini etkileyen rinit ve sinüzit birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (4).

Akut rinosinüzit (ARS); ani başlayan burun tıkanıklığı veya burun akıntısına, yüzde ağrı-basınç hissi ve koku bozukluğu semptomlarından en az birinin eşlik ettiği burun ve paranazal sinüslerin inflamasyonudur. Semptomlar kendi kendini sınırlar ve 1 haftadan kısa sürer (4).

Akut viral rinosinüzit (soğuk algınlığı), akut post-viral rinosinüzit, akut bakteriyel rinosinüzit, rekürren akut rinosinüzit olmak üzere 4 farklı klinik alt tipi mevcuttur. Akut viral rinosinüzit tablosunda semptomlar, ilk 5 günde yoğunlaşırken 10 gün gibi kısa sürede geriler. Akut post-viral rinosinüzitte semptomlar 5 günden sonra yoğunlaşır. Ancak 12 haftadan daha kısa sürer. Akut bakteriyel rinosinüzitte semptomlarda ilk 5 günden sonra kötüleşme görülür. Yüksek ateş, laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon ve C-reaktif protein artışı görülebilir. Enfeksiyon tablosu 7-10 günden fazla sürer. Rekürren akut rinosinüzit ise bir yılda 7 günden uzun süren, semptomsuz dönemlerin olduğu, 4 ve üzeri akut rinosinüzit tablosunun görüldüğü klinik durumdur. Akut viral rinosinüzit (soğuk algınlığı), akut post-viral rinosinüzit

tedavisinde antibiyotiklerin yeri yokken akut bakteriyel rinosinüzit tedavisinde antibiyotik kullanılır (4).

AR’de oluşan mukozal inflamasyon osteomeatal komplekste tıkanmaya neden olur. Bu tıkanmayla mukosiliyer klirens bozulur ve mikrobiyal kontaminasyona zemin oluşur. Böylece ARS’ye yatkınlık oluşabilir (97).

2.1.9.2. Kronik Rinosinüzit

Kronik rinosinüzit (KRS), rinosinüzit semptomlarının 12 hafta ve daha uzun sürmesi ile oluşan klinik tablodur. Tanıda klinik bulgulara ek olarak mukozal inflamasyonun endoskopi veya radyolojik görüntülemeler ile desteklenmesi şarttır. Nazal polipli kronik rinosinüzit, nazal polipsiz kronik rinosinüzit, alerjik fungal rinosinüzit, non-eozinofilik kronik rinosinüzit olmak üzere 4 alt tipi mevcuttur. En sık görülen %60-65 oranı ile nazal polipsiz kronik rinosinüzittir (73).

KRS’li hastalarda mevsimsel alerjenlerden ziyade yıl boyu süren alerjen duyarlılığı mevcuttur. Astım, sigara içiciliği, çeşitli kimyasallar ve toksik gazlar, hipogamaglobulinemi, kistik fibrozis, tekrarayan viral enfeksiyonlara KRS için risk faktörüdür (98).

KRS tedavisinde ilk tercih ilaç intranazal kortikosteroidlerdir. Tedaviye 6-12 hafta sonra yanıt alınamaz ise hastalar oral kortikosteroid, biyolojik tedaviler, ASA desensitizasyonu ya da revizyon cerrahisi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Bilateral polip varlığında endoskopik sinüs cerrahisi uygulanabilir. Anti-IgE tedavisi, KRS için umut verici biyolojik tedavidir. KRS için çalışılmış ve onay almış tek anti-IL4 tedavisi Dupilumab’tır (97).

2.1.9.3. Astım

AR’de astım sıklığı %10-40 iken, astımda AR sıklığı %60-80 olarak bildirilmiştir. Astım ve AR, benzer epidemiyolojik veriler, risk faktörleri ve patogenetik özellikler göstermektedir (70).

Astımlı hastalarda AR semptomları olmasa bile nazal mukozada inflamasyon görülebilmektedir. Benzer şekilde, AR’li hastalarda astım semptomu olmasa bile eozinofilik inflamasyon ve hafif bazal membran kalınlaşması görülebilmektedir (3). Astım ve rinit birlikteliği, hastalarda yaşam kalitesini normalden daha fazla

etkilemektedir. AR'si olan olgularda astım nedeniyle doktor başvuruları, hastaneye yatışlar, ilaç kullanımları, AR'si olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır (99).

AR ve astım birlikteliğinde tedavide ortak yaklaşımlar gerekmektedir. İNKS, nazal mukozada inflamasyonu azaltarak astım kliniğinde olumlu değişikliklere neden olmaktadır. Astım tedavisinde kullanılan İNKS'lerin AR semptomlarındaki etkisi konusunda net bir veri bulunmamaktadır. LTRA, hem astımda hem de AR tedavisinde kullanılan etkin ilaçlardır. Astım ve AR birlikteliğinde spesifik immünoterapi (subkutan ve sublingual) de bir diğer tedavi seçeneğidir (100).

2.1.9.4. Otitis Media ve Efüzyonlu Otitis Media

Akut otitis media, ateş, ağrı gibi enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği orta kulak boşluğunun inflamatuvar hastalığıdır. Efüzyonlu otitis media ise efüzyon birikimi sonucu gelişen orta kulak inflamasyonudur (101).

Burun ve orta kulak mukozası benzer olması ile Th2 aracılı alerjik yanıt orta kulakta da görülebilmektedir. AR'li hastalarda lokal hipersensitiviteye bağlı olarak östaki tüp disfonksiyonu görülür. Östaki tüp disfonksiyonu, orta kulakta efüzyon oluşmasına ve negatif basınca neden olmaktadır (102).

EOM tedavisinde İNKS ve azalastin hidrokloridün etkili olduğunu bildirmiştir. Alerjen spesifik immünoterapi hastaların %85'inde kür sağladığı gözlenmiştir. Tanı konulduktan sonraki 3 aylık takipte; efüzyonun devam etmesi, işitme kaybı ve dil gelişim problemlerinin olması durumunda adenoidektomi ile ventilasyon tüpü cerrahisi önerilmektedir (103).

2.1.9.5. Adenoid Hipertrofi

Enfeksiyon ve iritanların adenoid hipertrofisi (AH) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan birçok çalışmaya rağmen, AR ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (104). 4-9 yaş arası ev tozu akar duyarlılığı olan 436 çocuk ile aynı yaş grubundaki non-atopik 229 çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada AH'li olgularda AR sıklığı, AH'si olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (75).

2.1.9.6. Konjonktivit

AR'li hastaların bir kısmında AR semptomlarına ek olarak gözde kızarıklık, sulanma, kaşıntı, göz kapaklarında şişlik gibi şikayetler görülebilmektedir. Bu klinik tablo alerjik rinokonjonktivit olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak toplumun %15-20'sinde görülmektedir. Alerjik rinokonjonktivit sıklığı ISAAC Faz III çalışmasında 6-7 yaş grubunda %8,9, 13-14 yaş grubunda ise %14,1 olarak saptanmıştır (99).

Fizik muayenede tipik olarak konjonktival hiperemi, konjonktivada ödem (kemozis), venöz dilatasyon sonucu infraorbital ödem, alt kapaklarda allergik shiners olarak adlandırılan hafif morumsu şişlik ve Dennie-Morgan çizgileri olarak adlandırılan alt kapakta çizilenme veya katlantılar görülebilmektedir (105).

Burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve göz kaşıntısı alerjik rinokonjonktivitli hastalarda yaşam kalitesini en çok etkileyen üç semptomdur. Rinitli hastalarda yaşam kalitesi %4,6 oranında etkilenirken, konjonktivit bulgularının eşlik etmesi ile bu oran %10,7'ye yükselmektedir (106).

Alerjik rinokonjonktivit tedavisinde sistemik ikinci kuşak antihistaminikler ve İNKS kullanılmaktadır. Göz semptomlarına yönelik topikal antihistaminikler, mast hücre stabilizörleri veya her iki aktiviteyi de içeren dual etkili göz damlaları kullanılabilir. Semptomlar çok şiddetli olmadığı sürece katarakt, glokoma ve viral enfeksiyonlar gibi yan etkilerden dolayı steroidli göz damlalarından kaçınılmalıdır. Tedaviye cevapsız şiddetli alerjik rinokonjonktivitte immünoterapi uygulanabilir (107).

2.1.9.7. Gastroözofageal Reflü ve Laringofaringeal Reflü

Mide içeriğinin özefagustan geriye doğru gelmesi gastroözofageal reflü (GÖR) olarak tanımlanır. Reflü durumu semptomlara sebep oluyorsa gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) denir. Astımın da eşlik ettiği AR'li hastalarda karın içi basıncının artmasıyla alt özefagus sfinkter basıncı düşer ve GÖR semptomları oluşur (108).

Laringofaringeal reflü (LFR) ise ses kısıklığı, boğaz temizleme, kronik öksürük, postnazal akıntı, boğaz ağrısı ve globus hissi gibi şikayetlerin olduğu ancak gastroenterolojik semptomların ön planda olmadığı atipik tablodur (109).

AR'li olgularda tedaviye yanıt olmadığında ayırıcı tanıda GÖRH, LFR akla gelmelidir (107). Tedavide ilk basamak diyet ve yaşam tarzının değiştirilmesidir. Kilo vermek, yatmadan 2 saat önce beslenmemek, yatak başını yükseltmek gibi önlemler alınmalıdır. Önlemlere rağmen şikayetlerin devam etmesi halinde GÖR'e yönelik tedaviler kullanılabilir (109).

Alerjik eozinofilik özofajit, özefagus mukozasında yoğun eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Hastaların çoğunda astım, besin alerjisi, AR, egzema gibi atopik yatkınlık mevcuttur. Eozinofilik özofajitin en önemli nedenleri arasında besin alerjileri yer almaktadır. Eozinofilik özofajit tedavisinde eliminasyon diyeti, aminoasit formula mamalar, proton pompa inhibitörleri, düşük doz inhale kortikosteroid kullanılmaktadır (110).

2.1.9.8. Uyku bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apnesi

AR'nin uyku düzeni, yaşam kalitesi, okul ve/veya iş performansı üzerinde olumsuz etkileri olduğu birçok çalışmada bahsedilmiştir (3,111,112).

Yapılan çalışmalarda AR'nin uykuda solunum bozukluğu, OSA, daha kısa uyku süresi, düşük uyku kalitesi, uyku bruksizmi, gece terlemesi, enürezis nokturna ve gündüz işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12).

AR'li hastalarda, ağız solunumu, horlama ve orofaringeal hava akımı kısıtlılığı olması durumunda OSA akla gelmelidir. OSA, en sık görülen uyku bozukluğudur. Ülkemizde OSA prevalansı ise %0,9-1,9 olarak tahmin edilmektedir (113). AR'i olanlar hastalarda, olmayanlara göre iki kat daha fazla OSA rastlanmaktadır. Yalnızca AR değil NAR'da uykuda solunum bozukluklarına neden olabilmektedir. Ülkemizde AR hastalarında OSA sıklığı %36 iken NAR hastalarında ise %83 oranında saptanmıştır (114). OSA tanılı hastaların %11'inde, yıl boyu AR eşlik etmektedir. OSA tanılı hastalarda ev tozu akar duyarlılığı diğer alerjenlere göre daha sık rastlanmaktadır (115).

Alerjik hastalıkların uyku bozukluklarıyla olan ilişkisi oldukça karmaşıktır. AR patogenezinde rol oynayan inflamatuvar sitokinler merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyerek uyku bozukluğuna neden olur (116). Histamin, uyku-uyanıklık döngüsü ve arousallar üzerine etkili iken sisteinil lökotrienler, yavaş dalga uykusunda ve uykuda solunum bozukluğunda artış ile ilişkilidir. Bradikininler apne sayısında artış ile ilişkili

saptanmıştır (109). Krouse ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, AR tanılı hastalarda alerjik olmayanlara göre daha yüksek IL-1 β , IL-4 ve IL-10 düzeyleri olduğu saptanmış. Ve bunun uykuya başlamada gecikme, REM uykusuna geçişte gecikme, REM uyku süresinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Yapılan başka bir çalışmada, yüksek TH17/Treg oranı, obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların apne-hipopne indeksi ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (116). Treg ve TH17 arasındaki dengeyi sağlamada önemli bir faktör olan IL-6'nın, uyku-uyanıklık döngüsünü ve sirkadiyen ritmi düzenleyen önemli bir sitokin olduğu düşünülmektedir (118).

Birçok çalışma, OSA tedavisinde İNKS ve LTRA kullanımının subjektif yakınmalarda iyileşme olduğunu göstermiştir (119,120). Erişkinlerde İNKS kullanımı sonrasında subjektif uyku parametrelerinin düzeldiği ve hayat kalitesinin arttığı gösterilmiştir (121). OSA tanılı çocuklarda İNKS ve LTRA tedavilerinin bir diğer faydası da adenoid boyutundaki küçülmedir (122). Ayrıca, LTRA tedavisi ile Apne-Hipopne İndeksinde azalma tespit edilmiştir (110).

2.1.9.9. Kronik Öksürük

Kronik öksürük, çocuklarda 3 haftadan, erişkinlerde ise 8 haftadan sonra devam eden öksürük olarak tanımlanır. Kronik rinosinüzitin, kronik öksürük gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kronik öksürüğün postnazal akıntı, hava yolu enflamasyonu ve duyuşal nöral aşırı duyarlılık ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (123).

Asilsoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çocuklardaki kronik öksürüğün en sık nedeni; astım ve astım benzeri semptomlar (%25), persistan bakteriyel bronşit (%23,4), üst solunum yolu öksürük sendromu (%20,3) ve GÖRH (%4,6) olduğu saptanmıştır (124). Kronik öksürük tedavisi, altta yatan patolojiye uygun olarak düzenlenmelidir.

2.1.10. Alerjik Rinit Tedavisi

AR tedavisinde ilk olarak çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü sağlanmalıdır. Farmakolojik tedavi ve immunoterapi yöntemleri tedavinin diğer basamaklarını oluşturur (2).

2.1.10.1. Çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü

AR kontrolünde, alerjen (ev tozu akarı, polen, kedi, köpek, hamam böceği, küf) veya tahriş edici faktörlere (kirletici maddeler, sigara dumanı) maruziyeti azaltmaya yönelik müdahaleler uzun süredir kılavuzlarda yer almaktadır. Çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü ile alerjen seviyelerinde azalma sağlanabilmektedir. Ancak bu kontrolün semptomları azaltma üzerindeki etkisi sınırlıdır (2,125).

2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi

2.1.10.2.1. H1 Antihistaminikler

AR tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlardır. İntranazal ve peroral olmak üzere iki çeşit formu mevcuttur.

Oral H1 antihistaminikler, H1 histaminik reseptörünün reversibl kompetitif antagonistleridir. Birinci ve ikinci kuşak olarak iki gruba ayrılır (126).

Birinci kuşak oral antihistaminikler (difenhidramin, klorfeniramin ve bromfeniramin) antikolinerjik, antiserotonerjik, anti-alfa-adrenerjik etkileri mevcuttur. Ayrıca lipofilik özellikte oldukları için kan-beyin bariyerini geçebilirler. Ağız kuruluğu, göz kuruluğu, idrar retansiyonu ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkilere neden olabileceğinden AR tedavisinde önerilmemektedirler (90).

İkinci kuşak H1 oral antihistaminikler (loratadin, desloratadin, feksofenadin, setirizin, levosetirizin, bilastin, ebastin, rupatadin) H1 reseptörü için oldukça selektif olup birinci kuşakların aksine anti-kolinerjik etkileri yoktur. Ayrıca lipofobik olmaları ile kan-beyin bariyerine geçişleri sınırlıdır. Bu yüzden sedatif etkileri azdır (90).

İntranazal olarak ikinci kuşak H1 antihistaminik olan azelastin ve olopatadin preparatları bulunmaktadır. AR semptomlarında oral antihistaminiklere göre daha etkilidirler (127).

Nazal semptomlara karşı oral ve intranazal antihistaminiklerin etkileri İNKS'lerden daha düşük olması ile hafif şiddetli AR tedavisinde ilk basamak ilaçlardır (90). Orta-ağır AR'de İNKS tedavisine ek olarak oral antihistaminikler tedaviye eklenebilir. İNAH tedavisinin semptomlar üzerindeki etkinliği oral formlarına göre

eş veya üstündür (127). İNAH, göz semptomları üzerinde İNKS'lere göre daha başarılı bulunmuştur (128).

2.1.10.2.3. Kortikosteroidler

İNKS (mometazon, flutikazon furoat, flutikazon propiyonat, beklometazon dipropiyonat, budesonid, triamsinolon) güçlü anti-enflamatuar özellikleri ile AR tedavisinde etkili ilaçlardır. İlaçların etkisi 12 saat içinde başlar. Alerjenle karşılaşmadan 2-4 hafta öncesinde başlanıldığında etkinliği artar. Düzenli kullanıldığında etkinlikleri yüksektir (129).

İNKS orta-ağır persistan AR'li hastalarda en etkili ilaçlardır. Bundan dolayı orta-ağır persistan AR'de ilk tedavi seçeneğidir. İntranazal ve oral antihistaminikler ile beraber kullanıldığında LTRA'dan daha etkilidirler (130).

İNKS genellikle yan etki açısından güvenlidir ve hastalar tarafınca iyi tolere edilir. Nazal mukozada yüksek konsantrasyonda olsa bile emilimi düşük olduğu için sistemik yan etkisi düşüktür. Burun mukozasında lokal irritasyona bağlı kuruluk, burun kanaması (epistaksis) en sık görülen yan etkilerdir. Beklometazon hipotalamo-pituiter-adrenal aksı etkileyebilir. Bu yüzden çocuklarda büyüme-gelişme takip edilmelidir (129).

Sistemik kortikosteroidlerin mevsimsel AR tedavisinde yeri olsa da İNKS'lerden daha etkili değildir. Adrenal aksın baskılanması, osteoporoz, obezite, boy uzamasında duraksama, cushing sendromu gibi sistemik yan etkileri nedeniyle genellikle İNKS'ler öncelikli tercih edilir (6).

2.1.10.2.4. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Sisteinil lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast, zafirlukast ve pranlukast) nazal mukozadaki vasküler dilatasyonu ve permeabiliteyi azaltarak etki gösterir. AR'nin dört ana semptomuna etkilidir. Etkileri başladıktan 1 hafta sonra gözlenir, 4 haftada etkinliği en yüksek seviyeye ulaşır (131).

Mevsimsel AR tedavisinde, semptom ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi oral H1 antihistaminiklere göre daha güçlü olup İNKS'lere göre daha zayıftır. H1 antihistaminikler daha çok gündüz semptomlarında etkili iken LTRA'lar uykuda burun tıkanıklığı gibi gece semptomlarında daha etkilidir. LTRA, depresyon, anksiyete

gibi nöropsikiyatrik yan etkileri nedeni ile tek başına ilk tercih olarak kullanılması önerilmemektedir (5,131).

2.1.10.2.5. Dekonjestanlar

Oral dekonjestanların burun tıkanıklığına etkisi zayıftır. Uykusuzluk, sinirlilik, çarpıntı gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Bu yüzden, AR tedavisinde oral dekonjestanlar tercih edilmez (70).

İntranazal dekonjestanların rinitis medikomentozaya neden olduğu bilindiğinden en fazla 3 gün kullanılması önerilir (6).

2.1.10.2.6. Kombinasyon Tedavileri

Montelukast, hem oral H1 antihistaminikler hem de İNKS ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu için AR tedavisinde ilk seçenek değildir. Oral H1 antihistaminiklerin LTRA'ya eklenmesi ile nazal semptom skorlarının düzelmesinde belirgin üstünlük sağlandığı bilinmektedir. Kombine tedavi ile İNKS'ye neredeyse eşdeğer etkinlik elde edilmektedir. İNKS tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir (132).

Klinik pratikte oral H1 antihistaminik ve İNKS sıklıkla birlikte kullanılır. Ancak, İNKS tedavisi ile semptomlarda düzelme sağlandığında oral H1 antihistaminik eklenmesi önerilmez (133).

2.1.10.2.7. Fiks Kombinasyonlar

AR tedavisinde Türkiye'de kullanılan tek intranazal fiks kombinasyon flutikazon propiyonat ve azelastin hidroklorürdür. Bu ilaç kombinasyonu, 12 yaş ve üzerindeki olgularda intranazal H1 antihistaminik veya İNKS monoterapisinin yeterli olmadığı durumlarda ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (134,135).

2.1.10.2.8. Biyolojik İlaçlar

Monoklonal antikolar (MoAb) belirli molekülleri hedef alan ilaçlardır. Alerjik ve immünolojik hastalıklarda standart tedaviyle cevap alınamadığında tercih edilirler. Omalizumab, AR'li hastalarda serbest IgE düzeyini %99'a kadar azaltabilen monoklonal antikordur. Yapılan çalışmalarda etkili ve güvenli olduğu saptanmıştır.

Anti IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) ve anti-IL-4/IL-13 (Dupilumab) tedavileri diğer biyolojik ilaçlardır (136).

2.1.10.2.9. Diğerleri

İpratropium bromid (IPB), antikolinerjik içeren nazal sprey, mast hücre stabilizatörü olan nazal kromolin, salin irrigasyonu (nazal yıkama, nazal duş) AR tedavisinde kullanılan diğer yöntemlerdir (90).

Tablo 3: Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkileri

Tedavi	Oral H1 antihistaminik	Nazal H1 antihistaminik	İNKs	Nazal dekonjestan	IPB	Nazal kromolin
Semptom						
Akıntı	++	++	+++	0	++	+
Hapşırık	++	++	+++	0	0	+
Kaşıntı	++	++	+++	0	0	+
Tıkanıklık	+	+	+++	++++	0	+
Göz	++	++	++	0	0	+
Etkinin başlaması	1 saat	15 dk	12 saat	5-15 dk	15-30 dk	değişken
Etki devam süresi	12-24 saat	6-12 saat	12-48 saat	3-6 saat	4-12 saat	2-6 saat

2.1.10.3. Alerjen İmmünoterapi

Alerjen immünoterapi (AIT), orta-ağır AR ve beraberinde astımı olan tedaviye cevapsız olgularda uygulanması önerilmektedir (47). AIT, hem subkutan hem de sublingual immünoterapiyi içermektedir. Subkutan immünoterapi, bir kişinin alerjene spesifik IgE duyarlılığı gösterdiği aeroalerjenlerin terapötik aşılarının artan dozlarda kademeli olarak uygulanmasıdır. İmmünoterapi ile artan IgG antikorları IgE antikorları ile yarışır. Sonuç olarak IgG, IgE aracılı histamin salınımını ve IgE-alerjen komplekslerinin oluşumunu engeller (137).

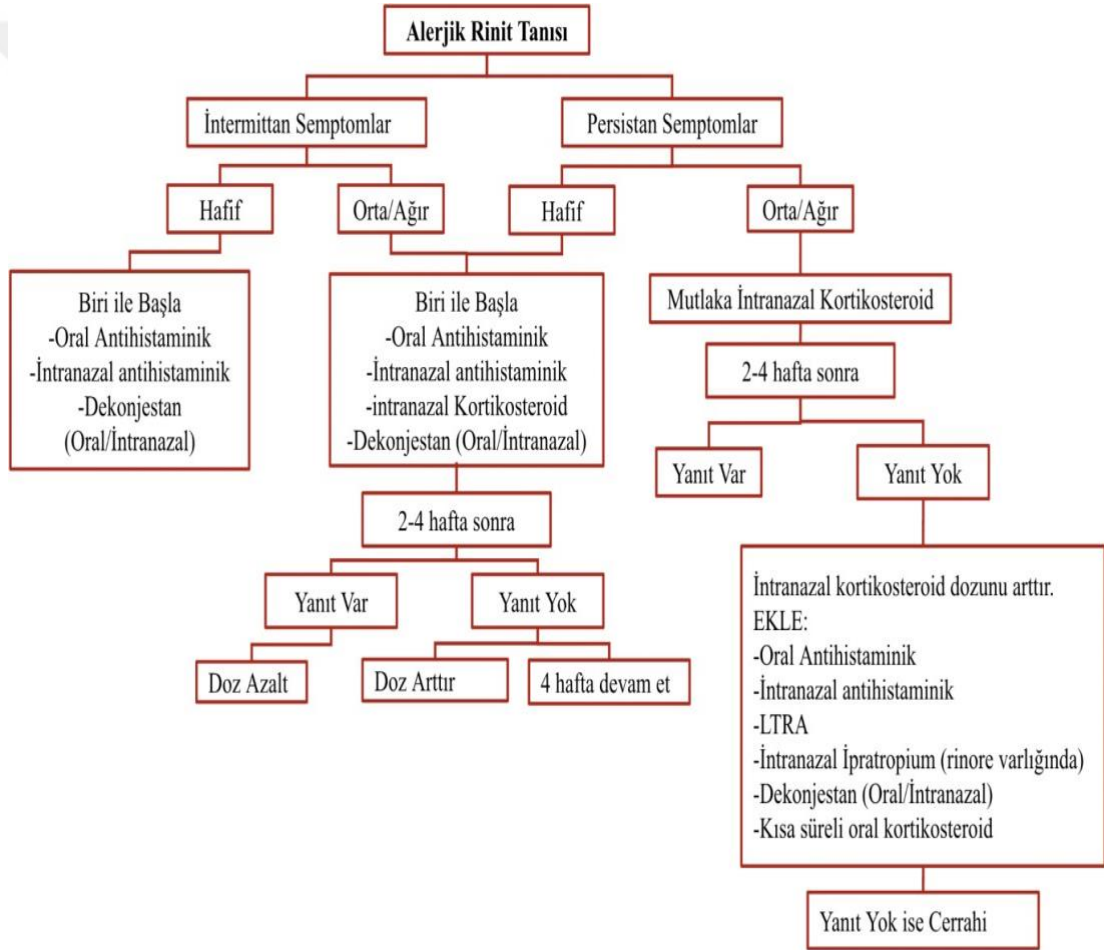
2.1.10.4. Cerrahi Tedavi

Farmakoterapi, immunoterapi gibi tedavilerden fayda görmeyen, ilaç tedavisinin kontraendike olduğu durumlarda alt konkalara yönelik cerrahi tedavi düşünülebilir (91).

2.1.10.5. Alternatif Tedaviler

Biorezonans, botulinum A toksini, fototerapi, akupunktur, radyofrekans ablasyon AR tedavisindeki alternatif tedavi seçenekleridir (89).

AR tedavi algoritması ARIA kriterlerine göre Şekil 3'te bahsedilmiştir.



Şekil 3: Alerjik rinit tedavi algoritması

2.1.11. Alerjik Rinit Hasta Takibinde Kullanılan Skorlar

2.1.11.1. Semptom Skoru

Alerjen maruziyeti ile ilişkili yakınmaların, ideal bir semptom skoru ile kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (138). Semptom ağırlığı için en sık kullanılan European Medicines Agency (EMA) ve Food and Drugs Administration (FDA) onaylı skorlama yöntemi olan Rinokonjonktivit Skorlama Sistemi'dir (RhinoConjunctivitis Scoring System, RCSS). Bu skorlama sistemi burun kaşınması, burun akıntısı, burunda tıkanıklık, hapşuruk, gözde kızarıklık ve gözde kaşıntı yakınmalarını içerir. Semptomlara 0-3 arasında skor verilir. Bu skorların toplamı 6'ya bölünür. Çıkan sonuç 1 ise bulgular belirgindir; fakat yakınmalar hafiftir. Sonuç 2 ise yakınmalara karşı hastada farkındalık vardır. Bundan dolayı hasta rahatsızdır ama tolere edebilir. Sonuç 3 ise hasta semptomları ve bulguları tolere etmekte zorlanır. Bu yüzden günlük aktivite ve/veya uyku durumu etkilenir (139).

Tablo 4: Rinokonjonktivit Skorlama Sistemi

Semptom skoru (0-3) TNSS*

Nazal yakınmalar	Kaşıntı Tıkanıklık Akıntı Hapşırık	0: Semptom yok 1: Hafif semptom (bulgular belirgin, fakat yakınmalar hafif) 2:Orta derecede semptomlar (yakınmalar farkındalık vardır,bundan dolayı rahatsızdır ancak tolere edilebilir) 3:Ağır semptomlar (semptomlar ve bulgular tolere etmekte zorlanılır, günlük aktivite ve/veya uyku etkilenir)
Oküler yakınmalar	Kızarıklık Sulanma	

*TNSS: Total nazal semptom skoru

2.1.11.2. İlaç Skoru (Medical score, MS)

AİT gibi uzun süre kullanılan tedavilerde, tedavinin etkinliğini değerlendirme amacı ile kullanılmaktadır (140).

2.1.11.3. Görsel Analog Skala (Visual analog scale, VAS)

Bir semptomun iki uç noktasını ifade eden 10 cm uzunluğundaki yatay bir çizgi belirlenir. AR hastaları, semptomlarının ciddiyetine veya hastalık kontrolünün durumuna göre karşılık gelen noktayı işaretler. Görsel analog skalasında, eşik değer 5 cm olup 5 cm'nin altındaki değerler hafif, 5 cm'nin üstündeki değerler orta-ağır rinit olarak tanımlanmıştır (141).

2.2. UYKU VE UYKU BOZUKLUKLARI

2.2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi

Uyku, sağlıklı yaşamın temel öğelerinden biridir. Çevreden gelen uyarılara karşı yanıtın ve farkındalığın azaldığı, geri dönüşümlü ve periyodik bir durumdur. İnsan yaşamının yaklaşık $\frac{1}{3}$ 'ünü oluşturmaktadır. Bu temel ihtiyaç yeteri kadar karşılanmadığında kişi fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak yetersiz duruma gelir (7). Çocukluk çağında uyku, büyüme ve gelişmeyi etkileyen önemli bir unsurdur. Çocuklarda uyku kalitesinin bozulması, çeşitli bilişsel bozukluklar, davranış bozuklukları ve eğitim, sosyal hayatta performans düşüklüğü ile ilişkilidir (8). Yapılan çalışmalar ile REM uykusundan yoksun bırakılan hayvanlarda bellek oluşumunun bozulduğu gözlemlenmiştir (142).

Yenidoğan bebekler gece gündüz fark etmeksizin, günlük 16-18 saatlik uyuma süresine sahiptirler. 3 ayın sonunda uykuyu birleştirme yetenekleri ve 9 aya kadar uyku konsolidasyonu gelişir (143,144). Çocuklarda 2 yaş civarındaki uyku süresi yaklaşık 9-10 saat olmalıdır. Bebeklerin uyku süresinin %50'sini REM uykusu oluşturur. 10 yaş civarında REM uykusu ve NREM uykusu yetişkin dönemdeki düzene ulaşır (145). Yaşamın ilk yıllarında özellikle süt çocukluğu döneminde uyku ile ilgili oluşan problemler, ileri yaşlarda kalıcı uyku problemlerine dönüşebilmektedir (144).

Uyku-uyanıklık döngüsü, medulladan beyin sapına, hipotalamus ve bazal ön beyine uzanan birçok merkezi ve nörotransmitterler ile düzenlenmektedir. Uyku ve uyanıklığı aktive eden nöronlar oral pontin retiküler nükleus, mezensefalik santral tegmentum, posterior hipotalamus ve orta hat beyin sapı, dorsolateral medüller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda yer almaktadır (146).

NREM uykusundan sorumlu alanların bulbus ve önbeyin bölgesinde, REM uykusuyla ilgili bölgelerin de ponsta olduğu bilinmektedir (147).

Uykuda rol alan nörotransmitterler; dopamin, serotonin, gaba aminobutirik asit (GABA), adenozin, asetilkolin, noradrenalin ve histamindir. Uyanıklıkta rol alan nörotransmitterler ise; asetilkolin, histamin ve noradrenalindir (146).

Uykunun bir mekanizmadan ziyade birçok mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Bunlardan biri retiküler aktive edici sistem (RAS)'in etkili olduğu mekanizmadır. Beyin sapında bulunan RAS, uyanıklık, dikkat ve bilinç oluşumunda rol oynayan kompleks, polisinaptik bir yoldur. Periferden kortekse ulaşan bütün duysal impulslar kortekste değerlendirilir. Değerlendirilen bu uyarıcı impulslar RAS'ı uyarır. Daha sonra RAS'tan kortekse uyarıcı yeni impulslar iletilir. Böylece pozitif feedback uyarılar ile beyin uyanıklık düzeyi sağlanır. RAS uyanık geçen sürede yorulur ve eksitator alanlar devre dışı kalıp inhibitör alanlar baskın hale gelir. Bunun sonucunda ise uyku oluşur. Bir diğer mekanizma, medulla oblongatada bulunan Rafe Nükleus'tan salınan inhibitör etkili serotonin, uykunun başlatılmasında rol oynar. Ayrıca Nervus Vagus'tan duysal nöronları alan Nükleus Traktus Solitarius içindeki bazı nöronlar uyarıldığında uyku oluşmaktadır. Karanlık ortamda melatonin salınımının artması ile uykunun oluşması da bir başka mekanizmadır (146–148).

2.2.2. Uykunun Evreleri

Elektromiyogram (EMG) ile yanak kaslarının hareketleri, elektrookülogram (EOG) ile göz hareketleri ve elektroensefalografi (EEG) ile beyin dalgaları ölçümleri yapılır. Elde edilen verilerle uyku evreleri tanımlanmıştır. Uyku, birbirini izleyen ve birbirinin etkisini azaltıp arttıran 2 evreden oluşmaktadır. Bunlar, hızlı göz hareketlerinin olduğu (rapid eye movement-REM) ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı (non rapid eye movement-NREM) evrelerdir (146,147,149).

Uyumak amacı ile gözlerinin kapanması ve tamamen uykuya dalma arasındaki süre latent uyku dönemidir. Uykuya geçme aşamasında çoğunlukla NREM uykusunun 1. 2. ve 3. evreleri görülür. 90 dakikayı takiben ilk REM dönemi başlar. Uyku siklusu, uykunun başlangıcından sonraki ilk REM döneminin sonuna kadarki süre olarak tanımlanır. Bu dönem bireysel farklılık göstermektedir. Genelde 90-120 dakika kadar

sürer ve bir gecede 4-6 kez tekrarlanır. Kişi, bu döngünün bittiği zamanlarda uyanırsa eğer uykusunu almış, dinlenmiş hisseder (149,150).

2.2.2.1. Hızlı Göz Hareketlerinin Olmadığı Uyku Dönemi: NREM Uykusu

NREM dönemi yaşla beraber değişkenlik göstermektedir. Yetişkinlere kıyasla çocuklar ve yaşlılarda NREM uykusu daha çok görülür. NREM uykusu, kendi içinde 4 evreden oluşur. 1 ve 2. evreler yüzeysel uyku, 3 ve 4. evreler derin uykunun olduğu evreleridir. Üç ve dördüncü evreler fiziksel dinlenmeyi sağladığı bilinmektedir. Ancak 1 ve 2. evrelerin işlevleri halen anlaşılamamıştır. NREM 3 ve 4. evreler derin uyku dönemi olduğu için kişiyi uyandırmak oldukça zordur. Çocuklarda büyüme hormonunun salgılandığı, vücut ısısı, kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısında azalmanın görüldüğü evre NREM uyku evresi 3 ve 4'tür (146,149).

2.2.2.2. Hızlı Göz Hareketlerinin Olduğu Uyku Dönemi: REM Uykusu

REM uykusu, epizodik hızlı göz hareketlerinin, kas seğirmelerinin, dil hareketlerinin, otonomik değişikliklerin ve rüya görmenin olduğu uyku dönemidir. REM uykusunda, EEG'de hızlı aktivasyon görülür. NREM uykusunun 4.evresinin devamı niteliğindedir. Uyku süresinin yaklaşık %25'ini oluşturur. Nörogelişimin hızlı olduğu yenidoğan ve çocuklarda uyku döneminin büyük bir bölümünü REM uykusu oluşturmaktadır (145,149).

2.2.3. Uyku Bozukluklarının Tanımı ve Sıklığı

Uyku-uyanıklık bozuklukları uykunun miktarı, kalitesi ve zamanlaması ile ilgili oluşan ve klinik olarak kişinin günlük işlevselliğinde azalmaya neden olan durumlar olarak tanımlanmaktadır (151).

ABD'de çocuklarının %60'ının uykusunun yetersiz olduğu saptanmıştır (9). Literatürde, Ispiroğlu ve arkadaşlarının okul çağındaki çocuklarda yaptığı bir çalışmada uyku bozukluklarının görülme sıklığının %12 olduğu saptanmıştır (10). Ayrıca %25 olduğu ve çoğu uyku bozukluğunun kalıcı olduğu gösterilmiştir (11). Çin'de yapılan toplam 3525 çocuğun katıldığı çalışmada her bir uyku tipi bozukluğu için prevalans %3,46 ile %6,30 arasında saptanmıştır (152). Türkiye'de 8 ve 12.

sınıfları içeren epidemiyolojik bir çalışmada, insomnia %9,7-%12,4, parasomnia %2,5-%12,8 olarak saptanmıştır (153).

Psikiyatri pratiğinde, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), depresyon/anksiyete bozukluğu ve otizm tanılı çocuklarda uyku bozukluklarının sıklıkla eşlik ettiği görülür (154). Otizm spektrum bozukluğu tanılı hastaların %44-83'ünde, DEHB tanılı hastaların %70'inde uyku bozukluğu olduğu tespit edilmiştir (155,156).

Çocuklarda uykuya dalmada güçlük %23, gece uyanma %28, kâbus görme %31, uykuda konuşma %32, uykuda dış gıcırdatma %9,5 olarak saptanmıştır (157). Başka bir çalışmada ise; uyurgezerlik %17, kâbus görme %10- 50, uykuda konuşma %5, uykuda horlama %10-12, obstrüktif uyku apne sendromu %2, şuursuz uyanma %17,3, çocukluk çağı davranışsal uykusuzluğu %10-30, gecikmiş uyku faz bozukluğu %7-16 olarak saptanmıştır (158).

2.2.4. Uyku Bozukluklarının Sınıflaması

2014 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM), uyku bozukluklarını 7 genel kategoride listelemiştir (159).

2.2.4.1. İnsomnia

İnsomnia, uykuya başlamada, uykuyu kaliteli bir şekilde devam ettirmede güçlük ve bozulmanın görüldüğü bir durumdur. Pediatrik insomnia, %10-50 arasında görülmektedir. Nörogelişimsel, psikiyatrik sorunları olan çocuklarda daha yüksek prevalanslara ulaşmaktadır. Endojen veya eksojen uyarılarla sempatik aktivite ve uyarılmışlık artar. Artan sempatik aktivitenin ve uyarılmışlığın insomnia tablosuna neden olduğu düşünülmektedir (160).

2.2.4.2 Parasomnia

Parasomnia, uykuya geçiş döneminde normalin dışında yapılan hareket ve davranışlardır. Genelde çocukluk çağına başlayıp yaşla beraber azalarak kaybolur (54). Fiziopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, uykuda rol oynayan korteks ve beyin sapındaki serotonerjik ve glutaminerjik imbalans nedeni ile kaynaklandığı düşünülmektedir (161).

NREM uykusunda görülen parasomniler özellikle 8-12 yaş arası ortaya çıkmaktadır. Konfüzyonel arousallar (uyanma) %17,3, uyurgezerlik %17, uyku terörü %2,2 olarak görülen NREM parasomnialardır (162).

REM döneminde görülen parasomniler 3 gruptur (162).

- a) REM uyku davranış bozukluğu; uykuda bağırma, gülme, yumruk atma gibi hareketler ile karakterize uyku bozukluğudur. Çocuklarda sık görülmez.
- b) Tekrarlayan izole uyku paralizi; uykuya dalarken veya uykudan uyanırken olan istemli hareketlerin yapılamaması durumudur.
- c) Kabus bozuklukları.

2.2.4.3. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları

Obstrüktif uyku apne sendromu, santral uyku apne sendromu, uyku ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları, izole semptom ve varyantları olmak üzere 5 gruptur. Horlama, izole semptom olarak sınıflandırılmıştır (163).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), çocuklardaki prevalansı %1-5'tir. Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda prevalansta artış gözlenmiştir. Üst solunum yolundaki tıkanıklık tonsil ve adenoidlerin büyümesi sonucunda gelişmektedir. Uyku sırasında solunumun önemli ölçüde azalması veya tamamen kesilmesi, kandaki oksijen seviyesinin düşmesine ve uykunun bölünmesine neden olur. Hastalarda sıklıkla gürültülü horlama ve dinlenemeden uyanma görülür. OUAS tedavi edilmediği takdirde kardiyovasküler sorunlar, bilişsel, davranışsal ve gelişimsel anomaliler ile sonuçlanabilir (164).

Santral uyku apne sendromu, uyku esnasında beyinde bulunan solunum merkezlerinden solunumu kontrol eden kaslara uygun sinyaller iletilmediğinde oluşan apne çeşididir. Santral uyku apnesi çocuklarda nadir görülür. Arnold-Chiari malformasyonu, Prader-Willi sendromu ve hipotiroidizm gibi hastalıklarda görülebilir (165).

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku esnasında meydana gelen hipoventilasyon sonrası PaCO₂ artışının olduğu klinik tablodur (163).

Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromunun tanısı için iki kriter gerekmektedir. Bunların birincisi; PSG'de, oksimetre ile bakılan arteriyel oksijen saturasyonunun en

az 5 dakika boyunca çocuklarda %90 ve altında, erişkinlerde ise %88 ve altında olmasıdır. İkincisi ise uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmamalıdır (163).

İzole semptom ve varyantları grubunda horlama bulunmaktadır. Horlama, solunumun inspiryum fazında görülen ancak ekspiryumda da olabilen, üst solunum yollarının daralmasına bağlı olarak ortaya çıkan yüksek sestir. Horlama diyebilmek için apne, hipopne, solunumsal arousal ve hipoventilasyon eşlik etmemelidir. Tanı için nörolojik ve/veya kardiyovasküler risk faktörü ve gündüz uyku hali olmamalıdır (160,163).

2.2.4.4. Hipersomni İle Seyreden Santral Hastalıklar

Hipersomni, gece uyku bozukluğu olmaksızın gündüz uyku hali olması olarak tanımlanır. Narkolepsi, artmış gündüz uyku atakları, katapleksi, uyku paralizisi ve halüsinasyonların eşlik ettiği hipersomni nedenlerinden biridir (159,166).

2.2.4.5. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Organizmaların yaklaşık 24 saatlik biyolojik ritmine “endojen sirkadiyen ritim” denir. Bu ritmi etkileyen hastalıklara sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları denilir (159).

2.2.4.6. Uykuyla İlgili Hareket Bozuklukları

Uykuda görülen hareket bozukluklarının patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Spinal eksitabilitasyonda değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca merkezi sinir sistemindeki dopamin ve demir eksikliğinin de patofizyolojide rol aldığı düşünülmektedir (167).

En sık görülen hareket bozuklukları, huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik bacak hareketleridir (159).

Süt çocukluğunun benign uyku myoklonusunda, bebek uyandığında miyokloniler sonlanır ve bu myoklonuslar uyanıklık döneminde görülmez. Genellikle 4-6 aylıkken kendiliğinden kaybolur (168).

2.2.4.7. Diğer Uyku Hastalıkları

Fatal familyal insomni, madde kullanımı ilişkili uyku bozuklukları, uyku ilişkili epilepsi, baş ağrısı, laringospazm, gastroözofageal reflü, miyokardiyal iskemi gibi medikal ve nörolojik hastalıklar bu grupta yer alır (159).

2.2.5. Uyku Bozukluklarının Tanısı

Çocuklarda uyku bozukluklarına tanı koyarken ebeveynden veya bakıcıdan alınan bilgiler oldukça değerlidir. Öyküde uyuma ve uykudan uyanma saatleri, uyuduğu ortam, uykuya dalma süresi, gece uyanmaları, gündüz uyuklamaları, uyku esnasında horlama veya solunumda duraksama, uykuda anormal hareketler, beslenme saatleri detaylı olarak sorgulanmalıdır. Stanford Uykululuk Ölçeği, Epworth Uykululuk Skalası (EUS), PUKİ ve uyku apne riskini ölçen Berlin Anketi gibi çeşitli anket çalışmaları ile uykunun subjektif değerlendirilmesi amaçlanmalıdır. Ayrıca aktigrafi, PSG, multiple uyku latans testi tanıya yardımcı uygulamalardır (169).

2.2.5.1. Aktigrafi

Aktigrafi, gündüz ve gece boyunca motor aktiviteyi algılayarak uyku-uyanıklık döngüsünü belirleyen saat şeklinde bir cihazdır. Non-invazivdir. Günlerce veri toplayabilmeyi sağlar (170).

2.2.5.2. Uyku Günlükleri ve Anketler

Anketler, süt çocuklarında daha çok uyku ortamı ve sakinleştirme yöntemlerine odaklanır. Büyük çocuklarda ise uyku-uyanıklık döngüsü, uyku hijyeni, uyku bozukluklarını sorgulayan sorular içermektedir (171). Uyku günlükleri uyku-uyanıklık döngüsünü günlük değerlendirilirken, anketler haftalık veya aylık gibi daha uzun süreli değerlendirmeyi sağlar. Yapılan çalışmalarda 3 günlük verilerin güvenilir olduğu belirtilmiştir (172).

2.2.5.3. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG), narkolepsi, obstrüktif uyku apne sendromu, huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozukluklarını belirlemede ve uyku bozukluklarının tedavi sürecini değerlendirmede altın standart bir yöntemdir. Elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG), elektrookülografi (EOG), elektrokardiyografi (EKG), solunum efor kaydı, ekstremitelerdeki kas aktivitesi, oksijen saturasyonu, kalp ritmi kaydedilen parametrelerdir (173).

2.2.5.4. Çoklu uyku latans testi

Narkolepsi tanısında altın standart yöntemdir (166).

2.2.6. Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler

2.2.6.1. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi

Çocuk uyku alışkanlıkları anketi (ÇUAA), Owens ve ark. tarafından, çocukların uyku alışkanlıkları ve uykuya ilgili sorunlarını değerlendirmek amacı ile geliştirilmiştir. Genel uyku sorunlarını ortaya koyarak ileri inceleme gerekliliğini belirlemektedir. ÇUAA, 33 madde ile sekiz alt ölçekten oluşmaktadır. Son bir haftayı değerlendirir. Toplam skorun 41 ve üzeri olması ‘klinik açıdan önemli uyku sorunu vardır’ olarak yorumlanır (174).

2.2.6.2. Epworth Uykululuk Skalası

Epworth Uykululuk Skalası (EUS), bireyin son bir ay içindeki gündüz uyku halini değerlendirmede kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Toplam puan 10 ve üzerinde ise ‘gündüz aşırı uyku hali vardır’ olarak yorumlanır (175).

2.2.6.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından, son bir ay içindeki uyku kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (176). PUKİ ile bireyin uyku süresi, uyku latansı, subjektif uyku kalitesi, uyku bozukluklarının varlığı, uyku ilacı kullanılıp kullanılmadığı, gündüz fonksiyonları değerlendirilir. Ölçek 7 ana başlık ve toplam 24 maddelik soru içerir.

Bu soruların 19'u bireyin kendisi tarafından cevaplandırılırken kalan 5 soru kişinin uykusunu gözlemleyen bir yakını, ebeveyni tarafından cevaplandırılır. Ölçekteki her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Toplam 21 puan üzerinden 5'in üstünde skor saptanması 'kötü uyku kalitesini vardır' olarak yorumlanır (177).

1966 yılında Ağargün ve arkadaşları, ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğine ilişkin çalışma yapmışlardır (178). Çocuklar için geçerlilik ve güvenilirliğine ilişkin çalışmayı ise 2020 yılında Ağadayı ve arkadaşları yapmıştır (179).

PUKİ bileşenleri 5 grupta değerlendirilir (180).

- a) Öznel uyku kalitesi: Katılımcının kendi uyku kalitesini çok iyi (0 puan) ile çok kötü (3 puan) arasında değerlendirmesi istenilir.
- b) Uyku latansı: Katılımcıya uykuya dalma süresi sorulur ve bu sürenin kaç dakika olduğu, 30 dakikadan fazla olup olmadığı sorularak değerlendirilir. Bu süre arttıkça uyku kalitesi kötüleşir.
- c) Uyku süresi: Katılımcı, gece uyku süresini kendi cevabı ile değerlendirir. 7 saat üzeri uyku süresi için 0 puan, 5 saatten az uyku süresi için 3 puan verilir.
- d) Alışılmış uyku etkinliği: Sabah yataktan kalkma saati ile gece yatağa girme saati arasındaki farkın, uykuda geçen süreye bölünmesiyle elde edilir. %85,00'den yüksek olanlara 0 puan, %65,00'den düşük olanlara ise 3 puan verilir.
- e) Uyku bozukluğu: Katılımcıdan gece rahat nefes alıp almama, kötü rüya görme, öksürme veya horlama olup olmaması, uykuda ağrı hissetme veya uykuda üşüme gibi 9 farklı soruya verilmesi istenilir. Cevaplar hafta süresinde hiç (0 puan), haftada 1 den az (1 puan), haftada 1 – 2 kez (2 puan), haftada 3 ve üzeri (3 puan) şeklinde değerlendirilir. 9 sorudan elde edilen puanlar toplanarak uyku bozukluğu puanı elde edilir.
- f) Uyku ilacı kullanımı: Son 1 ayda uyku ilacı kullanımı sorgulanır.
- g) Gündüz işlev bozukluğu: Son 1 ayda gündüz herhangi bir aktivite sırasında uyuklama olup olmadığı ve varsa eğer bunun işlerini aksatıp aksatmadığı sorgulanır. 2 sorunun cevaplarının toplamıyla gündüz işlev bozukluğu değerlendirilir.

PUKİ ölçeği ve ölçeğin değerlendirilmesi EK-2 ve 3'te ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

2.2.6.4. Mallampati Sınıflaması

Hasta nötral pozisyonda, ağzını mümkün olduğu kadar açması ve dilini ileriye doğru çıkarması ile faringeal yapıların ne kadar görünüdüğüne dair yapılan skorlanmadır (181).

2.2.6.5. Uyku Hijyen İndeksi Sorgulama Formu

Uyku hijyen indeksi, uyku hijyenini oluşturan uyku davranışlarını sorgulayan 13 sorudan oluşan bir formdur (169).

2.2.7. Uyku Bozukluklarında Tedavi

Çocuklardaki uyku bozukluğu tedavisinde ilk olarak uyku bozukluğuna neden olan sebep ortadan kaldırılmalıdır. Uyku bozukluklarını gidermek için uyku hijyeni kurallarına dikkat edilmeli, uyku için uygun çevre oluşturulmalı ve gerekli durumlarda farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. Küçük yaşlardaki çocuklarda uyku bozukluğuna yol açan bir çok durumun yaşla birlikte iyileştiği bilinmektedir (182).

2.2.7.1. Uyku Hijyeni

Uyku hijyeni, bireyin kesintisiz ve etkili bir şekilde uykuyu devam ettirme olarak tanımlanmaktadır. Düşük uyku kalitesine neden olan çevresel etmenlerin ve davranışların ölçölmesiyle belirlenir. Uyku hijyeni kavramında; düzenli uyuma ve uyanma zamanı, uykuya dalmak için ve yeterli uyku için gereken zaman, yatakta harcanan zamanın süresi, yatmadan önce yemek yememe gibi sınırlandırmalar yer almaktadır (183).

Uyku hijyeni için çocukların, her gece 20-30 dk gibi kısa sürelerle, hep aynı aktiviteyi içeren yatma zamanı ritüellerine sahip olmaları gerekmektedir. Bu konuda ebeveynlerin de uyumlu olması gerekmektedir. Uyku hijyeni gürültü, oda sıcaklığı, nem, oda aydınlatması gibi çevre koşullarından etkilenebilmektedir. Sigara ve alkol kullanımı, ekran maruziyeti, kafein içrikli gıdaların fazla tüketilmesi uyku üzerine

negatif etkisi vardır. Sağlıklı bir diyetin, spor yapmanın ve stres yönetiminin ise uyku üzerine pozitif etkisi mevcuttur (184).

2.2.7.2. Uyku Bozukluklarında Farmakolojik Tedavi

Çocuklarda uyku bozukluklarında farmakolojik tedavi pek tercih edilmez. Uykusuzluk tedavisinde ise kloralhidrat, antihistaminikler (difenhidramin, trimeprazine, niaprazine) kullanılabilir (182).

Benzodiazepinlerden klonazepam, parasomnilerin önlenmesinde kullanılabilir. Uyku ile ilgili hareket bozukluklarında demir eksikliği dışlandıktan sonra dopamin öncülleri karbidopa ve levadopa kullanılabilir. Melatonin, sirkadiyen ritim bozukluğuna sahip hastalarda kullanılabilir. FDA tarafından onaylı tek melatonin reseptör agonisti Ramelteon'dır. Ramelteon uyku latansını kısalttığı için uykuya başlama sorunu olanlarda kullanılabilir (185).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, 2013 yılında Brezilya’da güncellenmiş Helsinki Deklerasyonu Kararları’na, Hasta Hakları Yönetmeliği’ne ve İyi Klinik Uygulamalar Kuralları’na uygun olarak planlandı. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 21/03/2023 tarihinde B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/91 sayılı onayı alındı (**Bkz: Ek 1**).

Çalışma prospektif-kesitsel, anket çalışması olarak tasarlandı. Çalışmaya başlamadan önce tüm hasta ve ebeveynlere çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışma öncesinde bireylerden onam alındı (**Bkz: Ek 2**).

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine Mart 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında başvuran, 8-18 yaş arası AR tanısı almış toplam 167 hasta çalışmaya dahil edildi. 8 yaşından küçük çocuklar, uyku bozukluğu tanısı almış hastalar, uyku bozukluğu için ilaç kullanan hastalar ve AR dışında epilepsi, hipotiroidi, juvenil romatoid artrit, enurezis nokturna, inflamatuvar barsak hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi komorbid ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 167 hastaya ARIA kılavuzuna uygun tedavi başlanması planlandı. Tedaviye başlamadan önce hastaların uyku kaliteleri PUKİ ölçeği (**Bkz: Ek 3**) ile değerlendirildi. PUKİ anket çalışmasının ilk 19 soruluk kısmı alerjik tanılı hastalar tarafından yüz yüze görüşme ile birebir sorulup cevaplandırılırken, kalan 5 soruluk kısmı ebeveyn tarafından cevaplandırıldı. Aynı hastalar tedaviden 1 ay sonra kontrol muayenesine çağrıldı. PUKİ ölçeği tekrarlandı.

PUKİ; 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından, son bir ay içindeki uyku kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. PUKİ ile bireyin uyku süresi, uyku latansı, subjektif uyku kalitesi, uyku bozukluklarının varlığı, uyku ilacı kullanılıp kullanılmadığı, gündüz fonksiyonları değerlendirilir. Ölçek 7 ana başlık ve toplam 24 maddelik soru içerir. Bu soruların 19’u bireyin kendisi tarafından cevaplandırılırken kalan 5 soru kişinin uykusunu gözlemleyen bir yakını, ebeveyni tarafından cevaplandırılır. Ölçekteki her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Toplam 21 puan üzerinden 5’in üstünde skor saptanması ‘kötü uyku kalitesini vardır’ olarak yorumlanır (**Bkz: Ek 4**). 1966 yılında Ağargün ve arkadaşları, ölçeğin Türkçe geçerlilik ve

güvenilirliğine ilişkin çalışma yapmıştır. Çocuklar için geçerlilik ve güvenilirliğine ilişkin çalışmayı ise 2020 yılında Ağadayı ve arkadaşları yapmıştır.

Ayrıca çalışmamızda hastaların sosyo-demografik özellikleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi (VMI), cinsiyet), TNS skorları ve alerji tanısına yönelik tetkikleri kaydedildi. Hastaların ağırlık, boy persentilleri, Z skoru ve vücut kitle indeksleri (VKI) Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından pediatri ve çocuk endokrinolojisi hekimlerinin kullanımına yönelik olarak geliştirilen ÇEDD-Çözüm uygulaması kullanılarak hesaplandı.

TNSS; burun kaşıntısı, burun akıntısı, burunda tıkanıklık, hapşırık, gözde kızarıklık ve gözde kaşıntı yakınmalarını içeren skorlama sistemidir. Semptomlara 0-3 arasında puan verilir. Bu puanların toplamı 6'ya bölünür. Çıkan sonuç 1 ise bulgular belirgindir; fakat yakınmalar hafiftir. Çıkan sonuç 2 ise yakınmalara karşı hastada farkındalık vardır. Bundan dolayı hasta rahatsızdır ama tolere edebilir. Çıkan sonuç 3 ise hasta semptomları ve bulguları tolere etmekte zorlanır. Bu yüzden kişinin günlük aktivite ve/veya uyku durumu etkilenmiştir.

Çalışmamızda örneklem hesabı, okul çağındaki çocuklarda uyku sorunları görülme sıklığı %12, hata payı %5, güven düzeyi %95 kabul edilerek 163 olarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)17 kullanılarak yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler ve sayı (n) ile yüzdeler (%) kullanıldı. Sınıflandırılmış verinin karşılaştırmasında Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma gösteren niceliksel verilerde ise t testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 84'ü kız (%50,3), 83'ü erkek (%49,7) toplam 167 AR'li hasta katıldı. Olguların yaş ortalaması 11 yaş 10 ay (min:7 yaş 10 ay, max:17 yaş 10 ay), ağırlık Z skoru 0,5, boy Z skoru 0,2, vücut kitle indeksi (VKİ) Z skoru 0,3 olarak saptandı. Toplam 110 (%65,9) olgunun anne, baba, kardeşlerinin herhangi birinde AR, astım, atopik dermatit gibi atopik hastalık öyküsü olduğu saptandı. Olguların 79'unda (%47,3) sigaraya maruziyet saptandı. Çalışma grubumuzun demografik özellikleri Tablo 5'da sunuldu.

Tablo 5: Demografik özellikler

	n (%)
Cinsiyet (n=167)	
Kız	84 (50,3)
Erkek	83 (49,7)
	ortanca (en düşük-en yüksek değer)
Yaş (yıl, ay)	11,1 (7,1 – 17,1)
Ağırlık Z skoru (n=164)	0,5 (-3,3 – 5,3)
Boy Z skoru (n=164)	0,2 (-6,3 – 4,6)
Vücut kitle indeksi Z skoru (kg/m²) (n=164)	0,3 (-3,5 – 3,8)
	n (%)
Ailede atopi öyküsü	110 (65,9)
Sigara maruziyeti	79 (47,3)

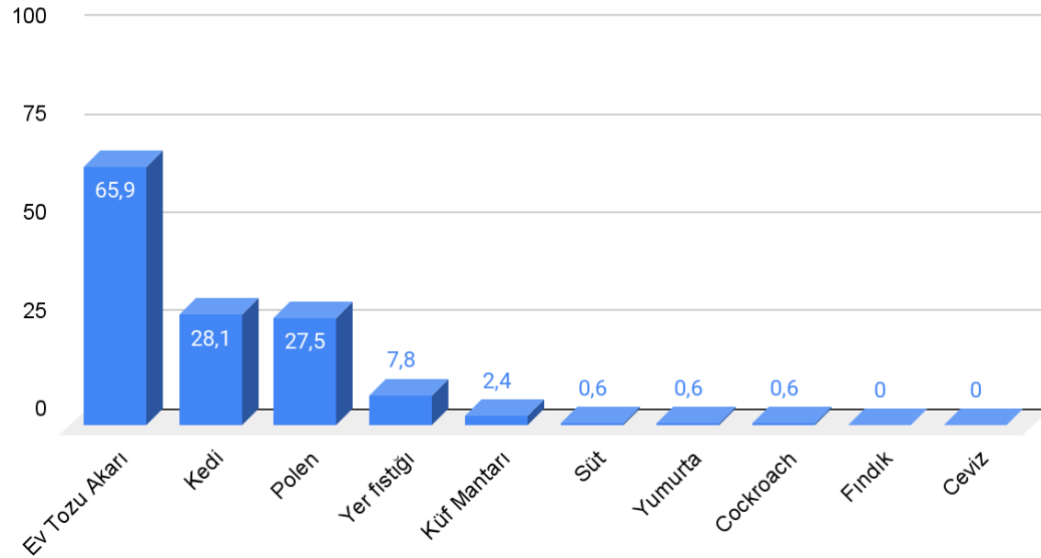
Hastaların dosyaları incelendiğinde, laboratuvar tetkiklerinden eozinofil medyan değeri %3,7 (min: %0,6, max: %18,7), total IgE medyan değeri 153 IU/L (min: 5,0 IU/L, max: 5109,0 IU/L) olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Eozinofil ve IgE düzeyleri

	ortanca (en düşük-en yüksek değer)
Eozinofil (hücre/mcL)	270,0 (30,0 – 1800,0)
Eozinofil (%)	3,7 (0,6 – 18,7)
Total IgE (IU/L)	153,0 (5,0 – 5109,0)

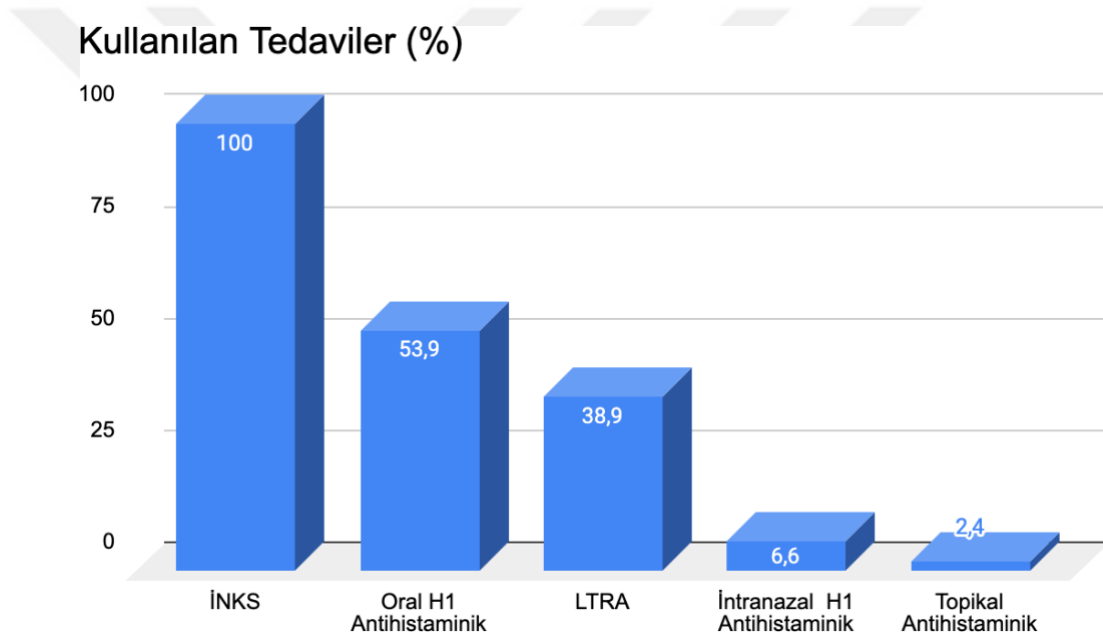
Hastaların dosyalarındaki laboratuvar tetkik sonuçlarına göre, 167 hastanın 129’unda (%77,2) bir veya birden çok alerjene karşı duyarlılık saptandı. En yüksek alerjen duyarlılığı toplam 110 hasta (%65,9) ile ev tozu akar duyarlılığı saptandı. Ev tozu akar duyarlılığını 47 hasta (%28,1) ile kedi duyarlılığı ve 46 hasta (%27,5) ile polen duyarlılığının takip ettiği görüldü (Grafik 1).

Alerjen duyarlılığı %



Grafik 1: Olguların spesifik IgE ve Deri Prick Testlerine göre alerjen duyarlılıkları

Hastaların dosyaları incelendiğinde, hastalara ARIA kılavuzuna uygun olarak İNKS (intranazal flutikazon propiyonat), intranazal/oral H1 antihistaminik, LTRA (oral montelukast), topikal antihistaminik (olopatadin göz damlası) tedavilerinin başlandığı görüldü. 167 olgunun 167'sine de 1. basamak tedavi olan İNKS başlandığı görüldü. 90 olguya (%53,9) oral H1 antihistaminik; 65 olguya (%38,9) LTRA; 11 olguya (%6,6) intranazal H1 antihistaminik ve 4 olguya (%2,4) topikal antihistaminik olan göz damlası başlandığı saptandı. 162 olgunun (%97) tedavilerini 1 ay boyunca düzenli kullandığı saptandı. Kullanılmış olan tedaviler Grafik 2'de sunuldu.



Grafik 2: Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yüzdeleri

Çalışmamızda olguların tedavi öncesi ve sonrası TNS skorları Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Olguların tedavi sonrası TNS skorunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Nazal semptom skorları

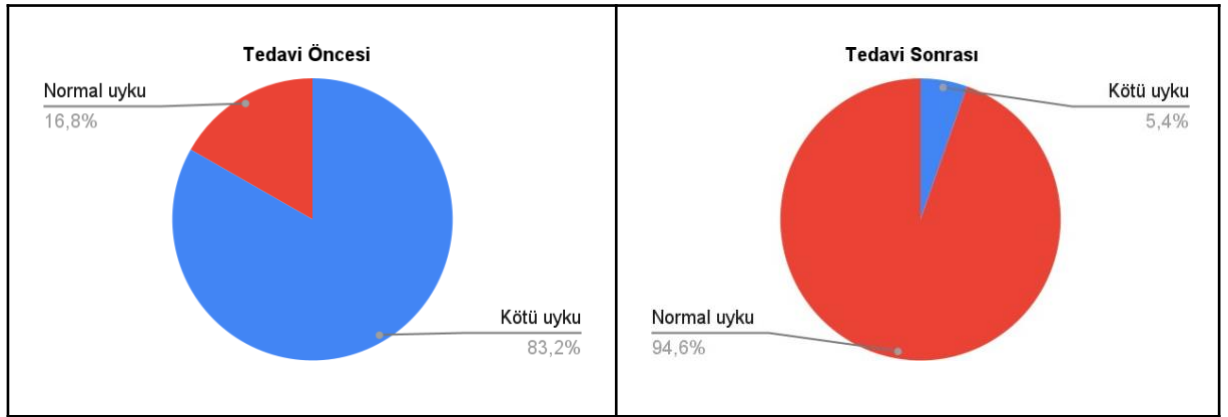
	Tedavi öncesi (n=167)	Tedavi sonrası (n=167)	p değeri*
TNSS	8,63 ± 3,09	0,23 ± 0,25	<0,001
Tıkanıklık	1,47 ± 1,46	0,06 ± 0,39	<0,001
Akıntı	1,59 ± 1,43	0,04 ± 0,29	<0,001
Kaşıntı	2,37 ± 1,09	0,05 ± 0,35	<0,001
Hapşırık	2,46 ± 1,01	0,06 ± 0,38	<0,001
Gözde kızarıklık	0,47 ± 1,05	0,02 ± 0,23	<0,001
Gözde sulanma	0,26 ± 0,82	0,00 ± 0,00	<0,001
Ortalama ± standart sapma değerleri, TNSS: Toplam Nazal Semptom Skoru *Wilcoxon testi			

Çalışmamızda PUKİ skorlarının tedavi ile ilişkisi Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Olguların tedavi sonrasında değerlendirilen PUKİ toplam ve alt ölçek puanlarında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (**p<0,001**). Kötü uyku kalitesinin tedavi ile ilişkisi ise McNemar testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi PUKİ toplam skoru 5 ve üzerinde olan 139 olgunun (%83,2) uyku kalitesi kötü saptandı. Tedavi sonrasında ise sadece 9 olgunun (%5,4) uyku kalitesi kötü saptandı. Tedavi sonrası olguların uyku kalitesinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (**p<0,001**) (Tablo 8- Grafik 3).

Tablo 8: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam ve alt ölçek puanları

	Tedavi öncesi (n=167)	Tedavi sonrası (n=167)	p değeri
Toplam puan (PUKİ)	8,19 ± 3,96	0,69 ± 1,75	<0,001 ^a
Öznel uyku kalitesi	2,18 ± 1,04	0,20 ± 0,53	<0,001 ^a
Uyku latansı	2,50 ± 1,12	0,17 ± 0,68	<0,001 ^a
Uyku süresi	0,32 ± 0,71	0,05 ± 0,21	<0,001 ^a
Alışılmış uyku etkinliği	0,44 ± 0,66	0,01 ± 0,11	<0,001 ^a
Uyku bozukluğu	1,35 ± 0,68	0,20 ± 0,40	<0,001 ^a
Uyku ilacı kullanımı	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-
Gündüz işlev bozukluğu	1,41 ± 1,30	0,06 ± 0,36	<0,001 ^a
Kötü uyku kalitesi (PUKİ≥5), n (%)	139 (83,2)	9 (5,4)	<0,001 ^b

Ortalama ± standart sapma değerleri, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
^aWilcoxon testi, ^bMcNemar testi



Grafik 3: Tedavi öncesi ve sonrası PUKİ ölçeğine göre uyku kalitesi

Olguların bireysel ve tıbbi özellikleri ile PUKİ toplam skorunda azalma arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Olguların cinsiyeti, ailede atopi öyküsünün olması, sigara maruziyeti, alerjen duyarlılığının çeşidi, farmakolojik tedavi seçenekleri ile uyku kalitesinde bozulma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Bireysel ve tıbbi özellikler ile PUKİ toplam puanında azalma düzeyinin karşılaştırması

		PUKİ toplam puanında azalma	p değeri*
Cinsiyet	Kadın	7,83 ± 4,01	0,250
	Erkek	7,17 ± 3,71	
Ailede atopi	Yok	7,93 ± 3,68	0,343
	Var	7,28 ± 3,96	
Ailede sigara kullanımı	Yok	7,53 ± 3,97	0,789
	Var	7,47 ± 3,78	
Spesifik IgE	Yok	7,24 ± 3,28	0,468
	Var	7,58 ± 4,03	
Ev tozu akar duyarlılığı	Yok	7,51 ± 3,27	0,838
	Var	7,50 ± 4,16	
Kedi duyarlılığı	Yok	7,64 ± 3,65	0,619
	Var	7,15 ± 4,40	
Polen duyarlılığı	Yok	7,33 ± 3,97	0,418
	Var	7,96 ± 3,60	
Yer fıstığı duyarlılığı	Yok	7,53 ± 3,87	0,614
	Var	7,23 ± 3,94	
İntranazal H1 antihistaminik	Yok	7,40 ± 3,84	0,167
	Var	8,91 ± 4,18	
Oral H1 antihistaminik	Yok	7,09 ± 4,02	0,218
	Var	7,86 ± 3,72	

LTRA	Yok	7,11 ± 3,95	0,122
	Var	8,12 ± 3,68	
Topikal antihistaminik	Yok	7,44 ± 3,83	0,109
	Var	10,25 ± 4,92	
Düzenli tedavi kullanımı	Yok	5,20 ± 3,19	0,151
	Var	7,57 ± 3,87	
Ortalama ± standart sapma değerleri, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi *Mann-Whitney U testi			

Olguların yaş, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve TNS skorundaki azalma ile PUKİ toplam skorunda azalma arasındaki ilişki Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Olguların TNS skorunda azalma ile PUKİ toplam skorundaki azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**p<0,001**). Ayrıca olguların yaşları büyüdükçe PUKİ toplam skorunda azalma arasında anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,025**). Ancak vücut kitle indeksi ve kilo ile PUKİ toplam skorunda azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p>0,05**) (Tablo 10).

Tablo 10: Yaş, vücut kitle indeksi ve kilo ile PUKİ toplam puanında azalma düzeyinin karşılaştırması

	PUKİ toplam puanda azalma		
	Korelasyon katsayısı*	p	n
Yaş	0,174	0,025	167
Vücut kitle indeksi Z skoru	-0,042	0,591	164
Kilo Z skoru	-0,071	0,366	164
TNSS'de azalma	0,321	<0,001	167
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, TNSS: Toplam Nazal Semptom Skoru *Spearman'ın sıra korelasyon analizi			

Çalışmamızda tek başına İNKS tedavisi kullanan olgu sayısı 56; İNKS ve oral H1 antihistaminik tedavilerini birlikte kullanan olgu sayısı ise 46 olarak saptandı. 44 olgunun ise İNKS, oral H1 antihistaminik ve LTRA tedavilerini birlikte kullandığı saptandı. Olguların kullandığı tedavi seçenekleri ile PUKİ toplam skorunda azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p=0,112**) (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi seçenekleri ve PUKİ toplam skorunda azalma düzeyleri

	PUKİ toplam skorunda azalma	p değeri*
İNKs (n=56)	6,48 ± 4,06	0,112
İNKs ve oral H1 antihistaminik (n=46)	7,87 ± 3,71	
İNKs, oral H1 antihistaminik, LTRA (n=44)	7,84 ± 3,77	
Ortalama ± standart sapma değerleri, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi *Kruskal-Wallis testi		

Çalışmamızda sadece İNKS kullanan olguların PUKİ toplam ve alt ölçek skorları tedavi öncesi ve sonrası Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. İNKS tedavisinden sonra, olguların kötü uyku kalitesinde, öznel uyku kalitesinde, uyku süresinde, uyku latansında, alışılmış uyku etkinliğinde, uyku bozukluğunda, gündüz işlev bozukluğunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Sadece intranazal kortikosteroid kullanan grupta PUKİ toplam ve alt ölçek puanları

	Tedavi öncesi (n=56)	Tedavi sonrası (n=56)	p değeri*
Toplam puan (PUKİ)	7,02 ± 4,12	0,54 ± 1,65	<0,001
Öznel uyku kalitesi	1,88 ± 1,15	0,13 ± 0,47	<0,001
Uyku latansı	2,36 ± 1,24	0,11 ± 0,56	<0,001
Uyku süresi	0,27 ± 0,70	0,05 ± 0,23	0,010
Alışılmış uyku etkinliği	0,34 ± 0,58	0,02 ± 0,13	<0,001
Uyku bozukluğu	1,23 ± 0,71	0,18 ± 0,39	<0,001
Uyku ilacı kullanımı	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-
Gündüz işlev bozukluğu	0,95 ± 1,24	0,05 ± 0,40	<0,001
Ortalama ± standart sapma değerleri, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi *Wilcoxon testi			

Çalışmamızda İNKS ve oral antihistaminik kullanan olguların tedavi sonrası kötü uyku kalitesinde, öznel uyku kalitesinde, uyku süresinde, uyku latansında, alışılmış uyku etkinliğinde, uyku bozukluğunda, gündüz işlev bozukluğunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: İntranazal kortikosteroid ve oral H1 antihistaminik kullanan grupta PUKİ toplam ve alt ölçek puanları

	Tedavi öncesi (n=46)	Tedavi sonrası (n=46)	p değeri*
Toplam puan (PUKİ)	8,30 ± 3,78	0,43 ± 1,33	<0,001
Öznel uyku kalitesi	2,24 ± 0,95	0,17 ± 0,49	<0,001
Uyku latansı	2,48 ± 1,15	0,07 ± 0,44	<0,001
Uyku süresi	0,37 ± 0,80	0,02 ± 0,15	0,004
Alışılmış uyku etkinliği	0,46 ± 0,66	0,00 ± 0,00	<0,001
Uyku bozukluğu	1,35 ± 0,67	0,13 ± 0,34	<0,001
Uyku ilacı kullanımı	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-
Gündüz işlev bozukluğu	1,41 ± 1,20	0,04 ± 0,29	<0,001
Ortalama ± standart sapma değerleri, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi *Wilcoxon testi			

Çalışmamızda İNKS, oral antihistaminik, LTRA birlikte kullanan olguların tedavi sonrası kötü uyku kalitesinde, öznel uyku kalitesinde, uyku süresinde, uyku latansında, alışılmış uyku etkinliğinde, uyku bozukluğunda, gündüz işlev bozukluğunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: İntranazal kortikosteroid, oral H1 antihistaminik ve LTRA kullanan grupta PUKİ toplam ve alt ölçek puanları

	Tedavi öncesi (n=44)	Tedavi sonrası (n=44)	p değeri*
Toplam puan (PUKİ)	8,75 ± 3,85	0,91 ± 1,85	<0,001
Öznel uyku kalitesi	2,36 ± 0,99	0,25 ± 0,58	<0,001
Uyku latansı	2,59 ± 1,04	0,23 ± 0,77	<0,001
Uyku süresi	0,34 ± 0,71	0,09 ± 0,29	0,005
Alışılmış uyku etkinliği	0,41 ± 0,66	0,00 ± 0,00	0,001
Uyku bozukluğu	1,39 ± 0,69	0,27 ± 0,45	<0,001
Uyku ilacı kullanımı	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-
Gündüz işlev bozukluğu	1,66 ± 1,31	0,07 ± 0,33	<0,001
Ortalama ± standart sapma değerleri, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi *Wilcoxon testi			

5. TARTIŞMA

Çocuklarda uyku bozuklukları ve gündüz uykululuk hali, okul başarısı yönünden ciddi bir tehdit oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Uyku bozukluğu sorunu devam ettiği sürece çocuklarda konsantrasyon bozukluğu, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ile okul başarısında düşme, akranları ile bütünleşememe, davranış bozukluğu gibi sorunlar ortaya çıkacaktır (154,185,186). AR'nin uyku kalitesi, yaşam kalitesi, okul ve /veya iş verimliliği üzerindeki olumsuz etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, AR'nin uykuda solunum bozukluğu, OSA, daha kısa uyku süresi, düşük uyku kalitesi, uyku bruksizmi, gece terlemesi, enürezis nokturna ve gündüz işlev bozukluğu ile ilişkisi saptanmıştır. Dolayısıyla AR sadece fiziksel bir sorun olmaktan çıkıp ruhsal ve davranışsal sorunlara yol açmaktadır (111,113,149,183,184,186).

Lee ve arkadaşlarının 331.686 çocukla yaptığı bir çalışmada, doktor tanılı AR prevalansı erkeklerde %28,6 iken kızlarda %19,5 saptanmıştır (187). Türkiye'de yapılan çalışmalarda AR tanılı hastaların cinsiyet dağılımı; Bodur ve arkadaşları %62,5 erkek, %37,5 kız (188), Ay ve arkadaşları %65,7 erkek, % 34,3 kız (189), Topal ve arkadaşları %60,3 erkek, %39,7 kız (190), Canitez ve arkadaşları %58,2 erkek, %41,8 kız (191), Küçükosmanoğlu %29,8 erkek, %70,1 kız (192), Çimen ve arkadaşlarının %42,4 erkek, %57,6 kız (193) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise AR tanılı 167 olgunun %49,7'si erkek, %50,3'ü kız olup her iki cinsiyet eşit dağılımda saptandı.

Birçok epidemiyolojik çalışmada, çocukluk çağı obezitesinin başta astım olmak üzere AR, atopik dermatit, kronik ürtiker gibi atopik hastalıklar için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Aşırı yağlanma, inflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin üretiminin artmasına neden olur. Bu durum, obezitenin düşük dereceli sistemik inflamasyona neden olarak atopik hastalıklara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (194). Paksoy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmadan AR olan ve olmayan çocukların VKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır (29). Kırmızıbekmez ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, alerjik hastalıkların VKİ artışıyla ilişkisi bulunmamıştır. Bunun aksine kilo, boy ve VKİ SDS değerleri hastalığın şiddeti ile negatif ilişkili bulunmuştur (195). Bizim çalışmamızda hastaların

ağırlık Z skoru medyan değeri 0,5, boy Z skoru medyan değeri 0.2 ve VKİ Z skoru medyan değeri 0,3 ile normal aralıklarda saptandı. AR ile boy, kilo, VKİ arasındaki ilişkiyi araştırmak için kontrol grubuna ihtiyacımız vardır.

Alerjik hastalıklarda etyolojide genetik ve epigenetik nedenler önemli bir yer tutmaktadır. İkiz çocuklar arasında yapılan bir çalışmada, AR için hesaplanan genetik aktarım %33 ile %91 arasında saptanmıştır (19). Aile atopi öyküsünün varlığı alerjik hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Swert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ailede atopi öyküsü olmayan çocuklarda atopi riski %9-18 iken ebeveynlerden herhangi birinde atopi olması durumunda bu risk %50'lere çıkmaktadır. Her iki ebeveynde de olması durumunda ise risk %70'leri bulmaktadır (196). Çalışmamızda, 167 olgunun 110'unda (%65,9) ebeveyn ve/veya kardeşinde atopi öyküsü saptandı. Ancak ailede atopi öyküsü ile AR arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için kontrol grubuna ihtiyaç vardır.

Serum Ige ve eozinofil düzeyi alerjik hastalık tanısında kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Altaş ve arkadaşlarının toplam 193 atopik hasta ve 100 kontrol grup ile yaptığı bir çalışmada, atopik hastaların eozinofil ve tIgE değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (197). Tülübaş ve arkadaşları, polikliniğine başvuran 443 çocuğu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. AR saptanan toplam 117 hastanın tIgE değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmişken, eozinofil değerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (198). Bizim çalışmamızda, hastaların total IgE sonuçlarının medyan değeri 153 (5,0-5109,0), eozinofil sonuçlarının medyan değeri ise %3,9 (0,1-52,0) olarak saptandı. Çalışmamızda olguların tIgE ve eozinofil sonuçları ile AR arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için kontrol grubuna ihtiyaç vardır.

AR'de alerjen duyarlılığı en sık ev tozu akarları, ağaç poleni, çimen poleni, yabani ot poleni, kedi, köpek ve küflere karşı görülmektedir (1,3,79). Zhang Xu-De ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %53,5'inde bir veya birden çok alerjene duyarlılık olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda en sık rastlanılan alerjen duyarlılığı %53,8 ile ev tozu akarları olup %36,3 ile mantar duyarlılığı ikinci sıklıkta saptanmıştır (198). Rjan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise Hindistanda çocukların yaklaşık %60'ının ev toz akarına karşı duyarlı olduğu gösterilmiştir (200). Ülkemizde yetişkin hasta grubunda, Denizli ili çevresinde 2019 yılında Topuz ve arkadaşları

tarafından, 3750 AR tanılı olgularda yapılan geriye dönük bir çalışmada, olguların %48,4'ünde alerjen duyarlılığı saptanmıştır. En sık görülen alerjen duyarlılığı %69 ile çimen saptanmıştır. Çimen duyarlılığını sırası ile %51,5 tahıl, %50,8 ağaç karışımı, %50,4 ot karışımı, %39,4 ev tozu akarı duyarlılığı takip etmektedir (201). Çocuklarda da yetişkinlerde olduğu gibi AR duyarlılığına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. 2021 yılında Güney Marmara Bölgesinde Bodur ve arkadaşları tarafından 2-18 yaşları arasındaki 331 AR tanılı çocukta yapılan çalışmada en sık %68,8 oranı ile ev tozu akar duyarlılığı saptanmıştır (188). 2016 yılında Ankara'da Ay ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, hastalarda en az bir alerjene karşı duyarlılık %42,6 olup, en fazla duyarlılık %23,6 oranı ile polen duyarlılığı saptanmıştır (189). 2013 yılında Malatya yöresinde Topal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada alerjen duyarlılığı sırasıyla; yabancı ot karışımı %48,5, ev tozu akarı %40,2, ağaç poleni karışımı %35,4, hamam böceği %30,6, mantar karışımı %27,5, kedi ve köpek epiteli %26,6 bulunmuştur (190). Bursa'da Canitez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada en sık ev tozu akar duyarlılığı %75 ile en sık oranda saptanmıştır (191). İstanbul'da Küçükosmanoğlu ve arkadaşları tarafından 532 çocukta yapılan bir başka çalışmada, %96,7 oranında en sık rastlanılan alerjen duyarlılığı ev tozu akarı olan *Dermatophagoides pteronyssinus* karşı saptanmıştır. İkinci sırada ise diğer sık görülen ev tozu akarı *Dermatophagoides farinae* %89,3 oranında saptanırken üçüncü sırada ise %18,5 oranında çayır polenleri bulunmuştur (192). 2023 yılında Elazığ ve Malatya yörelerinde Çimen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AR ve astım tanılı hastaların en sık %41,5 ile mantar karışımına karşı duyarlılık olduğu saptanmıştır. Mantar duyarlılığını sırası ile %36,7 ot polen karışımı ve %31 ile ev tozu akarlarının izlediği gözlenmiştir (193). Bizim çalışmamızda ise AR'li 167 hastanın %79,2'sinde en az bir inhalan alerjene karşı duyarlılık tespit edildi. En sık görülen %65,9 ile ev tozu alerjen duyarlılığı saptandı. Ev tozu akarı duyarlılığını %28,1 ile kedi, %27,5 ile polen karışımı, %7,8 ile yer fıstığı, %2,4 ile küf mantarının takip ettiği görüldü. Türkiye'de yapılan literatürdeki çalışmalarda genel olarak en sık rastlanan alerjen duyarlılığı polen/çimen duyarlılığı saptanmıştır. Ancak Marmara Bölgesi ve İstanbul'da yapılan çalışmalarda daha çok ev tozu duyarlılığı saptanmıştır. Bunun nedeninin inhalan alerjen dağılımının coğrafi bölge, iklim, yerleşim özelliklerine göre

değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. İstanbul'da yaşayan hastaların evlerinin birbirine çok yakın olması, evlerin yeterince güneş görmemesi, havalanmanın yeterince olmaması, İstanbul'un kalabalık nüfusunun ve sanayileşmenin getirdiği hava kirliliğinin bu durumu açıkladığını düşünmekteyiz.

Orta/ağır şiddetli alerjik rinit tedavi algoritmasında tek başına İNKS tedavisi etkili olduğu bilinmektedir. Ancak İNKS yanıtı olmayan olgularda, intranazal/oral H1 antihistaminik ve/veya LTRA ile kombine tedaviler önerilmektedir (1,89,134,202). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak tüm hastalara, orta/ağır şiddet AR'de ilk basamak tedavi olan İNKS olan flutikazon propiyonat başlandığı saptandı. İNKS tedavisine ek olarak hastaların 90'nına (%53,9) oral H1 antihistaminik (setirizin, ketotifen), 65'ine (%38,9) LTRA (montelukast), 11'ine (%6,6) İNAH (azelastin hidroklorür) ve 4'üne (%2,4) topikal antihistaminik (olopatadin göz damlası) tedavilerinin başlandığı saptandı.

Alerjen maruziyeti ile ilişkili yakınmaların semptom şiddetini belirlemede en önemli skorlama sistemi, EMA ve FDA tarafından onaylanan Rinokonjonktivit Skorlama Sistemi'dir (Rhino Conjunctivitis Scoring System, RCSS). Bu skorlama burun kaşıntısı, burun akıntısı, burunda tıkanıklık, hapşuruk ve gözde kızarıklık, kaşıntı yakınmalarını değerlendirilir. TNS skorlaması tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AR hastalarında tedavi ile semptom skorunda önemli ölçüde azalma saptanmıştır (203). McCormack ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, İNKS tedavisinin 2 ve 4 haftalık kullanımından sonra AR semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (204). Berger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise İNAH kullanımının TNS skorunda önemli ölçüde azalma olduğu saptanmıştır (135). Sardana ve arkadaşlarının çalışmasında, İNKS, antihistaminik (azelastin) ve LTRA (montelukast) tedavilerinin semptomlar üzerindeki etkisi araştırılmış. Çalışma sonunda her üç ilaç semptomlarda etkili olduğu saptanmış. Ayrıca çalışmada, LTRA'nın burun ve gözdeki kaşıntıyı, antihistaminiklerin ise burun akıntısını azaltmada daha etkili olduğu saptanmıştır (205). Çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi TNSS medyan değeri 8,63 saptandı. 1 ay sonra tekrar değerlendirilen TNSS medyan değeri ise 0,23 saptandı. Bu sonuçlar, literatüre uygun olarak tedavi ile semptom skorlarının gerilediğini göstermektedir.

Alerjik rinit hastalarında görülen uyku bozukluklarının, AR tedavisi ile düzelme olduğuna dair literatürde birçok çalışma vardır. Marcuccio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 3-6 yaş arasındaki 56 tane AR tanılı hastanın tedavi öncesi ve sonrası uyku kaliteleri karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde uyku kalitelerinin tedavi ile düzeldiği saptanmıştır (206). Başka bir çalışmada, toplam 78 AR'li hastaya uygulanan Stanford uykululuk ve Epworth uykululuk ölçekleri sonucuna göre tedavi ile nazal semptomları, gündüz yorgunluğu, somnolans ve uyku kalitesi düzeldiği saptanmıştır. Ayrıca AR tedavisi ile uyku kalitesinin düzelmesi, yaşam kalitesini de olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (207). Yüksel ve arkadaşları tarafından 7-16 yaş arası çimen polenine duyarlı 14 çocuk ve kontrol grubu kullanılarak yapılan bir çalışmada, çocuklar PUKİ ve aktigrafi ile değerlendirilmiş. AR grubunda PUKİ ve aktigrafi skorları kontrol grubuna göre daha kötü saptanmıştır. Aynı hastalara AR tedavisi uyguladıktan sonra tekrar edilen aktigrafi ve PUKİ anketi skorlarında düzelme olduğu saptanmıştır (208). Değirmenci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise uyku bozukluğu olan AR tanılı hastalar, spesifik immünoterapi başladıktan bir yıl sonra tekrar değerlendirilmiş. Kötü uyku kalitesine sahip olanların semptom skorlarının düşmesi ile uyku kalitelerinin düzeldiği saptanmıştır (209). Çalışmamızda 167 AR tanılı hastaya uygulanan PUKİ ölçeğine göre tedavi öncesi 139 hastada (%83,2) kötü uyku kalitesi saptanırken, AR tedavisi sonrasında sadece 9 hastada (%5,4) kötü uyku kalitesinin devam ettiği görüldü. Biz bu çalışmada, literatüre uygun olarak tedavi sonrası AR tanılı hastaların uyku kalitesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düzeldiği sonucuna vardık.

Boran ve arkadaşlarının astımlı hastalar üzerine yaptıkları bir araştırmada, cinsiyet, sigara içme durumu, sIgE, deri prick testi ile hastaların yaşam kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (210). Bizim çalışmamızda da AR'li hastaların uyku kalitelerinde cinsiyet, ailede atopi öyküsünü olması, sigara maruziyeti, sIgE ve tedavi seçenekleri arasında ilişki saptanmadı.

AR'li hastaların yaş, kilo, VKİ, semptom şiddetinin uyku bozukluklarına etkisi ile ilişkisini anlamada literatürde yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Urrutia-Pereira ve arkadaşları, astım ve AR'li çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, yaş ve VKİ ile uyku bozukluğu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (211). Hon ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, atopik dermatitli çocukların uyku bozukluğunda yaş ile arasında ilişki bulunamamıştır (212). Atopik dermatitli çocuklarda Sarı ve arkadaşlarının yaptığı başka çalışmada da, uyku bozukluğu ile yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır (213). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine olguların yaşları büyüdükçe PUKİ skorunda azalma saptandı. Ancak vücut kitle indeksi ve kilo ile PUKİ toplam skor azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Rinit semptomlarının şiddeti yaşam kalitesi, uyku kalitesi, günlük aktiviteleri, iş verimliliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. AR tanılı hastaların tedavi belirlenmesi ve takibinde kullanılan semptom skorlarının şiddetine göre uyku kalitesi ve yaşam kalitesi etkisi üzerine yapılan birçok çalışma mevcuttur (3). Jenkins anketi ile AR tanılı hastalarının uykularının incelendiği bir çalışmada, orta/ağır şiddetli hastalarda hafif olanlara göre yaşam kalitesi ve uykunun daha fazla etkilendiği saptanmıştır (214). Cao ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada, rinore, burun kaşınması ve hapşırma gibi nazal semptomların şiddetinin uyku kalitesini etkilediğini göstermişlerdir (215). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak TNSS'deki azalma ile PUKİ skorundaki azalma arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu sonuç ile çalışmamız, TNSS daha düşük olan; semptom şiddeti daha az olan olguların PUKİ skoru daha düşük; uyku kalitelerinin daha iyi olduğunu gösterdi.

ARIA kılavuzunda AR tedavisi semptom skoruna göre belirlenen tedavi algoritmasında orta/ağır şiddetli olanlarda İNKS tedavisi tek başına veya intranasal/oral H1 antihistaminik ve LTRA ile kombine tedavi önerilmektedir (1,3,15). Tek başına İNKS (flutikazon propiyonat) veya diğer tedavi seçeneklerinin, AR'li hastaların uyku kalitesine olumlu etkileri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Thongngarm ve arkadaşlarının AR tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada, İNKS kullanan hastaların tedavi ile TNS skorunda ve yaşam kalitelerinde düzelme saptanmıştır (216). Craig ve arkadaşlarının AR tanılı hastalarda yaptığı bir başka çalışmada , İNKS kullanan hastalar placebo ile karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda İNKS'nin uyku kalitesini iyileştirdiği saptanmıştır (217). Krishnamoorthy ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, montelukast ve diğer standart tedaviler ile AR tanılı hastaların yaşam kaliteleri ve semptom skorları arasındaki ilişki araştırılmıştır. LTRA kullanan hastaların semptom skorları ve yaşam kaliteleri

düzeltilme etkisi plaseboda daha güçlü saptanmış. Aynı çalışmada, LTRA ve bir oral antihistaminik kombine tedavisi, LTRA veya tek başına bir oral antihistaminikten daha etkili saptanmıştır (218). Esmailzadeh ve arkadaşları, LTRA ve İNAH tedavilerinin AR tanılı hastaların yaşam kalitelerine etkisini Sino-Nasal Symptom Sonuç Testi kullanarak karşılaştırmış. Çalışma sonucunda İNAH-İNKs birlikte kullanımının LTRA-İNKs birlikte ve tek başına İNKs kullanımından daha güçlü olduğu saptanmış. Ayrıca çalışmada hastaların yaşam kalitesinin düzelmesinde LTRA'nın İNKs'den daha büyük bir etkisi olmadığı saptanmış (219). Çalışmamızda 167 hastanın tamamına İNKs tedavisi başlandığı, 46 hastaya İNKs tedavisine ek oral antihistaminik tedavisi, 44 hastaya ise İNKs, oral antihistaminik ve LTRA tedavisinin birlikte başlandığı saptandı. Sadece İNKs kullanan; İNKs ve oral antihistaminik ikili tedavi kullanan; İNKs, oral antihistaminik ve montelukast üçünü birlikte kullanan hastaların tedavi öncesi PUKİ toplam skorları sırası ile 7,02; 8,30; 8,75 olarak saptandı. Tedavi sonrasında ise PUKİ toplam skorları sırası ile 0,54, 0,43, 0,91 olarak saptandı. Bu sonuçlara dayanarak olguların tedavi öncesi kötü olan uyku kaliteleri tedavi sonrasında düzeldiği, PUKİ skorlarının azaldığı saptandı. Ancak tedavi seçenekleri ile PUKİ toplam skorunda azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hastalarda en sık ev tozu akarına (%65,9) karşı alerjen duyarlılığı saptandı.
2. Çalışmamızda PUKI anketinin sonuçlarına göre hastaların 139'unda (%83,2) kötü uyku kalitesi saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak AR çocuklarda belirgin uyku kalitesinde düşmeye neden olmaktadır.
3. Çalışmamızda hastaların yaşı arttıkça PUKI toplam skorunun azaldığı ve aralarında ters yönlü ilişki olduğu saptandı.
4. Literatüre uygun olarak hastaların tedavi ile nazal semptom skorunda azalma saptandı.
5. Tedaviden sonra semptom skorundaki azalma ile hastaların uyku kalitelerinin de düzeldiği görüldü.
6. Hastaların tedavi ile PUKI toplam ve alt ölçek skorlarında alt skorlarında anlamlı düzeyde azalma saptandı. Bu sonuç bize, hastaların tedavi sonrası uyku kalitelerinin de iyileştiğini göstermektedir.
7. Çalışmamızda AR'nin çocuklarda uyku bozukluğuna neden olduğunu saptadık. Aynı zamanda uyku bozukluğunun tedavi ile düzelebileceği gösterdik.
8. Biz bu çalışma ile polikliniklerde AR şüphesi ile gelen hastaların uyku kalitesinin klinisyen tarafından değerlendirilmesini ve AR tanılı uyku bozukluğu olan hastaların tedavi ile izleminin yapılmasını gerektiğini önermekteyiz.
9. Alerjik rinit tanılı hastaların tedavi ile uyku bozukluklarının düzelmediği durumlarda başka etyolojik nedenlerin dışlanması gerektiğini; hastaların KBB, çocuk psikiyatrisi gibi diğer branşlara yönlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Mungan DVD, Kalpaklıoğlu DAF, Mısırlıoğlu DED, vd. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Alerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2022. Ekim 2022;ISBN:978-605-73455-4-7;S1-174.
2. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, vd. Allergic rhinitis. Nat Rev Dis Primer. 03 Aralık 2020;6 Suppl 1:95.
3. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, vd. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. Nisan 2008;63 Suppl 86:S8-160.
4. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, vd. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. Şubat 2016;6 Suppl 1:S22-209.
5. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, vd. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Allergy. Mayıs 2015;70 Suppl 5:S474-94.
6. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. Allergy Asthma Immunol Res. Temmuz 2011;3 Suppl 3:148-56.
7. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. Physiol Rev. Nisan 2013;93 Suppl 2:S681-766.
8. Emotional and Cognitive Impact of Sleep Restriction in Children - Sleep Med Clin. 2015 Jun;10 Suppl 2:107-15. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.02.009. Epub 2015 Mar 20.
9. McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, Croft JB, vd. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. Prev Med. Ekim 2011;53 Suppl 4-5:S271-3.
10. Ipsiroglu OS, Fatemi A, Werner I, Paditz E, Schwarz B. Self-reported organic and nonorganic sleep problems in schoolchildren aged 11 to 15 years in Vienna. J Adolesc Health. 2002 Nov;31Suppl 5:436-42. doi: 10.1016/s1054-139x(02)00423-8. PMID: 12401431.
11. Owens J. Classification and Epidemiology of Childhood Sleep Disorders. Sleep Med Clin. 01 Eylül 2007;2 Suppl 3:353-61.
12. D'Elia C, Gozal D, Bruni O, Goudouris E, Meira E Cruz M. Allergic rhinitis and sleep disorders in children - coexistence and reciprocal interactions. J Pediatr (Rio J). 2022;98(5):444-454. doi:10.1016/j.jpeds.2021.11.010
13. Kalogjera L. [Rhinitis in adults]. Acta Medica Croat Cas Hrvatske Akad Med Znan. 2011;65 Suppl 2:S181-7.
14. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. Immunol Allergy Clin North Am. 01 Mayıs 2016;36 Suppl 2:S215-33.

15. Kimihiro Okubo a, Yuichi Kurono b, Keiichi Ichimura c, Tadao Enomoto d, vd. The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020 - *Allergol Int.* 2020 Jul;69 Suppl 3:331-345. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.001. Epub 2020 May 27.
16. Crystal-Peters J, Crown WH, Goetzel RZ, Schutt DC. The Cost of Productivity Losses Associated With Allergic Rhinitis. *Am J Manag CARE.* 2000;6 Suppl 3.
17. Leader P, Geiger Z. Vasomotor Rhinitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2023.
18. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 19 Mayıs 2014;7 Suppl 1:S12.
19. Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. *Genes.* 17 Aralık 2021;12 Suppl 12:S2004.
20. Meltzer EO. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am.* Mayıs 2016;36 Suppl 2:S235-48.
21. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, vd. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41 Suppl 2:S73-85.
22. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, vd. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy.* Temmuz 1994;49 Suppl 6:S485-8.
23. Selçuk ZT, Caglar T, Enünlü T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* Mart 1997;27 Suppl 3:S262-9.
24. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Çokuğraş H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol.* 2000;16 Suppl 8:S693-9.
25. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, vd. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2001;43 Suppl 4:S286-92.
26. Tamay Z, Akcay A, Ones U, Guler N, vd. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Mart 2007;71 Suppl 3:S463-71.
27. Talay F, Kurt B, Tug T, Yilmaz F, Goksugur N. Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases among schoolchildren in Bolu, Turkey. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Nisan 2008;97 Suppl 4:S459-62.
28. Duksal F, Akcay A, Becerir T, Ergin A, vd. Rising trend of allergic rhinitis prevalence among Turkish schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Eylül 2013;77 Suppl 9:S1434-9.
29. Paksoy M, Eken M, Aydın S, Alev Oktay Z, vd. The effects of allergic rhinitis on growth, development and body mass indexes in school children. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India.* Ocak 2010;62 Suppl 1:S64-8.
30. Özkırış M. Kayseri'deki 14-17 yaş öğrencileri arasında allerjik rinit prevalansı. *Astım Allerji İmmünoloji.* 2010;8 Suppl 3:S163-9.

31. Celtik C, Okten S, Okutan O, Aydogdu H, vd. Investigation of indoor molds and allergic diseases in public primary schools in Edirne city of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Mart 2011;29 Suppl 1:S42-9.
32. Baççioğlu A, Söğüt A, Kılıç Ö, Beyhun E. The Prevalence of Allergic Diseases and Associated Risk Factors in School-Age Children and Adults in Erzurum, Turkey. *Turk Thorac J*. Nisan 2015;16 Suppl 2:S68-72.
33. Çobanoğlu HB, Işık AÜ, Topbaş M, Ural A. Prevalence of Allergic Rhinitis in Children in the Trabzon Province of the Black Sea Region of Turkey. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. Mart 2016;54 Suppl 1:S21-8.
34. Bolat E, Arikoglu T, Sungur MA, Batmaz SB, Kuyucu S. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: A perspective from the Mediterranean coast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45 Suppl 4:S362-8.
35. Şimşek Y, Yılmaz Ö, Yüksel H. Allerjik Rinit. *Asthma Allergy Immunol* doi: 10.21911/aa.373 *Asthma Allergy Immunol* 2018;16:59-69
36. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*. Mayıs 2011;66 Suppl 5:S579-87.
37. Bulek K, Swaidani S, Aronica M, Li X. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol*. 2010;88 Suppl 3:S257-68.
38. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 129 Suppl 4:S1441-51.
39. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31 Suppl 5:S370-4.
40. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. Şubat 2010;125 Suppl 2:S24-32.
41. Nur Husna SM, Tan HTT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med*. 07 Nisan 2022;9:874114.
42. Alerjen Spesifik İmmünoterapi *J Curr Pediatr* 2015;13 Suppl 1:46-55 Page 7. 52
43. Gangwar RS, Friedman S, Seaf M, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils in allergy: Close friends or just neighbors. *Eur J Pharmacol*. 01 Mayıs 2016;778:S77-83.
44. Nur Husna SM, Tan HTT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Nasal Epithelial Barrier Integrity and Tight Junctions Disruption in Allergic Rhinitis: Overview and Pathogenic Insights. *Front Immunol*. 2021;12:663626.
45. Sani MM, Ashari NSM, Abdullah B, Wong KK, vd. Reduced CD4⁺ terminally differentiated effector memory T cells in moderate-severe house dust mites sensitized allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Eylül 2019;37 Suppl 3:S138-46.
46. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
47. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Haziran 2016;137 Suppl 6:S1674-80.

48. He JS, Narayanan S, Subramaniam S, Ho WQ, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. Biology of IgE production: IgE cell differentiation and the memory of IgE responses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;388:S1-19.
49. Togias A. H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions. *J Allergy Clin Immunol*. Ekim 2003;112 Suppl 4:S60-68.
50. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. Mart 2011;8 Suppl 1:S106-14.
51. Pawankar R, Yamagishi S, Yagi T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol*. 2000;14 Suppl 5:S309-17.
52. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. Ekim 2011;1 Suppl 3:S157-67.
53. Watts AM, Cripps AW, West NP, Cox AJ. Modulation of Allergic Inflammation in the Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Sufferers With Topical Pharmaceutical Agents. *Front Pharmacol*. 29 Mart 2019;10:S294.
54. van der Harst P, de Windt LJ, Chambers JC. Translational Perspective on Epigenetics in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 01 Ağustos 2017;70 Suppl 5:S590-606.
55. North ML, Ellis AK. The role of epigenetics in the developmental origins of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. Mayıs 2011;106 Suppl 5:S355-61; quiz 362.
56. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, vd. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol*. Kasım 2011;128 Suppl 5:S996-1005.
57. Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, Lasky-Su J, vd. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Med Genomics*. 02 Ağustos 2014;7:S48.
58. Ferreira MAR, Matheson MC, Tang CS, Granell R, vd. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. Haziran 2014;133 Suppl 6:S1564-71.
59. North ML, Jones MJ, MacIsaac JL, Morin AM, vd. Blood and nasal epigenetics correlate with allergic rhinitis symptom development in the environmental exposure unit. *Allergy*. Ocak 2018;73 Suppl 1:S196-205.
60. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, vd. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. Haziran 2013;131 Suppl 6:S1479-90.
61. Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, vd. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J Pers Med*. 30 Haziran 2022;12 Suppl 7:S1093.

62. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20 Suppl 5:S364-71; quiz 2 p following 371.
63. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, vd. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. Ocak 2019;49 Suppl 1:S6-16.
64. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. Mayıs 2006;6 Suppl 3:S215-20.
65. Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K, Chusakul S, vd. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 02 Kasım 2019;2019 Suppl 11:CD010592.
66. Pfaar O, Raap U, Holz M, Hörmann K, Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly*. 24 Ocak 2009;139 Suppl 3-4:S35-40.
67. Bernstein JA, Salapatek AM, Lee JS, Nelson V, vd. Provocation of nonallergic rhinitis subjects in response to simulated weather conditions using an environmental exposure chamber model. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl 4:S333-40.
68. Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Tatar M. Effects of intranasal capsaicin challenge on cough reflex in healthy human volunteers. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. Eylül 2004;55 Suppl 3:S101-6.
69. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART) - *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2021 May; 59 Suppl 1: 1–157. doi: 10.4274/tao.2021.suppl.1
70. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, vd. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Şubat 2018;8 Suppl 2:S108-352.
71. An SY, Choi HG, Kim SW, Park B, vd. Analysis of various risk factors predisposing subjects to allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Haziran 2015;33 Suppl 2:S143-51.
72. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 01 Aralık 2015;136 Suppl 6:S1460-70.
73. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, vd. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*. Aralık 2004;114 Suppl 6:S155-212.
74. Cheng X, Sheng H, Ma R, Gao Z, vd. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45 Suppl 1:S25-32.
75. Modrzynski M, Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 01 Mayıs 2007;71 Suppl 5:S713-9.
76. Shetty NS, Lunge S, Sardesai VR, Dalal AB. A Cross-Sectional Study Comparing Application of Hanifin and Rajka Criteria in Indian Pediatric Atopic Dermatitis Patients to that of Other Countries. *Indian Dermatol Online J*. 29 Aralık 2022;14 Suppl 1:S32-7.
77. Uygunsoy M, Mevsi M V. Diagnostic Tests in The Management of Allergic Diseases in Primary Care. *Turk J Fam Med Prim Care*. 16 Mart 2020;14 Suppl 1:S141-6.
78. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 27 Nisan 2016;12:20.

79. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, vd. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. Ekim 2009;64 Suppl 10:S1507-15.
80. Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Insect Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol*. Eylül 2003;112 Suppl 3:S495-8.
81. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, vd. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 12 Ekim 2016;9 Suppl 1:S33.
82. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests - Agache - 2015 - *Allergy*. 2015 Apr;70 Suppl 4:355-65. doi: 10.1111/all.12586. Epub 2015 Feb 12.
83. Zetterström O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy*. Kasım 1981;36 Suppl 8:S537-47.
84. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, vd. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. Şubat 2020;13 Suppl 2:S100080.
85. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, vd. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. Mayıs 2016;27 Suppl 23:S1-250.
86. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease - 2015 Nov;70 Suppl 11:1393-405. doi: 10.1111/all.12698. Epub 2015 Sep 8.
87. Allergic and nonallergic rhinitis: can we find the differences/similarities between the two pictures? - *J Asthma*. 2009 Jun;46 Suppl 5:481-5. doi: 10.1080/02770900902849897.
88. van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*. Aralık 2005;60 Suppl 12:S1471-81.
89. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, vd. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. Temmuz 2017;47 Suppl 7:S856-89.
90. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, vd. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. Ekim 2020;146 Suppl 4:S721-67.
91. Yan CH, Hwang PH. Surgical Management of Nonallergic Rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. Ekim 2018;51 Suppl 5:S945-55.
92. Purello-D'Ambrosio F, Isola S, Ricciardi L, Gangemi S, Barresi L, Bagnato GF. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES). *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. Ağustos 1999;29 Suppl 8:S1143-7.

93. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome and related disorders. Clin Allergy Immunol. 2007;19:S87-100.
94. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. J Clin Med. 19 Temmuz 2021;10 Suppl 14:S3183.
95. The etiology and management of pregnancy rhinitis - Am J Respir Med. 2003;2 Suppl6:469-75. doi: 10.1007/BF03256674.
96. Kalpaklioğlu A, Yalim A, Üniversitesi K, Fakültesi T, Göğüs H, Abd İ, vd. Sporcularda Alerjik Rinit Tanı ve Yönetimi Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Athletes. 20 Aralık 2021;Online ISBN: 978-625-401-580-9:12-8.
97. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, vd. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 20 Şubat 2020;58 Suppl 29:S1-464.
98. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, vd. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. Allergy. Mart 1999;54 Suppl 3:S242-8.
99. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. Am J Respir Crit Care Med. Ekim 2000;162 Suppl 4-1:S1391-6.
100. Scadding G, Walker S. Poor asthma control?--then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group. Haziran 2012;21 Suppl 2:S222-8.
101. Sharifian MR, Mahmoudi M, Pourmomenarabi B, Keramati MR. Correlation between Allergic Rhinitis and Otitis Media with Effusion. Iran J Otorhinolaryngol. Temmuz 2019;3110 Suppl 5:S209-15.
102. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. Mediators Inflamm. Nisan 2004;13 Suppl 2:S75-88.
103. Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM, Jia H, vd. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. Şubat 2018;135 Suppl 1S:S33-9.
104. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Mayıs 2015;79 Suppl 5:S694-7.
105. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, vd. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy. Kasım 2012;67 Suppl 11:S1327-37.
106. Cibella F, Ferrante G, Cuttitta G, Bucchieri S, Melis MR, La Grutta S, vd. The Burden of Rhinitis and Rhinoconjunctivitis in Adolescents. Allergy Asthma Immunol Res. Ocak 2015;7 Suppl 1:S44-50.
107. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, vd. Management of ocular allergy. Allergy. Eylül 2019;74 Suppl 9:S1611-30.

108. Feng MC, Tsai YG, Chang YH, Kuo CH, Lin YC, Hung CH. Allergic rhinitis as a key factor for the development of gastroesophageal reflux disease in children. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. Aralık 2021;54 Suppl 6:S1167-74.
109. Alharethy S, Baqays A, Mesallam TA, Syouri F, Al Wedami M, Aldrees T, vd. Correlation between Allergic Rhinitis and Laryngopharyngeal Reflux. *BioMed Res Int*. 2018;2018:2951928.
110. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 28 Ağustos 2019;25 Suppl 32:S4598-613.
111. Roxbury CR, Qiu M, Shargorodsky J, Lin SY. Association between allergic rhinitis and poor sleep parameters in U.S. adults. *Int Forum Allergy Rhinol*. Ekim 2018;8 Suppl 10:S1098-106.
112. Şahin Önder S. Comparing the effects of allergic rhinitis and non-allergic rhinitis on quality of life in children. *Prax Otorhinolaryngol*. 07 Ekim 2020;8 Suppl 3:S132-6.
113. Gül A, Çınar F, Evren C, Uğur MB, Sarıkaya S. Basit horlama ve obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarında alerjik rinit prevalansı. *Turk J Ear Nose Throat*. 25 Nisan 2011;21 Suppl 2:S70-5.
114. Kalpaklıoğlu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 01 Temmuz 2009;103 Suppl 1:S20-5.
115. Canova CR, Downs SH, Knoblauch A, Andersson M, Tamm M, Leuppi JD. Increased prevalence of perennial allergic rhinitis in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2004;71 Suppl 2:S138-43.
116. Ye J, Liu H, Zhang G, Li P, Wang Z, Huang S, Yang Q, Li Y. The treg/th17 imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:815308. doi: 10.1155/2012/815308.
117. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Haziran 2002;126 Suppl 6:S607-13.
118. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue - *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jul;1261:88-96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x.
119. Chan CCK, Au CT, Lam HS, Lee DLY, Wing YK, Li AM. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea – a randomized, placebo-controlled study. *Sleep Med*. 01 Mart 2015;16 Suppl 3:S358-63.
120. Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. Eylül 2012;130 Suppl 3:S575-580.
121. Hughes K, Glass C, Ripchinski M, Gurevich F, vd. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. Mayıs 2003;58 Suppl 5:S380-5.

122. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, César JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 Temmuz 2008;2008 Suppl 3:S006286.
123. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Kollarik M. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther*. Nisan 2009;22 Suppl 2:S121-6.
124. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, vd. Evaluation of Chronic Cough in Children. *CHEST*. 01 Aralık 2008;134 Suppl 6:S1122-8.
125. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, vd. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Şubat 2015;152 Suppl 1:S1-43.
126. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. Aralık 2011;128 Suppl 6:S1139-1150
127. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. Şubat 2011;106 Suppl 2:S6-11.
128. Kaliner MA. Azelastine and olopatadine in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 01 Kasım 2009;103 Suppl 5:S373-80.
129. Pitsios C, Papadopoulos D, Kompoti E, Manoussakis E, vd. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. Mayıs 2006;96 Suppl 5:S673-8.
130. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. Kasım 2002;89 Suppl 5:S479-84.
131. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 01 Mart 2004;116 Suppl 5:S338-44.
132. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. Ekim 2016;83:989-97.
133. Feng S, Fan Y, Liang Z, Ma R, Cao W. Concomitant corticosteroid nasal spray plus antihistamine (oral or local spray) for the symptomatic management of allergic rhinitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Kasım 2016;273 Suppl 11:S3477-86.
134. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Eylül 2019;161 Suppl 3:S412-8.

135. Berger W, Bousquet J, Fox AT, Just J, vd. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy*. Ağustos 2016;71 Suppl 8:S1219-22.
136. Tan HTT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. Ekim 2016;16 Suppl 10:S70.
137. Çekiç Ş, Sapan N. Allergen Specific Immunotherapy. *Güncel Pediatri*. 01 Nisan 2015;13:46-55.
138. Rutter CE, Silverwood RJ, Asher MI, Ellwood P, vd. Comparison of individual-level and population-level risk factors for rhinoconjunctivitis, asthma, and eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *World Allergy Organ J*. 02Temmuz 2020;13 Suppl 6:S100123.
139. Li AR, Zhang K, Reddy PD, Nguyen SA, vd. Systematic review of measures of disease severity in rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Sep;11 Suppl 9:s1367-1377. doi: 10.1002/alr.22794. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33773058.
140. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, vd. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. Temmuz 2014;69 Suppl 7:S854-67.
141. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis - *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug;43 Suppl 8:881-8. doi: 10.1111/cea.12121.
142. Pandey A, Kar SK. Rapid Eye Movement sleep deprivation of rat generates ROS in the hepatocytes and makes them more susceptible to oxidative stress. *Sleep Sci*. 2018;11 Suppl 4:S245-53.
143. Arun Özer E, İşeri B, Sözen G, Aydın Y, Tellioğlu M, Sözen G, vd. Süt Çocukluğu Döneminde Uyku Bozuklukları. 13 Suppl 3:S171-5.
144. Sleep patterns and sleep disruptions in school-age children - *Dev Psychol*. 2000 May;36 Suppl 3:291-301. doi: 10.1037//0012-1649.36.3.291
145. A functional role for REM sleep in brain maturation - *Behav Brain Res*. 1995 Jul-Aug;69 Suppl 1-2:1-11. doi: 10.1016/0166-4328(95)00018-o.
146. Saygın M, Özgüner MF. Uykunun Mikro Yapısı ve Mimarisi. *Uyk. Bült./Slep Bult.*, 2020;1 Suppl 1:S9-29
147. Siegel JM. The Neurobiology of Sleep. *Semin Neurol*. Eylül 2009;29 Suppl 4:S277-96.
148. Jones BE. The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Prog Brain Res*. 1993;98:S61-71.
149. LeylaŞahin M. Uyku ve Uykunun Düzenlenmesi. *ET J*. 2013;22 Suppl 1:S93-8.
150. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. Haziran 2001;3 Suppl 3:S118-25.
151. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, vd. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med*. 12 Mart 2019;17 Suppl 1:S77.

152. Huang MM, Qian Z, Wang J, Vaughn MG, Lee YL, Dong GH. Validation of the sleep disturbance scale for children and prevalence of parent-reported sleep disorder symptoms in Chinese children. *Sleep Med.* Ağustos 2014;15 Suppl 8:S923-8.
153. Kilincaslan A, Yilmaz K, Oflaz SB, Aydin N. Epidemiological study of self-reported sleep problems in Turkish high school adolescents. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* Ağustos 2014;56 Suppl 4:S594-600.
154. Ivanenko A, Crabtree VM, Gozal D. Sleep and depression in children and adolescents. *Sleep Med Rev.* Nisan 2005;9 Suppl 2:S115-29.
155. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Nisan 2008;162 Suppl 4:S336-42.
156. Masi A, Moni MA, Azim SI, Choi B, Heussler H, Lin PI, vd. Clinical and behavioral attributes leading to sleep disorders in children on the autism spectrum. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* Temmuz 2022;15 Suppl 7:S1274-87.
157. Salzarulo P, Chevalier A. Sleep problems in children and their relationship with early disturbances of the waking-sleeping rhythms. *Sleep.* 1983;6 Suppl 1:S47-51.
158. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics.* Ekim 2012;9 Suppl 4:S687-701.
159. Genç S. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3): ICSD-3 ile Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflamasındaki Değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg* 2017; 8 Suppl 31: 23-31 doi:10.17944/mkutfd.376521
160. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am.* Haziran 2011;58 Suppl 3:S555-69.
161. Kotagal S. Parasomnias in childhood. *Sleep Med Rev.* Nisan 2009;13 Suppl 2:S157-68.
162. Tuncel D. Parasomniler: Tanı, Sınıflama ve Klinik Özellikleri - Parasomnias: Diagnosis, Classification and Clinical Features.2009;1:280-296
163. Burman D. Sleep Disorders: Sleep-Related Breathing Disorders. *FP Essent.* Eylül 2017;460:11-21.
164. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, vd. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* Eylül 2012;130 Suppl 3:S714-755.
165. Central sleep apnea in children: experience at a single center - *Sleep Med.* 2016 Sep;25:24-28. doi: 10.1016/j.sleep.2016.07.016. Epub 2016 Aug 31.
166. Overeem S, Black JL, Lammers GJ. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev.* Nisan 2008;12 Suppl 2:S95-107.
167. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med.* Kasım 2009;266 Suppl 5:S419-31.
168. Daoust-Roy J, Seshia SS. Benign neonatal sleep myoclonus. A differential diagnosis of neonatal seizures. *Am J Dis Child* 1960. Ekim 1992;146 Suppl 10:S1236-41.

169. Moturi S, Avis K. Assessment and treatment of common pediatric sleep disorders. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* Haziran 2010;7 Suppl 6:S24-37.
170. Sung M, Adamson TM, Horne RSC. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Ocak 2009;98 Suppl 1:S52-7.
171. Boran P, Ay P, Akbarzade A, Küçük S, Ersu R. Genişletilmiş “Bebek Kısa Uyku Anketi”nin Türkçe’ye çevirisi ve bebeklerde uygulanması. *Marmara Med J.* 15 Ekim 2014;27 Suppl 3:S178.
172. Hall WA, Liva S, Moynihan M, Saunders R. A Comparison of Actigraphy and Sleep Diaries for Infants’ Sleep Behavior. *Front Psychiatry.* 12 Şubat 2015;6:19.
173. Roberts DM, Schade MM, Mathew GM, Gartenberg D, Buxton OM. Detecting sleep using heart rate and motion data from multisensor consumer-grade wearables, relative to wrist actigraphy and polysomnography. *Sleep.* 13 Temmuz 2020;43 Suppl 7:S045.
174. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children’s Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep.* 15 Aralık 2000;23 Suppl 8:S1043-51.
175. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath Schlaf Atm.* Mayıs 2008;12 Suppl 2:S161-8.
176. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* Mayıs 1989;28 Suppl 2:S193-213.
177. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, vd. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 Aralık 2008;4 Suppl 6:S563-71.
178. Agargun, Y.M., Kara, H. and Anlar, vd. The reliability and validity the Pittsburgh sleep quality index. *Turkish Journal of Psychiatry.* 1996;7:107-111.
179. Ağadayı E, Çelik N, Başer DA. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *J Turk Sleep Med* 2020 doi: 10.4274/jtsm.galenos.2020.98598
180. Güllüoğlu MA, Kaya M, Özdemir KU, Şalva T. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. ve 6. Sınıf Öğrencilerinde Uyku Kalitesi ve Etkileyen Faktörler. *Maltepe Tıp Derg.* 31 Ağustos 2020;12 Suppl 2:S27-33.
181. Kumar HV, Schroeder JW, Gang Z, Sheldon SH. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014 Sep 15;10(9):985-90. doi: 10.5664/jcsm.4032. PMID: 25142764; PMCID: PMC4153107.
182. Nunes ML, Cavalcante V. [Clinical evaluation and treatment of insomnia in childhood]. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81 Suppl 4:S277-86.
183. Güneş Z. Uyku Sağlığının Korunmasında Uyku Hijyenin Rolü ve Stratejileri. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 30 Haziran 2018;27 Suppl 2:S188-98.

184. Chen MY, Wang EK, Jeng YJ. Adequate sleep among adolescents is positively associated with health status and health-related behaviors. *BMC Public Health*. 08 Mart 2006;6:59.
185. Beebe DW. A Brief Primer on Sleep for Pediatric and Child Clinical Neuropsychologists. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. Temmuz 2012;18 Suppl 4:S313-38.
186. Hö E, Şy S, A H, M Ö, vd. DSM-5 Level 2 Sleep Disorders Scale Validity and Reliability of Turkish Form (Form for Children Aged 11-17 Years and Parent Form for Children Aged 6-17 Years). *Noro Psikiyatri Arsivi Noro Psikiyatr Ars*. 2018 Jun 4;55 Suppl 3:256-260. doi: 10.5152/npa.2017.19324.
187. Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, vd. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J*. Haziran 2003;21 Suppl 6:S964-70.
188. Bodur M, Canitez Y, Çekiç Ş, Ocakoğlu G, Sapan N. Güney Marmara Bölgesindeki Alerjik Rinitli Çocuklarda Mantar Alerjenlerine Duyarlılık Oranlarının Araştırılması. *Çocuk Derg*. 20 Eylül 2021;21 Suppl 2:S111-8.
189. Ay S. , Civelek E. , Kaya E. K. , Güvenir H. , Misirlioglu E. D. , Toyran M. , Büyüktiryaki B. , Giniş T. , Kocabaş C. N. Evaluation of Skin Test Results for Childhood Who have Asthma by Itself or with Allergic Rhinitis. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017; 11 Suppl 3: 153-158.
190. Topal E, Çatal F, Ermi şteki n H, Özdemir R, vd. Malatya yöresinde astım ve alerjik rinit tanısı konulan çocukların deri prik testlerindeki aeroalerjen dağılımları. *Abant Tıp Derg*. 01 Eylül 2014;3 Suppl 3:S215-9.
191. Canitez Y, Çekiç Ş. Bursa Bölgesinde Alerjik Astım Tanılı Çocuklarda Ağaç Polen Alerjenlerine Duyarlılık Oranlarının Araştırılması. *Güncel Pediatri*. 09 Nisan 2021;19 Suppl 1:S67-75.
192. Küçükosmanoğlu E, Tanidir C, Demir F, Coşkun Ş, vd. İstanbul'da çocuklarda solunum allerjenleri duyarlılığı. *Gaziantep Med J*. 01 Nisan 2009;15 Suppl 3:S10-3.
193. Çimen SS, Atakul G. Elazığ ve Malatya Yörelerinde Yaşayan Astım ve Alerjik Rinit Tanılı Çocuklarda Deri Prik Testlerindeki Aeroalerjen Dağılımları. *Çocuk Derg*. 27 Mart 2023;23 Suppl 1:S35-41.
194. Stefani C, Pecoraro L, Flodmark CE, Zaffanello M. Allergic Diseases and Childhood Obesity: A Detrimental Link? *Biomedicines*. 22 Temmuz 2023;11 Suppl 7:S2061.
195. Kırmızıbekmez H, Doğru M , Gerenli N, Öztürkmen S, vd. Astım ve Alerjik Rinitli Çocuklarda Büyümenin Değerlendirilmesi ve Obezite İlişkisi. *Çocuk Derg*. 2018;18 Suppl 2:S78-85.
196. De Swert LF. Risk factors for allergy. *Eur J Pediatr*. Şubat 1999;158 Suppl 2:S89-94.
197. Altaş U, Ünlü DA, Güllüce H, Tunc E, vd. Evaluation of the Relationship between Laboratory Parameters and Allergy Tests in Children with Atopic Dermatitis. *Chron Precis Med Res*. 31 Temmuz 2023;4 Suppl 2:S168-71.
198. Tülübaş F. Evaluation of total IgE, CRP and blood count parameters in children with asthma and allergic rhinitis. *Dicle Med J Dicle Tıp Derg*. 01 Mart 2013;40 Suppl 1:S57-61.

199. Xu-De Z, Bei-Bei G, Xi-Juan W, Hai-Bo L, Li-Li Z, Feng-Xia L. Serum IgE Predicts Difference of Population and Allergens in Allergic Diseases: Data from Weifang City, China. *Mediators Inflamm.* 25 Haziran 2021;2021:6627087.
200. Rajan DPM, Khan S. House dust mite allergy is a major cause for respiratory symptoms and sleep disorders in young children. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2022;39 Suppl 4:S382-3.
201. Barlay F. Denizli ili çevresindeki alerjik rinit ön tanı olgularında deri prick testi sonuçlarımız; 15 yıllık retrospektif çalışma. *J Health Sci Med* 2020; 3 Suppl 3: 245-249 doi: 10.32322/jhsm.710017
202. Greiwe JC, Bernstein JA. Combination Therapy in Allergic Rhinitis: What Works and What Does Not Work. *Am J Rhinol Allergy.* Kasım 2016;30 Suppl 6:S391-6.
203. Zhang Y, Wei P, Chen B, Li X, vd. Intranasal fluticasone furoate in pediatric allergic rhinitis: randomized controlled study. *Pediatr Res.* Mayıs 2021;89 Suppl 7:S1832-9.
204. McCormack PL, Scott LJ. Fluticasone furoate: intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs.* 2007;67 Suppl 13:S1905-15.
205. Sardana N, Santos C, Lehman E, Craig T. A comparison of intranasal corticosteroid, leukotriene receptor antagonist, and topical antihistamine in reducing symptoms of perennial allergic rhinitis as assessed through the Rhinitis Severity Score. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31 Suppl 1:S5-9.
206. Marcuccio G, DI Bari MM, Precenzano F, Operto FF, vd. Relationship between sleep quality and rhinitis in children: role of medical treatment with isotonic and hypertonic saline. *Minerva Pediatr.* Ağustos 2021;73 Suppl 4:S301-6.
207. Abdelhafeez M. Effectiveness of intranasal steroids on rhinitis symptoms, sleep quality, and quality of life in patients with perennial allergic rhinitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* Ocak 2022;279 Suppl 1:S249-56.
208. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz H, Yilmaz O, Dinc G. Sleep actigraphy evidence of improved sleep after treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* Ekim 2009;103 Suppl 4:S290-4.
209. Değirmenci Bayrak P, Deveci A, Yilmaz Ö, Kırmaz C, Yüksel H. Alerjik rinitli hastalarda allerjen spesifik immünoterapinin uyku kalitesi üzerine etkisi. *Astım Allerji İmmünoloji.* 2009;7 Suppl 3:S169-73.
210. Boran P, Tokuç G, Pişgin B, Oktem S. Assessment of quality of life in asthmatic Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2008 Jan-Feb;50 Suppl 1:18-22. PMID: 18365586.
211. Urrutia-Pereira M, Solé D, Chong Neto HJ, Acosta V, vd. Sleep disorders in Latin-American children with asthma and/or allergic rhinitis and normal controls. *Allergol Immunopathol (Madr).* 01 Mart 2017;45 Suppl 2:S145-51.
212. Hon KLE, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* Kasım 2008;33 Suppl 6:S705-9.

213. Sari, S. , Geçkalan Soysal, D. & Turkeli, A. (2022). Atopik dermatit tanılı çocukların aile bireylerinde yaşam ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi . Pamukkale Medical Journal , 15 Suppl 3 , 475-483 . DOI: 10.31362/patd.1031195
214. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, vd. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. J Allergy Clin Immunol. Ocak 2006;117 Suppl 1:S158-62.
215. Cao R, Xu Y, Tao Z, Zhang Y, Chen W, Deng A. [Analysis of symptoms and quality of life in children with allergic rhinitis]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg. Aralık 2010;24 Suppl 23:S1071-3, 1076.
216. Thongngarm T, Wongs C, Phinyo P, Assanasen P, vd. As-Needed Versus Regular Use of Fluticasone Furoate Nasal Spray in Patients with Moderate to Severe, Persistent, Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. Mart 2021;9 Suppl 3:S1365-1373.e6.
217. Craig TJ, Mende C, Hughes K, Kakumanu S, Lehman EB, Chinchilli V. The effect of topical nasal fluticasone on objective sleep testing and the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2003;24 Suppl 1:S53-8.
218. Krishnamoorthy M, Mohd Noor N, Mat Lazim N, Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. Kasım 2020;80 Suppl 17:S1831-51.
219. Esmaeilzadeh H, Far NM, Nabavizadeh SH, Babaeian M, Hadipour M, Alyasin S. A Comparative Study of Montelukast and Azelastine add on Therapy in Moderate to Severe Allergic Rhinitis Treatment: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Am J Rhinol Allergy. Eylül 2022;36 Suppl 5:S559-67.