

Alerjik rinitin değişken prevalansı ve prevalansı etkileyen risk faktörleri

Variable prevalence of allergic rhinitis and risk factors affecting the prevalence

Dr. Öner Özdemir,¹ Dr. Bahri Elmas²

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Alerjik rinit burunda akıntı, hapşırık, kaşıntı ve tıkanıklık, sıklıkla konjonktival enjeksiyon ve gözde kaşınmayla karakterize olan burun mukozasının kronik enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağı alerjik rinit prevalansı dünya çapında hızlı bir artış göstermektedir. Ancak bölgeler arasında bariz farklar vardır, bu da alerjik rinitin gelişiminde değişen genetik ve çevresel etkenlere işaret etmektedir. Bölgesel bu fark, genetik yatkınlık yanında çevresel ve davranışsal faktörlerin hızlı değişimiyle meydana gelen 'Batı tarzı diyet' ve 'Batılı yaşam tarzı' ile esas olarak ilişkili bulunmuştur. Alerjik rinit gelişimine yol açan bazı ana ve potansiyel risk faktörleri halen net olarak bilinmemektedir. Bu derlemede, çoğu iyi bilinen ve bazı yeni ortaya çıkmış risk faktörleri son literatür verileri ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Alerjik rinit; prevalans; risk faktörü.

ABSTRACT

Allergic rhinitis is described as a chronic inflammation of the nasal mucosa causing rhinorrhea, sneezing, nasal congestion and itching, often characterized with conjunctival injection and ocular itching. The prevalence of pediatric allergic rhinitis has recently shown a sharp increase throughout the world. However, there are significant differences among the regions, thus indicating to the influence of varying genetic and environmental factors upon the development of allergic rhinitis. This regional difference is mainly related to the 'western diet' and 'western lifestyle', with its swift changes in environmental and behavioral factors, besides a genetic predisposition. Some main and potential risk factors contributing to the development of allergic rhinitis are still unclear. In this review, we discuss mostly well known and some emerging new risk factors in the light of recent literature.

Keywords: Allergic rhinitis; prevalence; risk factor.

Derlememizde öncelikle alerjik rinit (AR) tanımı yapıldıktan sonra, son literatür verileri ışığında Dünya'da ve ülkemizdeki prevalansı ile ilgili bilgiler aktarılarak; prevalansı etkileyebilecek risk faktörleri detaylı olarak tartışılacaktır. Son olarak ülkemizde yapılmış çalışmalarda saptanan prevalansı etkileyen özgün risk faktörleri vurgulanacaktır.

TANIM

Alerjik rinit; alerjenle karşılaştıktan sonra tip 1 immünoglobulin E (IgE)-aracılı reaksiyon ile oluşan burun mukozası enflamatuvar hastalığıdır. Nazal mukozanın enflamasyonu sonucunda oluşan akıntı, hapşırık, kaşıntı, burun tıkanıklığı ve sıklıkla gözde kaşıntı ve konjonktival enjeksiyon ile karakterizedir. Bilinen en



sık kronik solunum yolu hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde çocuklarda görülen en sık kronik hastalık olup, sağlık bütçesine yıllık toplam maliyetinin \$11.2 milyar olduğu bildirilmektedir.^[1]

ALERJİK RİNİTİN DÜNYA VE ÜLKEMİZDEKİ DEĞİŞKEN PREVALANSI

Literatürdeki prevalans çalışmaları sıklıkla 6-7 ve 13-14 yaş gruplarında altı soruluk benzer anketler ile gerçekleştirilmiştir. Anket sorularını 6-7 yaş grubundaki çocukların velileri, 13-14 yaş grubundaki çocukların ise kendileri cevaplamaktadır. En yaygın kullanılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması (International Study of Asthma and Allergies in Childhood; ISAAC) protokolüne dayalı anket çalışmalarında toplamda altı soru veli ya da çocuğa sorularak, kişinin yaşamı boyunca rinit (lifetime rhinitis), son bir yılda rinit semptomlarının olup olmadığı (current rhinitis); kendisine doktor tanılı AR tanısı konulup konulmadığı ve bu semptomların konjonktivite birlikte olup olmadığı, kişinin günlük yaşamını ne kadar etkilediği ve yine hangi zamanlarda görüldüğü sorgulanmaktadır (Tablo 1). ISAAC protokolüne dayalı faz I ve III çalışmaları prevalans saptamada kullanılan çalışmalardır. Prevalans çalışmasında anketteki altıncı soru (AR tanısının doktor tarafından konulup konulmadığı) kritik

ve gerçek kümülatif AR prevalansını yansıta- cık olan sorudur. Prevalansın tespitinde alternatif olarak alerjik rinit skorlaması (Score For Allergic Rhinitis; SFAR) denilen skorlama sistemi (Tablo 2) ve Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Anketi II (European Community Respiratory Health Survey II; ECRHS II) gibi anket sorularıyla (yedinci sorusu) kişinin AR olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmaktadır.^[2-4]

Alerjik rinit prevalansı ülkelere ve yaşa göre değişiklik göstermekle beraber küresel olarak değişik araştırmalarda pediatrik AR prevalansı ortalama %8.5 (%0.8-45.1) olarak bildirilmektedir.^[1-4] 1995 yılında başlayıp 1997'de sonlanan ISAAC faz I çalışmasında 6-7 yaş grubu, 38 ülke 91 merkezden, 257.800 çocukta yapılan araştırmada rino-konjonktivit prevalansının %0.8-14.9 arasında olduğu saptanmıştır.^[2] Çalışmada Doğu Avrupa, Merkez ve Güney Asya'da prevalansın düşük, Pasifik kıyısı ülkelerinde (Avustralya, Hong Kong, Yeni Zelanda, Güney Kore, Tayvan, Tayland) ve Güney Amerika'da ise daha yüksek gözleendiği bildirilmiştir. 2002-2003 yıllarında, 37 ülke 66 merkezin katıldığı 6-7 yaş grubu çocuklarda gerçekleştirilen ISAAC Faz III çalışmasında, AR prevalansının %2.2-27.8 arasında değiştiği bildirilmiştir.^[5] Türkiye'de 6-7 yaş grubundaki genel sıklık değişik çalışmalarda %2.9-43.5 arasında bildirilmiştir.^[6,7] Tamay ve

Tablo 1. Türkçeleştirilmiş standardize Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışma protokolündeki ana semptom sorgulaması

-
- 1 Grip ya da soğuk algınlığınız olmadığı halde hiç hapsirik, burun tıkanıklığı ya da burun akıntısı gibi şikâyetleriniz oldu mu?
 Evet Hayır (Eğer cevabınız hayır ise 6. soruya geçiniz).
 - 2 Son bir yıl içerisinde grip ya da soğuk algınlığınız olmadığı halde hiç hapsirik, burun tıkanıklığı ya da burun akıntısı gibi şikâyetleriniz oldu mu?
 Evet Hayır (Eğer cevabınız hayır ise 6. soruya geçiniz).
 - 3 Son bir yıl içerisinde bu burun probleminize burun kaşınması ya da göz yaşarması eşlik etti mi?
 Evet Hayır
 - 4 Son bir yılda hangi aylarda bu burun probleminiz meydana geldi?
 Evet Hayır (Hangileriye lütfen işaretleyiniz).
 Ocak • Şubat • Mart • Nisan • Mayıs • Haziran • Temmuz • Ağustos • Eylül • Ekim • Kasım • Aralık
 - 5 Son bir yılda bu burun probleminiz günlük yaşamınızı ne kadar kısıtladı?
 Hiç etkilemedi Çok az etkiledi Biraz etkiledi Belirgin etkiledi Çok fazla etkiledi
 - 6 Hiç bahar alerjisi (saman nezlesi) geçirdiniz mi?
 Evet Hayır
-

Tablo 2. Alerjik rinit skor sorgulaması

1.	Geçen yıl soğuk algınlığı dışında hapşırık, burun akıntısı, tıkanıklık probleminiz oldu mu?
2.	Geçen yıl burun belirtisiyle beraber gözde kaşıntı ve sulanma (rino-konjonktivit) oldu mu?
3.	Geçen yıl burun belirtilerinin çıktığı ay ya da mevsim hangisidir?
4.	Burun belirtinizi tetikleyen faktörler nelerdir (ev tozu, polen, akar, kedi-köpek gibi hayvan vb.)?
5.	Alerjik misin?
6.	Alerji testi yapıldı mı?
7.	Size doktor tarafından astım, egzama, alerjik rinit tanısı konuldu mu?
8.	Aile bireylerinde alerji (astım, egzama, alerjik rinit) öyküsü var mı?

ark.^[6-8] tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada 6-7 yaş grubu çocuklarda hekim tanı AR prevalansının ortalama %8.1 (%5.4-12.5) olduğu, İstanbul'un Avrupa yakasında (Eminönü, Güngören) Anadolu yakasından (Adalar) daha yüksek oranda olduğu ve İstanbul'un değişik ilçelerinde iki kata kadar fark bulunduğu bildirilmiştir. Civelek ve ark.^[9] tarafından ISAAC faz II dökümanları kullanılarak Türkiye'nin değişik bölgelerindeki beş farklı şehirde 9-11 yaşlarında 6.963 çocuk ile yapılan araştırmada AR prevalansı %23.5 olarak tespit edilmiştir. Bayram ve ark.^[10] tarafından Adana'da yapılan çalışmada 6-18 yaş grubundaki çocuklarda AR prevalansı %13.6 olarak bulunmuştur. Kurt ve ark.^[11] tarafından Türkiye'nin değişik bölgelerinden 14 şehirde, 6-15 yaş grubunda yapılan 25.843 kişilik anketi içeren PARFAIT çalışmasında 6-7 yaş grubunda AR prevalansı kırsal alanda %22.7, şehir merkezlerinde ise %17.8 olarak tespit edilmiştir.

Alerjik rinit prevalansı uluslararası çalışmalarda 13-14 yaş grubundaki çocuklarda 6-7 yaş grubundaki çocuklara kıyasla daha yüksek oranda (%14.6) görülmektedir. Elli altı ülkeden 155 merkezin katılımı ile 463.801 çocuk üzerinde yapılan ISAAC Faz I çalışmasında bu yaş grubundaki prevalans %1.4- 39.7 arasında bulunmuştur. Çalışmada 6-7 yaş grubuna benzer şekilde Doğu Avrupa, Merkez ve Güney Asya'da prevalansın düşük, Pasifik kıyısı ülkeler (Avustralya, Yeni Zelanda), Chicago, Hamilton ve Ontario'da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.^[2] Türkiye'de 13-14 yaş grubundaki çocuklarda AR prevalansının

%2.9-23.1 olduğu, ancak genel olarak Batı bölgeleri ve şehirlerde bu oranın daha yüksek izlendiği bildirilmiştir.^[12-15] Tamay ve ark.^[12] tarafından 13-14 yaş grubunda yapılan çalışmada; İstanbul'da AR prevalansının bu yaş grubunda ortalama %4.5 olduğu ancak aynı ilin değişik ilçeleri arasında bile 10 kata kadar farklılık (%1.4-14.5) bulunduğu, Avrupa yakası ilçelerinde daha düşük oranda izlendiği gösterilmiştir. Literatür verilerinin aksine, Türk çocuklarında 13-14 yaş grubundaki çocuklarda 6-7 yaş grubundakilere kıyasla, daha düşük oranda tespit edilmiştir. Türkiye'de 13 değişik ilin ISAAC vb. anket çalışmalarına göre farklı kümülatif doktor tanı AR prevalansı Tablo 3'de verilmiştir.^[16-31]

Yukarıda anlatıldığı gibi ülkeden ülkeye hatta aynı şehrin değişik ilçelerinde bile değişen AR prevalansını açıklamak için etyolojiye yönelik değişik araştırmalar gerçekleştirilmiş ve bu farkın nedeni özellikle ISAAC Faz II çalışmaları ile ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu makalede, muhtemel risk faktörleri doğum öncesi ve gebelik sürecinden itibaren irdelenecek, aynı zamanda doğum ve sonrasında suçlanan risk faktörleriyle beraber detaylıca son literatür verileri ışığında ele alınacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ: ALERJİK RİNİT GELİŞİMİ VE PREVALANSINI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

ISAAC Faz I ve diğer çalışmalarda AR prevalansının yaşa, ülkeye, bölgelere ve zamana göre değişken olabildiği yukarıda bahsedilen çalışmalardan anlaşılmaktadır. ISAAC Faz III çalışmaları prevalansın zaman içinde ülke ya da bölgeye göre değişimini göstermektedir. ISAAC Faz II çalışmalarında ise, etyolojik nedenler (risk faktörleri) irdelenmeye çalışılmıştır. Son zamanlardaki literatür verilerini de gözden geçirerek ortaya çıkarabildiğimiz ve prevalansı etkilediğini düşündüğümüz iyi bilinen ve bilinmeyen risk faktörleri aşağıda tartışılacaktır. Risk faktörleri prenatal, natal ve postnatal faktörler olarak üç grup halinde irdelenecektir. Alerjik rinit gelişimi ve prevalansını etkileyen risk faktörleri Tablo 4'de verilmiştir.

1- Prenatal dönem ve gebelikteki risk faktörleri

Bu bölümde gebelikle bebeğe geçen genetik materyalin (heredite) ve gebelik esnasında oluşabilecek diğer etkenlerin doğan bebekte AR oluşum ve prevalansına etkisi değerlendirilecektir.

Tablo 3. Türkiye’de 13 ilin Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışma ya da özgün anket çalışmalarında değişen doktor tanıli alerjik rinit kümülatif prevalansı gösterilmektedir

Kaynak	Şehir	Yaş	n	Yıl	Yöntem	%AR
Bayram ve ark. ^[10]	Adana	6-18	3.164	1997	ISAAC	13.6
Kendirli ve ark. ^[16]	Adana	6-14	2.334	1994	Özgün	8.8
Saraçlar ve ark. ^[17]	Ankara	7-12	3.024	1997	Özgün	11.7
Kalyoncu ve ark. ^[18]	Ankara	6-12	1.126	1992	Özgün	28
Kuyucu ve ark. ^[19]	Ankara	9-11	2.774	2006	ISAAC	8.3
Talay ve ark. ^[20]	Bolu	7-14	931	2004	ISAAC	23.2
Canitez ve ark. ^[21]	Bursa	6-7	2.154	2000	ISAAC	2.6
Canitez ve ark. ^[21]	Bursa	13-14	3.110	2000	ISAAC	2.9
Akçay ve ark. ^[13]	Denizli	13-14	3200	2002	ISAAC	4.3
Akçay ve ark. ^[22]	Denizli	6-7	2.467	2003	ISAAC	6.1
Ece ve ark. ^[23]	Diyarbakır	6-15	3.040	2000	ISAAC	12.9
Selçuk ve ark. ^[24]	Edirne	7-12	5.412	1994	Özgün	12.3
Akçakaya ve ark. ^[14]	İstanbul	6-15	2.276	1997	ISAAC	17.6
Tamay ve ark. ^[8]	İstanbul	6-12	2500	2006	ISAAC	7.9
Tamay ve ark. ^[12]	İstanbul	13-14	9.991	2013	ISAAC	4.5
Karaman ve ark. ^[15]	İzmir	9-11	2.112	2002	ISAAC	17
Karaman ve ark. ^[25]	İzmir	6-13		1993	ISAAC	6.3
Özkırış ve ark. ^[26]	Kayseri	14-17	1.214	2010	ISAAC	4.0
Çakır ve ark. ^[27]	Samsun	6-14	3.090	1997	ISAAC	9.1
Anlar ve ark. ^[28]	Samsun	5-16	1.310	2004	ISAAC	10.5
Arslan ve ark. ^[29]	Sivas	7-15	1.947	2008	ISAAC	25.2
Yıldırım ve ark. ^[30]	Sivas	6-13	569	1998	ISAAC	5.4
Zeyrek ve ark. ^[31]	Şanlıurfa	5-16	1.108	2004	ISAAC	2.9

AR: Alerjik rinit; ISAAC: Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjileri Çalışması.

GENETİK GEÇİŞ (ALERJİK HASTALIK VE ATOPİ ÖYKÜSÜ)

Alerjik rinitli çocukların ebeveynlerinde (anne-baba) alerji öyküsünün olması önemli bir risk faktörüdür. Çocukta AR gelişme riski; anne-babada alerji öyküsü yoksa %0-10, anne-babadan birisinde alerji öyküsü varsa %30-40, anne ve babanın her ikisinde de alerji öyküsü varsa %60-70 oranındadır.^[32] Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda dizigotiklerden daha yüksek oranda AR görülmesi de genetik geçişi desteklemektedir. Yedi bin İsveç’li ikizde yapılan çalışmada monozigotik ikizlerde %45, dizigotiklerde ise %25 oranında; ayrıca 3.808 Avustralya’lı ikizde yapılan çalışmada monozigotiklerin %61’inde dizigotiklerin ise %25’inde aynı anda AR görülmüştür.^[33,34] Mevsimsel AR’li hastaların %46’sında, perennial AR’lilerin ise %49’unda ailesel atopi öyküsü bulunduğu bilinmektedir.^[32,35]

GENETİK YATKINLIK

Cinsiyet: Çalışmalarda AR sıklığının cinsiyete göre değişimiyle ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Genel kabule göre prevalans, puberte öncesinde erkek çocuklarda daha yüksek iken, puberte sonrasında östrojen hormonunun etkisiyle kız çocuklarda daha yüksektir.^[36-38]

Polimorfizm: Değişik genlerdeki tek nükleotid polimorfizm (SNP)’leri AR’ye yatkınlığı artırabilmektedir. Özellikle, doğal (innate) immünite, sitokin genleri ve astımda sorumlu tutulan bazı genlerdeki polimorfizmlerin AR’ye yatkınlıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Toll-like reseptörler (TLR)’in özellikle TLR-2 ve TLR-4’deki polimorfizmleri AR riskinde artışa yol açmaktadır. İsveç, Danimarka ve Çinlilerde ise TLR-7 ve TLR-8 polimorfizmlerinin rolü önemlidir.^[39] Sitokin interlökin (IL-4, IL-6, IL-13, IL-27 ve tümör nekroz faktör-alfa) gen polimorfizmlerinin önemli de son zamanlarda ortaya konulmuştur.^[40,41]

Tablo 4. Alerjik rinitte risk faktörleri

AR riskini artıran durumlar	AR riskini azaltan durumlar
Prenatal	
Genetik geçiş	
<ul style="list-style-type: none"> Ebeveynlerde (anne-baba) alerji öyküsü 	
Genetik yatkınlık	
<ul style="list-style-type: none"> Puberte öncesi erkek cinsiyet Puberte sonrası kız cinsiyet TLR-2 ve TLR-4 gen polimorfizmleri Sitokin (IL-4, IL-6, IL-13, IL-27 ve TNF-α) gen polimorfizmleri A disintegrin and metalloprotease domain 33 (ADAM33) gen polimorfizmi Lökotrien C4 sentaz A-444C gen polimorfizmi 	
Prenatal diğer faktörler	
<ul style="list-style-type: none"> Genç anne yaşı Gebelik sayısının fazla olması Gebelik öncesi oral kontraseptif kullanımı Annenin alerjene yoğun maruziyeti Gebelikte ilaç (proton pompa inhibitörü, H2 antihistaminik, parasetamol ve antibiyotik) Koruyucu, renklendirici veya suni tatlandırıcı içeren ve fermente içeceklerin tüketilmesi Prenatal dönemde depresyon 	
Natal	
<ul style="list-style-type: none"> Bazı ay ve mevsimde doğum Sezaryenle doğum Gestasyonel matürite Yenidoğanda hastane yatışı Yenidoğan sarılığı 	
Postnatal	
Öz geçmiş	
<ul style="list-style-type: none"> Erken çocuklukta alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme (RSV, boğmaca ve kızamığa bağlı) İlk bir yaşta sık parasetamol kullanımı (> ayda bir) Süt çocuğunda yılda ≥ 4 antibiyotik kullanımı Adenoidektomi Yedi yaş öncesi tonsillektomi 	<ul style="list-style-type: none"> Çocukluk çağında ÜSVE geçirme Tekrarlayan viral enfeksiyonlar Hepatit A geçirme <i>Helikobakter pilori</i> enfeksiyonu geçirme Toksoplazma gondii geçirme Tüberküloz geçirme Kızamık geçirme BCG uygulanması
Diyet alışkanlıkları	
<ul style="list-style-type: none"> Anne sütü ile beslenmenin uzaması Batı tipi diyet ile beslenme Sık margarin ve tereyağı tüketimi Koruyucu, renklendirici, suni tatlandırıcı içeren içecekler Boza gibi fermente içecekler Pekmez ve turşu tüketimi Fast-food ile beslenme Kırmızı et ve kümes hayvanı etlerinin tüketimi 	<ul style="list-style-type: none"> İlk 2-6 ay anne sütü ile beslenme Akdeniz diyeti ile beslenme Tahıl ve pirinç tüketimi Balık yağı, balık ve diğer deniz ürünlerinin tüketimi Süt çocuğunda C, D vitamini ve multivitamin kullanımı Meyve ve doğal meyve suyu tüketimi Domates, çikolata ve kakao gibi antioksidanların tüketimi
Evdeki Yaşam Şartları	
<ul style="list-style-type: none"> Süt çocukluğu döneminde yeni eve taşınmak Betonarme, izocamlı, santral ısıtılı evde yaşamak Evde görünür şekilde küf bulunması Ev içinde fosil yakıt ve biyogaz kullanımı Aile sosyoekonomik düzeyinin yüksek olması Tüyden yapılmış yastık ve yatak takımları kullanımı Yaşamın ilk yılında bazı tüylü evcil hayvan maruziyeti (tavşan, hamster vb.) 	<ul style="list-style-type: none"> Kardeş sayısının fazla olması (özellikle büyük kardeş sayısı) Yaşamın ilk yılında bazı tüylü evcil hayvan maruziyeti (kedi, köpek)
Yaşam Tarzı	
<ul style="list-style-type: none"> Sedanter yaşam Aşırı kilo Şehirli yaşam tarzı Televizyon ve bilgisayar başında uzun zaman geçirme 	<ul style="list-style-type: none"> Egzersiz Antroposofik yaşam tarzı Kırsal yaşam tarzı Çiftlik yaşam tarzı
Çevresel Etkenler	
<ul style="list-style-type: none"> Aktif ve pasif sigara içme Hava kirliliği Trafik ilişkili hava kirliliği 	
Bazı Spesifik Hastalıklar	
<ul style="list-style-type: none"> Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) Kawasaki hastalığı geçirme Febril konvülsiyon Yenidoğanda fototerapi gerektiren sarılık Postnatal dönemde depresyon Utangaç ve içe dönük kişilik 	

Astımla ilişkili ADAM33 ve lökotrien genlerindeki polimorfizmler de suçlanmaktadır. Zihlif ve ark.^[42] tarafından Ürdünlü'lerde yapılan çalışmada ADAM33 (A disintegrin and metalloprotease domain 33) genindeki polimorfizmlerin AR'ye eğilime yol açtığı öne sürülmüştür. Eskandari ve ark.^[43] tarafından Mersin'de yapılan çalışmada AR'ye yatkınlıkta lökotrien C4 sentaz A-444C gen polimorfizminin rolü olduğu bildirilmiştir.

DİĞER FAKTÖRLER

Gebelik öncesi dönemde annenin alerjenlere yoğun maruziyeti ve oral kontraseptif kullanımının doğacak bebekte AR riskini artırabildiği düşünülmektedir.^[44,45] Yine annenin gebelikte proton pompa inhibitörü veya H₂ reseptör blokleri, parasetamol ve antibiyotik kullanımı çocukta AR riskini artırabilmektedir.^[44,46] Gebelikte meyve suyu veya koruyucu (SO₂ vb.), renklendirici veya tatlandırıcı katılmış içeceklerin sıklıkla tüketilmesi AR riskini artırabilmektedir.^[47,48] Annenin vücut kütle indeksi (VKİ)'nin AR ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.^[45,49] Alerjik rinit riski ve prevalansı ile anne yaşı ve multipl gestasyonun ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda genç anne yaşı ve multipl gestasyon risk faktörü olarak belirtilirken, bu annelerin çocuklarında AR oranının düşük olduğunu saptayan çalışmalar da vardır.^[38,45,50,51] Prenatal dönemde depresif semptomların varlığının çocukta AR riskini artırdığı bildirilmiştir.^[52]

2- Natal risk faktörleri

Burada bahsedilecek faktörler doğum ve sonrasındaki bir ay içinde oluşabilecek risk faktörlerini içermektedir.

Doğum ayı ve mevsimi: Doğum yapılan ay ve mevsim ile alerjik duyarlaşma ve AR gelişme riskinin ilişkili olduğu, özellikle ilkbahar ve sonbaharda doğanlarda AR gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Yaz mevsiminin de riski artıran bir faktör olduğunu bildiren araştırmacıların yanında mevsimle riskin ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^[53,54]

Doğum şekli ve doğum ölçümleri: Sezaryenle doğanlarda AR riski daha yüksek bulunmuştur. Çünkü sezaryenle doğan bebek doğum kanalı florası ile kolonize olmadığından gıda ve aeroalerjenle duyarlaşmaya daha yatkındır.^[52] Düşük doğum ağırlığı ve genetik yatkınlığın olmadığı durumlarda gestasyonel maturitenin riski artır-

dığı bildirilmiştir.^[55-57] Fakat BAMSE çalışmasında çocuğun doğum boy, kilo ve VKİ'si ile AR arasında ilişki bulunamamıştır.^[58]

Yenidoğan dönemi: Bu dönemdeki hastane yatışı, yenidoğan sarılığı ve fototerapi uygulamasının AR riskini artırdığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Yenidoğan sarılığı geçirenlerde antihistaminik kullanımının, otit, üst solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesi gibi nedenlerin AR prevalansının artmasında etken olabileceği düşünülmektedir.^[57-59]

3- Postnatal risk faktörleri

Postnatal dönemde, doğumdan bir ay sonra (yenidoğan dönemi) başlayan ve tüm çocukluk çağını kapsayan zaman dilimi, meydana gelen ve AR gelişimini etkileyen faktörlerdir.

ÖZ GEÇMİŞ

Kişinin öz geçmişi postnatal dönemde özellikle hijyen hipotezine göre yaşama açısından göz önünde bulundurulup değerlendirilmelidir. Alerji literatüründe, aşırı hijyenik yaşam tarzının alerjik hastalık riskini artırdığı genel olarak kabul görmektedir.

Çocukluk çağı enfeksiyonları: Çocukluk çağında özellikle viral etkenlerle sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme AR riskini azaltmakta, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) geçirme ise riski artırmaktadır. Örneğin; respiratuar sinsityal virüs bronşioliti, pnömoni, boğmaca ve kızamığa bağlı ASYE gibi enfeksiyonlar riski artırabilir.^[6,60] Alt solunum yolu enfeksiyonu dışında tekrarlayan viral enfeksiyonlar immatür immün sistemi T helper 1 (Th1) yönüne kaydırmakta ve alerjik hastalık riskini azaltıcı etki yapmaktadır. Benzer şekilde mikrobiyal maruziyetin yoğun olduğu durumlar da (evdeki büyük kardeşlerin varlığı, kreşe devam etme, orofekal yolla bulaşan enfeksiyon geçirme, yedi yaş öncesinde çiftlik hayvanları ile düzenli temas) immatür immün sistemi Th1 yönüne kaydırmaktadır.^[6,60] Hepatit A, *Helikobakter pilori*, *Toksoplazma gondii* ve tüberküloz gibi spesifik enfeksiyonlardan birini geçirmiş olmanın da AR riskini azalttığı gösterilmiştir.^[61-63]

İlaç (ateş düşürücü ve antibiyotik) kullanımı: İlk yaşta sık (ayda bir) parasetamol kullanımı ve süt çocuğunda yılda dört kere veya fazla antibiyotik kullanımı AR riskini artırmaktadır.^[64] Elli ülke, 113 merkezde, 322.959 ergende yapılan çalışmada

asetaminofen kullanımının rino-konjonktivit riskini artırdığı gösterilmiştir.^[65]

Çocukluk çağı aşılı: Çocukluk çağı viral aşılılarının (DTP, kızamık, suçiçeği ve MMR vb.) AR riskini etkilemediği ancak kızamık gibi bir viral hastalığı geçirmenin riski düşürdüğü bildirilmiştir. Bakteriyel verem (Bacillus Calmette-Guérin; BCG) aşısının genellikle riski azaltabileceği bildirilmiştir.^[66-69]

Adenoidektomi ve tonsillektomi: Adenoidektomi ve yedi yaş öncesi gerçekleştirilen tonsillektomi AR riskini 1-2 kat artırmaktadır.^[6,12,70]

DİYET ALIŞKANLIKLARI

Emzirme

İlk aylarda (2-6 ay boyunca) sadece anne sütü ile beslenmenin riski azalttığı, Tucson Children's Respiratory Study gibi çalışmalarda gösterilmiştir.^[6,52,71] Fakat British kohort çalışmasında anne sütü verilme süresi uzadıkça AR riskinin arttığından da bahsedilmektedir. Bu da riskli gruplarda annenin riski azaltmak için çocuğunu daha uzun süre emzirmesine bağlanmıştır.^[72] Solid gıdalara başlamayı dört-altı ay sonrasına geciktirmenin ve altı ay sonrasında besin çeşitliliğinin azlığının AR riskini azaltmadığı bildirilmiştir.^[73,74] Sonuçta; dört-altı ay sonrasında ek gıdalara başlamayı ertelememek akıllıca görünmektedir.

Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti tekli doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine göre daha yüksek oranda tüketildiği bir diyet türüdür. Özellikle zeytinyağı gibi omega-3 tipi çoklu doymamış yağ asitleri (alfa-linolenik asid, EPA, DHA vb.) yanında; sebze, meyve, bakliyat, tahıllar gibi rafine edilmemiş karbonhidratlar ve fiberler diyetinde yüksek orandadır. Diyetinde orta düzeyde süt ve ürünleri bulunur. Akdeniz diyeti, aynı zamanda yoğun antioksidan içeren bir diyettir.^[75,76] ISAAC Faz I çalışmasında tahıl-pirinç tüketiminin AR prevalansı ile ters ilişki olduğu gösterilmiştir.^[2] Tahıl, balık yağı, balık ve diğer deniz ürünlerinin tüketimini içeren Akdeniz diyeti ile beslenmenin genelde AR riskini azalttığı bildirilmiştir. Özellikle tahıllar ve pirincin haftada üç kez veya daha fazla tüketilmesinin koruyucu olabileceğinden bahsedilmektedir.^[6-8,75-77] Beklendiği gibi, sık margarin ve tereyağı tüketimi AR gelişimi için önemli risk faktörüdür.^[36]

Vitamin kullanımı

Süt çocuğunda C, D vitamini ve multivitamin kullanımı riski azaltmaktadır.^[78] HUNT çalışmasında serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeyi <50 nM bulunan erkeklerde AR insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Her 25 nM azalma, riski, erkeklerde 1.84 kat artırırken, kadınlarda azaltmıştır.^[79,80] Meyve ve meyve suyu tüketimi AR riskini azaltırken; koruyucu, renklendirici, suni tatlandırıcı içeren veya boza gibi fermente içecekler riski artırmaktadır.^[6-8,12,48,75]

Antioksidan yiyecekler

Domates, çikolata ve kakao gibi antioksidan yiyeceklerin sık tüketimi riski azaltmaktadır.^[7,81]

Geleneksel gıdalar

Ülkemizde tüketimi geleneksel olan pekmez, boza ve turşu gibi besinler, probiyotik içerebilmesine rağmen beklenenin aksine riski azaltmamakta hatta sık tüketilmesinin risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.^[6-8]

Kırmızı et ve kümes hayvanı et tüketimi

Kırmızı et ve kümes hayvanı etlerinin tüketimi ile fast food ile beslenmenin riski artırdığı bildirilmiştir.^[36,75-77,82,83] İlginç olarak, hamburgerin haftada üç kez veya daha fazla tüketildiğinde, AR prevalansını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.^[6-8]

YAŞAM ŞARTLARI

Ev ortamı

Süt çocukluğu döneminde yeni eve taşınmak AR gelişme riskini artırabilmektedir.^[84] Betonarme, izocamlı, santral ısıtım ve görünür şekilde küf bulunan evlerde yaşayanlarda risk artmaktadır.^[11,36,85,86] Ev içinde fosil yakıt ve biyogaz kullanımı riski artırırken odun/kömürle ısınmanın genelde riski artırmadığı bildirilmiştir.^[86,87]

Aile ve anne-babanın sosyoekonomik düzeyi arttıkça risk artmakta, evde kardeş sayısı arttıkça risk azalmaktadır. 2008 Denizli çalışmasında, yüksek gelirli aile ortamının AR gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[47] Alerjik rinit prevalansı büyük kardeşleri olan geniş aileye sahip çocuklarda daha düşük bulunmuştur.^[50,51,56,88] Ailedeki toplam kardeş sayısı ve özellikle büyük kardeş sayısı ile AR prevalansının ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[89] İki yaş öncesinde

kardeşle aynı ortamda yaşama süresi arttıkça riskte azalma olduğu bildirilmiştir.^[90]

Tüylü evcil hayvan maruziyeti

Evcil hayvan maruziyetini araştıran çalışma sonuçları tartışmalıdır. Yaşamın ilk yılında kürklü evcil hayvana (kedi, köpek, tavşan, hamster vb.) maruziyetin AR prevalansını düşürebildiğini iddia edenlerin yanı sıra, artırdığını bildiren çalışmalar da vardır.^[6,8,89,91] Evde tüyden yapılmış yastık ve yatak takımları kullanımının AR gelişme riskini artırabildiği bildirilmiştir.^[36]

Yaşam tarzı

Sedanter yaşam ve aşırı kilo AR riskini artırırken egzersizin koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.^[75,92] Vücut kütle indeksinin atopik hastalıklarda kendi başına belirleyici olmadığı da kabul edilmektedir.^[93] Televizyon veya bilgisayar başında geçirilen zaman ile risk arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir.^[6-8]

Şehirli yaşam tarzı riski artırırken, antroposofik yaşam tarzı riski azaltmaktadır.^[6-8,69] Şehir yaşamında kırsala göre, kırsal yaşamda çiftlik yaşamına göre risk daha fazladır. Kırsal ve çiftlik yaşamı; endotoksin ve müramik asit gibi bakteriyel ürünlere daha fazla maruziyet ile hücrel immün yanıtın Th1 yönüne kaymasına neden olarak AR gelişimine karşı koruyucu etki oluşturmaktadır.^[94-96]

ÇEVRESEL ETKENLER

Sigara içme

Aktif ve pasif sigara içmenin AR riskini artırdığı bildirilmektedir. Otuz altı çalışmayı içeren sistematik derlemede ise pasif içicilikle AR arasında ilişki bulunamamıştır.^[56,88,96-99]

Hava kirliliği

Hava kirliliğinin genelde riski artırdığı düşünülmektedir.^[56] Trafik-ilişkili hava kirliliği atopik sensitizasyon, alerjik semptom ve hastalığa yol açabilmektedir.^[94-96,100] Dizel motorları gazoline kıyasla etrafa 150 kat daha fazla partikül yaymakta ve daha büyük risk oluşturmaktadır. Yaşanılan eve yakın bölgede yoğun kamyon trafiği bulunması AR için risk faktörüdür.^[6-8] Almanya'da yapılan bir çalışmada Münih'te yaşayanlarda (otomobil tip -ekzosta bağlı- trafik kirliliği); Leipzig'te yaşayanlara (kömür, SO₂'ye bağlı hava kirliliği) kıyasla daha yüksek deri

prik test pozitifliği ve AR prevalans oranı saptanmıştır.^[86,101,102]

Alerjik rinit gelişimi için risk faktörü olan bozukluklar

Bazı hastalıkların AR gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yenidoğan döneminde fototerapi gerektiren sarılık geçirmek,^[59] sık febril konvülsiyon geçirmek,^[103] Kawasaki hastalığı geçirenler ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olanlarda AR riski artmaktadır.^[104,105] Utangaç ve içe dönük kişiliklerde risk daha yüksektir.^[106] Yine postnatal dönemde depresyonu olan annelerin çocuğunda risk yüksek bulunmuştur.^[52]

Türk çocuklarında literatürde en yaygın bildirilen risk faktörleri

Türk çocukları üzerinde yapılan çalışmalarda; aile öyküsü, geçmişteki solunum yolu enfeksiyonları, pasif içicilik, odanın gaz sobası ile ısıtılması, perianal kızarıklık (besin alerjisinin göstergesi olarak), kırmızı et tüketimi, evde nem, evde kedi ve yaşamın ilk yılında sık antibiyotik kullanımı en çok suçlanan risk faktörleri arasındadır.^[6-8,10-13,47,85]

Sonuç olarak, son literatür verileri ışığında; AR prevalansının ülke ve bölgelere göre farklı bulunmasının, değişen genetik, diyet, yaşam tarzı ve çevresel nedenlere ilaveten bazı enfeksiyon ve spesifik hastalıkları geçirmeye bağlı olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, etrafımızda değiştirebileceğimiz risk faktörlerinden ne kadar uzak durulabilir ve kaçınılırsa AR prevalansının o kadar azaltılabileceği düşünülebilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. Allergy Asthma Proc 2010;31:375-80.
2. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 1997;8:161-76.

3. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy* 2002;57:107-14.
4. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071-9.
5. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:10-6.
6. Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6- to 7-year-old children in İstanbul, Turkey. *Turk J Pediatr* 2014;56:31-40.
7. Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Dietary habits and prevalence of allergic rhinitis in 6 to 7-year-old schoolchildren in Turkey. *Allergol Int* 2014;63:553-62.
8. Tamay Z, Akçay A, Ones U, Güler N, Kilic G, Zencir M. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:463-71.
9. Civelek E, Cakir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:280-8.
10. Bayram I, Güneşer-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparlan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
11. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
12. Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Effects of dietary habits and risk factors on allergic rhinitis prevalence among Turkish adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1416-23.
13. Akçay A, Tamay Z, İnan M, Gürses D, Zincir M, Öneş Ü. Denizli'deki 13-14 yaş okul çocuklarında alerjik hastalık belirtilerinin yaygınlığı. *Turk Pediatr Ars* 2006;41:81-6.
14. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Cokuğraş H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000;16:693-9.
15. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.
16. Kendirli GS, Altıntaş DU, Alparlan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:347-50.
17. Saraçlar Y, Yiğit S, Adalioğlu G, Tuncer A, Tunçbilek E. Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara Region of Turkey. *J Asthma* 1997;34:23-30.
18. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Cöplü L, Sahin AA, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy* 1994;49:485-8.
19. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalioğlu G, Akpınarlı A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:269-77.
20. Talay F, Kurt B, Tuğ T, Yılmaz F, Goksugur N. Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases among schoolchildren in Bolu, Turkey. *Acta Paediatr* 2008;97:459-62.
21. Canitez Y, Sapan N. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey. An ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:933.
22. Akçay A, Tamay Z, Dağdeviren E, Zencir M, Öneş Ü, Güler N. Denizli'deki 6-7 yaş okul çocuklarında alerjik hastalıklarının prevalansları. *Ege Tıp Derg* 2007;46:145-50.
23. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:286-92.
24. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
25. Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in İzmir. *Allergy* 1997;52:689-90.
26. Özkırış M. Kayseri'deki 14-17 yaş öğrencileri arasında alerjik rinit prevalansı *Asthma Allergy Immunol* 2010;8:163-9.
27. Çakır M, Çetinkaya F. Samsun'da ilköğretim okulu çocuklarında astım ve diğer alerjik hastalıkların sıklığı. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2:139-42.
28. Anlar FY, Sancak R, Öztürk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:635-8.
29. Arslan S, Uğurlu S, Demirel Y, Can G. Sivas yöresinde ilköğretim çocuklarında astım ve alerjik hastalıkların ilişkisi ve prevalansı. *Nobel Med* 2012;8:30-4.
30. Yıldırım M, Ergür AT, Saraçlar Y, Tuncer A. Sivas il merkezindeki çocuklarda alerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002;45:226-32.
31. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:290-5.
32. Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:465-71.
33. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26:249-85.
34. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.
35. Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:516-20.
36. Sultész M, Katona G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:503-9.
37. Cibella F, Ferrante G, Cuttitta G, Bucchieri S,

- Melis MR, La Grutta S, et al. The burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:44-50.
38. Hsu SP, Lin KN, Tan CT, Lee FP, Huang HM. Prenatal risk factors and occurrence of allergic rhinitis among elementary school children in an urban city. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:807-10.
 39. Nilsson D, Andiappan AK, Halldén C, De Yun W, Säll T, Tim CF, et al. Toll-like receptor gene polymorphisms are associated with allergic rhinitis: a case control study. *BMC Med Genet* 2012;13:66.
 40. Wei X, Zhang Y, Fu Z, Zhang L. The association between polymorphisms in the MRPL4 and TNF- α genes and susceptibility to allergic rhinitis. *PLoS One* 2013;8:57981.
 41. Li ZP, Yin LL, Wang H, Liu LS. Association between promoter polymorphisms of interleukin-4 gene and allergic rhinitis risk: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34:306-13.
 42. Zihlif M, Mahafza T, Obeidat NM, Froukh T, Shaban M, Al-Akhras FM, et al. Frequency of genetic polymorphisms of ADAM33 and their association with allergic rhinitis among Jordanians. *Gene* 2013;531:462-6.
 43. Eskandari HG, Unal M, Oztürk OG, Vayisoğlu Y, Muşlu N. Leukotriene C4 synthase A-444C gene polymorphism in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:997-1000.
 44. Torres-Borrego J, Molina-Terán AB, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:90-100.
 45. Xu B, Järvelin MR, Pekkanen J. Prenatal factors and occurrence of rhinitis and eczema among offspring. *Allergy* 1999;54:829-36.
 46. Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos HJ, De Vries TW, Jick SS, Hak E, et al. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study. *Clin Exp Allergy* 2014;44:261-9.
 47. Duksal F, Akcay A, Becerir T, Ergin A, Becerir C, Guler N. Rising trend of allergic rhinitis prevalence among Turkish schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1434-9.
 48. Maslova E, Strøm M, Olsen SF, Halldorsson TI. Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PLoS One* 2013;8:57261.
 49. Ekström S, Magnusson J, Kull I, Lind T, Almqvist C, Melén E, et al. Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy* 2015;45:283-91.
 50. Bråbäck L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy* 1998;28:936-42.
 51. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996;74:422-6.
 52. Li Y, Jiang Y, Li S, Shen X, Liu J, Jiang F. Pre- and postnatal risk factors in relation to allergic rhinitis in school-aged children in China. *PLoS One* 2015;10:0114022.
 53. Saitoh Y, Dake Y, Shimazu S, Sakoda T, Sogo H, Fujiki Y, et al. Month of birth, atopic disease, and atopic sensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:183-7.
 54. Wjst M, Dharmage S, André E, Norback D, Raheison C, Villani S, et al. Latitude, birth date, and allergy. *PLoS Med* 2005;2:294.
 55. Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:504-11.
 56. Fuertes E, Brauer M, MacIntyre E, Bauer M, Bellander T, von Berg A, et al. Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG Study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:342-52.
 57. Räsänen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen LA. Perinatal risk factors for hay fever—a study among 2550 Finnish twin families. *Twin Res* 2001;4:392-9.
 58. Mai XM, Almqvist C, Nilsson L, Wickman M. Birth anthropometric measures, body mass index and allergic diseases in a birth cohort study (BAMSE). *Arch Dis Child* 2007;92:881-6.
 59. Sun HL, Lue KH, Ku MS. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood allergic rhinitis: a retrospective cohort study. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:192-6.
 60. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004;328:1223.
 61. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
 62. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1211-4.
 63. Matricardi PM, Rosmini F, Rioldino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
 64. Alm B, Goksör E, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Loid P, et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:468-72.
 65. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius Ev, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:171-8.
 66. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rümke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004;22:3375-85.
 67. Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1493-500.
 68. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.

69. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
70. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Schiavetti I, Ciprandi G. Tonsil volume and allergic rhinitis in children. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014;5:137-42.
71. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
72. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ* 1997;315:717-21.
73. Kramer MS, Moroz B. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema? *J Pediatr* 1981;98:546-50.
74. Saarinen UM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979;2:163-6.
75. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela AL, Garcia-Hernandez G, Guillen Grima F, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007;62:503-8.
76. de Batlle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Antó JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy* 2008;63:1310-6.
77. Rosenkranz RR, Rosenkranz SK, Neessen KJ. Dietary factors associated with lifetime asthma or hayfever diagnosis in Australian middle-aged and older adults: a cross-sectional study. *Nutr J* 2012;11:84.
78. Marmsjö K, Rosenlund H, Kull I, Håkansson N, Wickman M, Pershagen G, et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1693-8.
79. Cheng HM, Kim S, Park GH, Chang SE, Bang S, Won CH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1048-55.
80. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and self-reported allergic rhinitis in Norwegian adults - The HUNT Study. *Allergy* 2014;69:488-93.
81. Seo JH, Kwon SO, Lee SY, Kim HY, Kwon JW, Kim BJ, et al. Association of antioxidants with allergic rhinitis in children from seoul. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:81-7.
82. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax* 2013;68:351-60.
83. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Fast foods - are they a risk factor for asthma? *Allergy* 2005;60:1537-41.
84. Hahm MI, Chae Y, Kwon HJ, Kim J, Ahn K, Kim WK, et al. Do newly built homes affect rhinitis in children? The ISAAC phase III study in Korea. *Allergy* 2014;69:479-87.
85. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
86. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J* 1998;11:840-7.
87. Venn AJ, Yemaneberhan H, Bekele Z, Lewis SA, Parry E, Britton J. Increased risk of allergy associated with the use of kerosene fuel in the home. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1660-4.
88. Biagini JM, LeMasters GK, Ryan PH, Levin L, Reponen T, Bernstein DI, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:278-84.
89. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
90. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:126-36.
91. Fasce L, Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA. "Early" cat ownership and the risk of sensitization and allergic rhinitis in Ligurian children with respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:561-5.
92. Baumann LM, Romero KM, Robinson CL, Hansel NN, Gilman RH, Hamilton RG, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization. *Clin Exp Allergy* 2015;45:192-9.
93. Kreißl S, Radon K, Dressel H, Genuneit J, Kellberger J, Nowak D, et al. Body mass index change and atopic diseases are not always associated in children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:440-4.
94. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1829-34.
95. Filipiak B, Heinrich J, Schäfer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany--results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1829-38.
96. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
97. Thacher JD, Gruzjeva O, Pershagen G, Neuman Á, Wickman M, Kull I, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics* 2014;134:428-34.
98. Monteil MA, Joseph G, Chang Kit C, Wheeler G, Antoine RM. Smoking at home is strongly associated with symptoms of asthma and rhinitis in children of primary school age in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:193-8.
99. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53:117-23.

100. Krämer U1, Koch T, Ranft U, Ring J, Behrendt H. Traffic-related air pollution is associated with atopy in children living in urban areas. *Epidemiology* 2000;11:64-70.
101. The American Academy of Allergy: an historical review. III. The Society for the Study of Asthma and Allied Conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:342-52.
102. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64.
103. Lin WY, Muo CH, Ku YC, Sung FC, Kao CH. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol* 2014;50:329-33.
104. Kuo HC, Chang WC, Yang KD, Yu HR, Wang CL, Ho SC, et al. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. *BMC Pediatr* 2013;13:38.
105. Chou PH, Lin CC, Lin CH, Loh el-W, Chan CH, Lan TH. Prevalence of allergic rhinitis in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22:301-7.
106. Bell IR, Jasnoski ML, Kagan J, King DS. Is allergic rhinitis more frequent in young adults with extreme shyness? A preliminary survey. *Psychosom Med* 1990;52:517-25.