

UYKU ve ALLERJİK HASTALIKLAR

Sleep and Allergic Disorders

Eylem YILDIRIM, Yavuz Selim İNTEPE, Bülent ÇİFTÇİ

ÖZET

Astım, alerjik rinit (AR) ve atopik dermatit (AD) gibi atopik hastalıklar, uyku kalitesini etkileyen ve uykuda solunum bozukluklarının patogenezinin bir parçası olabilen hastalıklardır. Kortizol seviyelerinin gece saatlerinde düşerek inflamatuvar sitokin seviyelerinin etkilenmesi ile astımlı hastalarda hava yolu obstrüksiyonu, AR hastalarında burun tıkanıklığı ve AD'li hastalarda kaşıntı hissi gece boyu artar ve sabaha karşı zirve yapar. İnflamatuvar sitokinlerin apne hipopne oluşumunu direkt olarak artırması yanısıra AR'de nazal obstrüksiyonun hava yolu kollapsını artırması ve astımın obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ile aynı predispozan faktörleri (örn. obezite) taşıması, atopik hastalıklar ve OSAS birlikteliğinde patogeneze de düşünölmektedir. OSAS ile atopik hastalıklar arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar azdır. Yine de güncel çalışmalar, OSAS ve alerjik hastalıkların bir arada bulunmasının, birbirlerinin semptomlarını şiddetlendirdiğini ileri sürmektedir. Özellikle, yeterli tedavi almasında rağmen kontrol altında olmayan astım hastalarında OSAS araştırılması ve tersine OSAS'lı hastalarda tedavinin etkinliğinin artırılması için rinit ve astımın tedavi edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Alerjik rinit; Astım; Obstrüktif uyku apne*

ABSTRACT

Atopic diseases, such as asthma, allergic rhinitis (AR) and atopic dermatitis (AD), are common conditions that can affect sleep quality and can be part of the pathogenesis of sleep breathing disorders. Airway obstruction in patients with asthma, nasal congestion in patients with AR, and an increased sensation of itching for patients with AD, are often worse overnight and peak at early morning hours because of the decrease in cortisol levels at night that affects inflammatory cytokines. In addition to enhancing apnea and hypopnea formation of inflammatory cytokines, nasal obstruction that increase airway collapse in AR and same predisposing factors (i.e. obesity) of asthma and OSA are thought to be involved in pathogenesis. The association between obstructive sleep apnea (OSA) and atopic conditions has been minimally studied. Nevertheless current studies suggests that coexisting OSA and allergic diseases may exacerbate each others symptoms. In particular in patients with difficult to control asthma despite the adequate treatment, OSA should be investigated and vice versa rhinitis and asthma should be treated in patients with OSA.

Keywords: *Allergic rhinitis; Asthma; Obstructive sleep apnea*

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yozgat

Eylem YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi
Yavuz Selim İNTEPE, Doç. Dr.
Bülent ÇİFTÇİ, Prof. Dr

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Eylem Yıldırım,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adnan Menderes Bulvarı No:44,
66200, Yozgat
Tel: +90 537 0250520
e-mail:
dreylemyildirim@yahoo.com

Geliş tarihi/Received:12.07.2017
Kabul tarihi/Accepted:24.10.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(Özel Sayı):46-52
Bozok Med J 2018;8(Özel Sayı):46-52

Bu çalışma Üniversitemizin **13 Mayıs 2017** tarihinde düzenlediği **Uyku Sempozyumu**'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Allerjik reaksiyonlar, duyarlı bireylerin “allerjen” olarak adlandırılan maddelerle karşılaşması ile gelişen immünolojik mekanizmalar ile ortaya çıkar. En sık saptanan allerjenler polenler, ev tozu akarları (mite), küf mantar sporları, gıdalar, ilaçlar ve hayvan tüyüdür (1). Allerjik reaksiyonlar deri, baş/boyun (gözler, kulak, burun, boğaz), solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve kas/iskelet sistemini etkiler. Üst ve alt solunum sistemi en çok etkilenen bölgelerdir. Özellikle allerjik astım ve allerjik rinit (AR) uyku bozuklukları ile en çok ilişkilendirilen allerjik hastalıklardır (2).

Allerjik Hastalıkların Uyku Üzerine Etkileri

Allerjik hastalıkların uyku bozuklukları üzerine etkisi kompleks ve multifaktöriyel olarak tanımlanmaktadır (3). Hastaların çoğunda semptomlarının gece kötüleştiği ve sabah saat altına doğru zirve yaptığı gösterilmiştir (4). Semptomlardaki bu diurnal varyasyonun gece serum kortizol düzeyindeki azalma sonucu artan inflamasyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Astımdaki hava yolu obstrüksiyonunun, AR’de nazal obstrüksiyonun ve atopik dermatitte kaşıntı şikayetinin artması inflamatuvar mediatör seviyelerinin sirkadiyen değişimlerine bağlı olabilmektedir (4-6). Sonuçta semptomlarının kötüleşmesi ile uyku kalitesi bozulmaktadır. Astımda öksürük, AR’de burun akıntısı ve postnazal drenaj gibi diğer semptomlar da uyku bölünmelerine sebep olabilmektedir.

Allerjik Rinit ve Uyku

AR, allerjenlere karşı immunglobulin E (IgE) aracılı yanıt ile ilişkili burun mukozası inflamasyonudur. Anterior veya posterior rinore, hapşırık, tıkanıklık ve kaşıntı gibi nazal semptomlarla kendini gösterir. Birçok hasta boğaz, kulak ve damak kaşıntısı da tarifler. Gözlerde kızarıklık, kaşıntı, sulanma ve fotofobi gibi konjunktivit bulguları özellikle polen allerjisi olan hastalarda tabloya eşlik edebilmektedir (7). Burun tıkanıklığı, en temel ve en sık görülen semptomudur. AR’li hastalarda burun tıkanıklığı, uyku bozukluğu ile en çok ilişkili olan semptomdur (8). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008’de yayınladığı kılavuzunda, uyku bozukluğunu AR şiddetini belirlemede anahtar faktör olarak tanımlamıştır (7). AR’nin semptom sıklığı ve

şiddetine göre sınıflandırılması Tablo-1’de özetlenmiştir (8).

1322 hasta ile yapılan bir anket çalışmasında mevsimsel AR tanılı hastaların %48’i, perennial AR tanılı hastaların %68’i mevcut hastalıkları nedeniyle uyku bozukluklarının geliştiğini belirtmişler (9). 7024 katılımcı (AR n:3831; non-AR n:3193) ile yapılan bir başka anket çalışmasında ise AR tanılı hastalar non-AR tanılı hastalarla karşılaştırıldığında allerjik hastalarda kalitesiz uyku, kognitif fonksiyonlarda azalma, iş- okul üretkenliğinde azalma ve yaşam kalitesinde azalma yakınmalarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (10). Her iki grupta da benzer nazal semptomlar olmasına rağmen allerjik grupta uyku bozukluğunun ve yaşam kalitesinde bozulmanın daha sık olması akla inflamatuvar mediatörlerin uyku ritmine direkt etkileri olabileceğini getirmektedir. Yapılan çalışmalarda histamin ve bazı sitokinlerin direkt olarak santral sinir sistemini etkileyerek uykuda bozulma, kronik yorgunluk veya gündüz aşırı uykuluk hali yapabileceği belirtilmiştir (11,12). Histamin uyku- uyanıklık döngüsünün regülasyonu ve arousallar üzerine etkilidir (13). Allerjik hastalarda saptanan IL-1, IL-4 ve IL-10’un yüksek seviyelerinin sağlıklı grup ile karşılaştırılmasında REM uyku latansında artmaya ve REM süresinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. AR’de artan mediatörlerin REM uykusunu azaltmasının gündüz yorgunluğu, konsantrasyon bozukluğu ve performans azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12). İnflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin sirkadiyen ritmi sabah uyanma sırasında AR semptomlarının sık olmasını ve gece boyu uyku bölünmelerini açıklamaktadır. Tablo-2’de uyku üzerine etkili mediatör ve sitokinler özetlenmiştir (14).

Burun tıkanıklığı AR’den bağımsız olarak yatar pozisyonda artar. Gece sempatik tonus azalır, parasempatik tonus göreceli olarak artar ve kortizol seviyesi düşer. Sonuçta nazal konjesyon artar. Sağlıklı erişkinlerde her iki durumda da kompanzatuvar mekanizmalar devreye girerken rinitli olgularda bu mekanizmalar bozulmuştur (15).

Nazal havayolu direnci, normal solunum sırasındaki

hava yolu direncinin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur (16). Nazal konjesyon gelişimi burun iç çapında azalmaya ve hava yolu direncinde daha da artmaya neden olur. Yüksek nazal direncin obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) patogenezinin katkı sağlayan etmenlerden biri olduğu ve nazal obstrüksiyonun OSAS için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir. Patogenezinde üzerinde durulan mekanizmalardan biri nazal solumanın oral solumaya dönüşmesidir. Sağlıklı bireyler uyku sırasında sıklıkla nazal soluma yaparlar. Bu nazofaringeal soluma sırasında oluşan negatif basınç üst hava yolundaki afferent sinirleri uyararak üst hava yolu dilatör kas aktivitesinin artmasını sağlar. Bu durum "negatif basınç refleksi" olarak adlandırılmaktadır. Nazal konjesyon geliştiğinde nazal hava akımı düşer ve oral soluma baskın hale geçer. Oral soluma ile negatif basınç refleksi aktivasyonu gerçekleşemediğinden üst hava yolu kollapsı artar ve apne gelişimine zemin hazırlanır (17). Nazal ventilasyon refleksi de önemli bir faktör olarak açıklanmaktadır. Sağlıklı bireylerde uyku sırasında nazal ventilasyon refleksi solunum hızını ve dakika ventilasyonunu arttırmaktadır. Obstrüksiyon gibi durumlardaki nazal hava akımı yokluğunda uyku sırasındaki spontan ventilasyon azalmaktadır (18).

AR hastalarında nazal konjesyon ve burun tıkanıklığı ile OSAS arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. AR'deki nazal konjesyonun mikroarousalları ve apneleri arttırdığı, oluşan apnelerin ise hem daha uzun süreli hem de daha sık olduğu gösterilmiştir (19,20). Young ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AR nedeniyle nazal konjesyonu olan bireylerde orta-ağır OSAS olma riski nazal konjesyonu olmayan AR bireylerine göre 1.8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (21). AR ve non-AR hastalarından oluşan bir çalışmada ise en sık semptom horlama olarak tespit edilmiş ve her iki grupta da polisomnografi (PSG) ile yapılan değerlendirmede yüksek apne-hipopne indeksleri (AHI) saptanarak hem AR hem de non-AR, OSAS'a predispozisyon yaratan hastalıklar olarak tanımlanmıştır (22).

Astım ve Uyku

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi,

öksürük atakları ile karakterizedir. Ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü olabilir ve değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birliktedir. Astımda nokturnal semptomlar (özellikle öksürük ve dispne) hastaları gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilir. Global Initiative for Asthma (GINA) klavuzu astımlı hastalarda gece semptomları nedeniyle uyku bölünmelerinin gelişmesini, hem hastalığın şiddetini belirleyen bir faktör hem de kontrol altında olmayan astım bulgusu olarak tanımlamıştır (23).

Astımlı hastalarda uyku bölünmeleri nedeniyle yaşam kalitesinin bozulduğu, gün boyu kognitif fonksiyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Fitzpatrick ve ark.'nın çalışmasında nokturnal astımlı hastalara konsantrasyon, dikkat ve el-göz koordinasyonu testleri uygulanmış ve astımlı grubun sağlıklı grupla karşılaştırmasında oldukça düşük sonuçlar aldığı gözlenmiştir (24). Diette ve ark.'nın astım tanılı çocuklar ile yaptıkları bir çalışmada, nokturnal semptomlara bağlı olarak sık uyanıklık gelişmesi ve uykunun sürdürülmesinde bozukluk olması nedeniyle okula devamsızlığın arttığı ve okul performansının düştüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada bu çocukların ebeveynlerinin de iş hayatında mesai kaybının olduğu görülmüştür (25).

Astımlı hastalara eşlik eden AR'nin de uyku bozukluklarına katkı sağlayabileceği belirtilmektedir. Ayrıca AR'de topikal steroid kullanımının bırakılması, astımda kontrol edici ilaçların kesilmesi veya kortikosteroid ilaçlardan kaçınılması gibi tedavi uyumsuzluğu nedeniyle gece semptomlarında artma ve uyku kalitesinde bozulma gözlenmektedir (26). Ev ortamında özellikle de yatak odasında, AR ve astım ile ilişkili allerjen maruziyetinin yetersiz kontrolü nedeniyle uyku esnasında semptomlar artabilmektedir (2). Genel olarak bakıldığında nokturnal allerjik semptomlar iyi kontrol edilmezse hastalarda uyku kalitesinin bozulmasına sekonder olarak gündüz yorgunluğu, iş-okul performansında azalma, yaşam kalitesinde bozulma, davranışsal problemler ile konsantrasyonda ve öğrenmede bozukluklar oluşabilmektedir.

Genel popülasyonun değerlendirildiği 4648 bireyden oluşan bir anket çalışmasında, hastaların %10'u horlama, %7'si tanıklı apne tarif ederken,

astım hastalarında bu oranlar sırasıyla %17 ve %14 saptanmıştır (27). Alharbi ve ark.'nın PSG ile OSAS tanısı alan 606 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise hastaların %35.1'ine hekim tanıli astımın eşlik ettiği saptanmıştır (28). Gutierrez ve ark.'nın çalışmada ise OSAS'ın astım kontrolünü bozan bir faktör olduğu belirtilmiş ve özellikle zor astımlı hastaların REM uykusunda apne ve desaturasyonlarda artma olduğu gözlenmiştir (29). Teodorescu ve ark. OSAS tanıli hastalarda non-OSAS hasta grubuna göre 3.6 kat daha fazla kontrol altında olmayan astım tanısı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yine Teodorescu ve ark.'nın düşük, orta ve yüksek doz inhale kortikosteroid kullanan astımlı hasta gruplarını inhale kortikosteroid kullanmayan astım grubu ile karşılaştırdıkları başka bir çalışmada inhale kortikosteroid kullanan gruplarda sırasıyla 2.29, 3.67 ve 5.43 kat daha fazla oranda OSAS gelişme riski saptamışlardır (30,31).

Astım ve OSAS arasında ilişki için çeşitli hipotezler vardır. Öncelikle her iki gruptaki hastaların çoğunluğunun obez olması patogeneze ortak nokta olarak düşünülmüştür. OSAS hastalarında obezite, üst hava yolu kollapsını arttırması nedeniyle başlıca risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca obezite, leptin-grelın hormon değişimleri gibi nörohormonal anormallikler oluşturması ile uyku mimarisinin bozulmasına da neden olmaktadır. Leptin vücutta metabolizmayı düzenleyen, iştahı azaltan ve kilo kaybını sağlayan bir mediatördür. Obez hastaların leptin-resistan olduğu bu nedenle plazma kan leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Shore ve ark. farelerle yaptıkları deneysel çalışmada leptin uygulanan farelerde bronşial hiperreaktivite (BHR), mast hücre aktivasyonu ve artmış serum IgE düzeyleri olduğunu saptamışlardır (33). Serum leptin düzeylerinin non-obez astımlı çocuklarda non-obez non-astımlı çocuklara göre daha yüksek olması ve obez OSAS hastalarında obez non-OSAS hastalara göre anlamlı yüksek saptanması, bu hormonun "alternatif overlap sendrom"lu hastalarda astım ataklarında önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (32).

Patogeneze diğerk bir faktör ise hem OSAS'da hem de astımda oldukça sık saptanan gastroözofajial reflü (GÖR)dür. OSAS'da üst hava yolu kollapsı

sonucu intratorasik negatif basıncın artması gastrik içeriğın retrograd hareketine sebep olmaktadır. GÖR mikroaspirasyonlar ile doğrudan astım atağı oluşturabildiği gibi astım kontrolünün sağlanmasını ve sürdürülmesini engelleyebilmektedir (34).

Atopik Dermatit (Allerjik Egzema) ve Uyku

Atopik Dermatit (AD) çocuklarda daha sık görülen, tekrarlayan ve kaşıntılı lezyonlarla kendini gösteren kronik bir deri hastalığıdır. Çocukların %10-20'sini, erişkinlerin %1-3'ünü etkiler. Kaşıntı en önemli belirtilerindendir; huzursuzluğa, uyku bozukluğuna ve deride kanamalara yol açabilir. Hem aktografi hem de ölçeklerde AD hastalarında uyku bölünmelerinin sık olduğu ve gündüz yorgunluğu ile gündüz uyku halinde artış olduğu tespit edilmiştir (35). OSAS ve AD ilişkisi çocuklarda yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (36,37). Çocuk popülasyonunun tersine erişkin hastalarda OSAS ile AD ilişkisi olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Tien ve ark. 1222 yeni tanıli OSAS hastasını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, OSAS tanıli hastalarda AD gelişme riskinin OSAS olmayan hastalara göre 1.5 kat fazla olduğunu saptamışlardır (38). Ancak iki hastalık arasındaki patofizyolojik mekanizma net tanımlanmamıştır.

Kontakt Dermatit ve Uyku

CPAP tedavisi sırasında kullanılan maske ve aparatlar tedavi yan etkilerine neden olabilmektedir. Silikon maske ve kalıplı maske kullanılan hastaların karşılaştırdığı bir çalışmada silikon maske kullanan hastalarda daha fazla oranda allerjik kontakt dermatit gözlenmiştir (39). Olgu sunumu olarak yayınlanan iki vakada siyah neopren bant ile temas eden cilt ve saçlı deride eritemapapüller veziküller ve saçlarda dökülme olduğu bildirilmiştir. Neopren üretiminde kullanılan tioüreye karşı kontakt allerji olduğu patch testi ile kesinleştirilen bu hastaların bantları kumaş veya pamuk ile değiştirildiğinde hastaların yakınmalarının tamamen düzeldiği gözlenmiştir (40,41).

Allerjik Hastalıklarda Medikal Tedavinin Etkisi

AR tanıli hastalarda nazal obstrüksiyon uyku bozukluklarının temel nedeni olarak kabul edildiğinde, nazal obstrüksiyonun ve dolayısıyla nazal havayolu

direncinin tedavi edilmesi ile bu hastalarda uyku kalitesinin artacağı öngörülebilmektedir. Ancak bu amaçla kullanılan tedavilerin tamamında istenilen etki elde edilememektedir (42).

Topikal nazal steroidler (TNS) burun tıkanıklığının major semptom olduğu AR hastalarında ilk seçilecek ilaçtır. TNS inflamatuvar mediatörleri azaltarak burun tıkanıklığıyla birlikte burun akıntısı, hapşırık gibi diğer burun semptomlarını da düzeltir (43). Nazal kortikosteroidlerin tümünün AR'li hastalarda burun tıkanıklığını düzelttiği ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. İntranazal flutikazon ile tedavi edilen AR'li OSAS hastalarında apne-hipopne sayısında anlamlı düşme saptanmıştır (44).

AD ve AR tedavisinde sıkça kullanılan oral antihistaminikler burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı gibi semptomları düzeltmekte, ancak burun tıkanıklığı üzerinde daha az etki göstermektedirler. Gündüz uyku hali ve yorgunluk hisseden hastalarda sedasyon yapan antihistaminikler (çoğunlukla birinci jenerasyon oral antihistaminikler) hipersomni etkileri nedeniyle kontrendikedir (8). Burun tıkanıklığı üzerine etkili olan oral dekonjestanlar (pseudoefedrin) santral sinir sistemindeki stimulan etkileri ve taşikardi, idrar retansiyonu gibi sistemik etkileri nedeniyle bazı hastalarda insomnia yakınmalarına neden olabilmektedir. Topikal dekonjestanların sistemik etkileri yoktur ancak rinitis medikamentoza riski nedeniyle kullanımları 5-7 gün ile sınırlandırılmalıdır (3).

Lökotrien reseptör antagonistlerinin tek başına ya da bir antihistaminikle kombine edilerek AR ve allerjik astım hastalarının tedavisinde kullanılmasının uyku kalitesini ve uykuda solunum bozukluklarını düzelttiği gösterilmiştir (45,46). Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada montelukast tedavisi ile çocuklarda adenoid tonsil boyutlarında azalma ve PSG'de AHİ'de düşme saptanmıştır (47). Bununla birlikte montelukastın özellikle çocuklarda OSAS tedavisinde kullanılabileceği konusunda görüş birliği yoktur. Daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1: Allerjik Rinitin Semptom Sıklığı ve Şiddetine Göre Sınıflandırılması (8)

İntermittan	Persistan
Semptomlar < 4 gün/hafta veya < 4 hafta	Semptomlar > 4 gün/hafta veya > 4 hafta
Hafif	Orta/Ağır
Uyku: Normal Günlük aktiviteler: Normal İş-okul aktiviteleri: Normal Şiddetli semptomlar: Yok	Uyku: Bozuk Günlük aktiviteler: Kısıtlı İş-okul aktiviteleri: Bozuk Şiddetli semptomlar: Var

Tablo 2: İnflamatuvar Mediatörlerin Uyku Üzerindeki Etkileri

Mediatör	Uyku üzerine etkisi
Histamin	Uyku-uyanıklık döngü regülasyonu ve arousallar Burun tıkanıklığı ↑, burun kaşıntısı ↑, burun akıntısı ↑
Sistenil Lökotrienler	Yavaş dalga uykusu ↑, uyku ilişkili solunum bozukluğu ↑ Burun tıkanıklığı ↑, burun akıntısı ↑
IL-1, IL-4, IL-10	REM latansı ↑, REM süresi ↓
Bradikinin	Uyku apne ↑ Burun tıkanıklığı ↑, burun akıntısı ↑
Substance P	REM latansı ↑, arousal ↑ Burun tıkanıklığı ↑

KAYNAKLAR

1. Adelman DC, et al. Manual of Allergy and Immunology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002
2. Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for research. J Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;130(6):1275-81
3. Soose RJ. Role of allergy in sleep-disordered breathing. Otolaryngol Clin N Am 44 (2011) 625-35
4. Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del Cerro L, Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. J Allergy Clin Immunol 1988;81:51-62.
5. Martin R, Banks-Schlegel S. Chronobiology of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1002-7.
6. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:198-201.

7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update [in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen]. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160
8. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2012: http://www.aid.org.tr/aid/images/download_arsiv/rehberler/Allerjik_Rinit_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2012.pdf erişim tarihi: 21/06/2017
9. Blaiss M, Reigel T, Philpot E. A study to determine the impact of rhinitis on sufferers' sleep and daily routine. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:97.
10. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh WS, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2009 ;30(3):244-54.
11. Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:201-10
12. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jun;126:607-13
13. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, Sakurada Y, Itoh M, Watanabe T, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci.* 2002;72(4-5):409-14.
14. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev.* 2011 Oct;15(5):293-9.
15. Rundcrantz H. Postural variations of nasal patency. *Acta Otolaryngol.* 1969 ;68(5):435-43.
16. Ferris BG Jr, Mead J, Opie LH. Partitioning of respiratory flow resistance in man. *J Appl Physiol.* 1964;19:653-8.
17. Wilhelm CP, deShazo RD, Tamanna S, Ullah MI, Skipworth LB. The nose, upper airway, and obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 ;115(2):96-102.
18. Berry RB, Kouchi KG, Bower JL, Light RW. Effect of upper airway anesthesia on obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;151:1857-61.
19. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1981;92:529-33
20. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:625-8.
21. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:757-62
22. Kalpaklıoğlu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the treat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:20-5
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org
24. Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, Deary IJ, Shapiro CM, Douglas NJ. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991;46:569-73.
25. Diette GB, Markson L, Skinner EA, Nguen TT, Algatt-Bergstrom P. Nocturnal asthma in children affects school attendance, school performance and parents' work attendance. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:923-8.
26. Garrison MM, Lozano P, Christakis DA. Controller medication use and sleep problems in pediatric asthma: a longitudinal case-crossover analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:826-30.
27. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med* 2001;95:423-9.
28. Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D, Alotaibi A, Shaikh S, Bahammam AS. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim Care Respir J* 2009;18:328-30.
29. Gutierrez MJ, Zhu J, Rodriguez-Martinez CE, Nino CL, Nino G. Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48 (6):592-600.
30. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest.* 2010;138(3): 543-50.
31. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest.* 2009;135(5):1125-32.
32. Ferrando M, Bagnasco D, Roustan V, Canonica GW, Braido F, Baiardini I. Sleep complaints and sleep breathing disorders in upper and lower obstructive lung diseases. *J Thorac Dis.* 2016;8(8):716-25.
33. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
34. Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, Cruz AA. Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):604-12
35. Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DY. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:415-20.
36. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Simpson C, Lushington K. Sleep and neurocognitive functioning in children with eczema. *Int J Psychophysiol.* 2013;89: 265-72.
37. Alexopoulos EI, Bizakis J, Gourgoulis K, Kaditis AG. Atopy does not affect the frequency of adenotonsillar hypertrophy and sleep apnoea in children who snore. *Acta Paediatr.* 2014;103:1239-43.
38. Tien KJ, Chou CW, Lee SY, Yeh NC, Yang CY, Yen FC, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of atopic dermatitis: A population-based case control study. *PLoS One.* 2014;9(2):e89656.
39. Pepin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest.* 1995;107:375-81.
40. Scalf LA, Fowler JF Jr. Allergic contact dermatitis caused by dialkyl thioureas in a patient with sleep apnea. *Am J Contact Dermat.* 1999;10(3):169-71.
41. Reynaerts A, Bruze M, Erikstam U, Goossenes A. Allergic contact dermatitis from a medical device, followed by depigmentation. *Contact Dermatitis.* 1998;39:204-5.
42. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic

rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol.* 2008;29(3):209-17.

43. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al, for EAACI: EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;60:583-601.

44. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004;59:50-5.

45. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:364-70.

46. Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B, Naclerio RM, Baroody FM. Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:73-9.

47. Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012;130:575-80.