

Çocuklarda Alerjik Rinit'te Klinik Bulgular, Tanı ve Ayırıcı Tanı

New Insights Into the Clinical Approach Anddiagnosis of Alergic Rhinitis in Children

*Uzm. Dr. Sevgi SİPAHİ¹,
Prof. Dr. Nermin GÜLER²*

¹İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

Çocuk Alerjisi BD.

²İstanbul Bilim Üniversitesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

*Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:*

İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

İstanbul

Tel/phone: +90 414 20 00

mail: nerminguler@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Alerjik rinit, çocukluk, tanı

Keywords:

Allergic rhinitis, childhood,
diagnosis

Öz

Alerjik rinit, burun mukozasının alerjik inflamasyonudur. Belirti ve bulgular, çeşitli alerjenlere karşı duyarlanmış olan çocuklarda ortaya çıkar. En sık bulgular hapşırma, gözlerde kaşıntı ve akıntı, burun içinin inflamasyonu ve şişmesi, aşırı mukus yapımıdır. Bu makalede alerjik rinitli hastaya klinik yaklaşım, hastalığın değerlendirilmesi, tanısı ve ayırıcı tanısı konusunda mevcut bilgiler gözden geçirilerek sunulmaktadır.

Abstract

Allergic rhinitis is an allergic inflammation of the nasal mucosa. Symptoms can be produced in children sensitized to various allergens. The most common symptoms are sneezing, itchy and watery eyes, swelling and inflammation of the nasal passages and increased mucus production. This article presents a literature review concerning the clinical approach to the patient with allergic rhinitis and diagnosis of the disease in children.

Alerjik rinit, burunu döşeyen mukozanın inflamasyonu olarak tanımlanır (1). Tipik olarak anterior ve posterior burun akıntısı, hapşırık, burunda tıkanıklık ve kaşıntı semptomları gösterir. Bu semptomlar, çoğu günlerde ve üstüste iki veya daha fazla gün içinde 1 saatten uzun süre ile görülür (2). Bulgular kendi kendine veya tedavi ile geri dönüşümlüdür. Okul öncesi çocuklarda sadece burun tıkanıklığı olabilir, ancak burun tıkanıklığı tek semptom olarak görüldüğünden nadiren alerjiktir. Alerjik rinit, non-infeksiyöz rinitler içinde en yaygın olanıdır ve alerjenlere karşı gelişen İgE aracılıklı immün cevap ile ortaya çıkar (3). Nazal mukoza paranazal sinüslerle devamlılık halinde olduğu için ostiumlardaki ödemlenme sinüzite neden olabilir. Lee KS ve arkadaşlarının rinit semptomları olan çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada alerjik rinitin, alerjik olmayan rinitten daha sık görüldüğü; sinüzitin ise alerjik ve alerjik olmayan rinitte en sık komorbidite olduğu saptanmıştır (4). Rinit olma-

Geliş Tarihi - Received

25/12/2016

Kabul Tarihi - Accepted

20/01/2017

dan sinüzit olmaz. Bu nedenle sinüzit teriminin rinosinüzit olarak kullanılması daha uygundur(5). Vazomotor rinit terimi burada yer almamaktadır çünkü vazomotor semptomlar hem alerjik olan hem de olmayan rinitte görülebilir.

Alerjik rinit tanı ve tedavisi için son yıllarda birkaçuzlaşa raporu hazırlanmış ve kullanıma sunulmuştur (1,6,7,8). Bunlardan en son yıllarda en çok ses getiren ve zaman zaman güncellenen en önemli rehber “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)”dır (1). Ülkemizde de bu yıl ilk defa olarak Ulusal Allerji İmmunoloji Derneği tarafından geniş çaplı bir rehber hazırlanmıştır (9).

İntermitan veya Persistan Alerjik Rinit: Dahaönceleri alerjik rinit sınıflaması alerjene maruz kalma zamanı göz önüne alınarak mevsimsel, yıl boyu süren ve mesleksel olmak üzere yapıldı (2,10,11,12). Yıl boyu süren alerjik rinit'e en sık olarak ev tozu akarları, küfler, hamam böcekleri ve hayvan tüyleri neden olmaktadır. Mevsimsel alerjik rinit ise polenler ve küfler gibi çeşitli ev dışı alerjenler ile tetiklenmektedir. Ancak bu sınıflama zamanla yetersiz bulunmuştur. Bugün daha çok semptomların ortaya çıkış zamanlamasına göre intermitan ve persistan olarak değerlendirilmektedir.

Hastaların çoğunluğunda farklı alerjenlere karşı duyarlanma vardır ve bu nedenle yıl boyu alerjenlere maruz kalmaktadırlar. Çok sayıda hastada da yıl boyu semptomlar yanında polen ve küflerle temas ettiklerinde mevsimsel alevlenmeler görülebilmektedir. Bu sınıflama bu nedenle gerçek hayatta klinik tanıda fazla yardımcı olamamaktadır. Son yıllardaki iklim değişiklikleri ile polen mevsimlerinin zamanı ve süresi değişmekte ve bu nedenle öngöründe bulunmak zor olmaktadır. Ayrıca çevrede bulunan çeşitli iritanlar ve hava kirliliği de alerjik nazal inflamasyonu tetiklemekte ve hastaların asemptomatik olmaları beklenen dönemlerde de şikayetlere neden olmaktadır (13).

Klasik sınıflamadaki mevsimsel ve yıl boyu süren kavramları ARIA sınıflamasındaki intermitan ve persistan sınıflaması ile örtüşmemektedir ve eş anlamlı değildir.

Alerjik Rinit Sınıflaması: Alerjik rinit semptomları çoğunlukla sübjektif semptomlara neden olur, çünkü büyük ölçüde hastanın algılamasına bağlıdır ve bunları gerçek anlamda miktar olarak ifade etmek her zaman mümkün olmayabilir. Çocuğun sosyal hayatı ve okulu etkilenmektedir. Artık sadece hapşırık, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi klasik semptomlar yerine çocuğun yaşam kalitesi üzerine olan etkiler ele alınmaktadır (14). Aileler sıklıkla çocuklarda uyku bozuklukları, duygusal problemler, aktivitelerde ve sosyal fonksiyonlarda bozukluklarda şikayet ederler (15).

Alerjik Rinit Ağırlığının Objektif Ölçütleri

- Semptom skorları
- Görsel analog skalaları (visual analog scales-VAS) (16).
- Burun tıkanıklığının ölçümü: örneğin inspiratuvar akın ölçümleri, akustik rinometri ve rinomanometri (17).
- İnflamasyon ölçümleri: örneğin nitrik oksit ölçümleri, nazal yıkantıda hücrelere ve mediyatörlere bakılması, sitoloji ve nazal biyopsi (18).
- Aşırı duyarlılık ölçünleri: örneğin histamin, metakolin alerjen, hipertonic salin, kapsaisin veya kuru hava ile provokasyon (19).
- Koku duyusu ölçümleri (20).

Bu değişik ölçütler içerisinde VAS, nazal tıkanıklık ve koku klinik pratikte yararlıdır, diğer ölçümler ise daha çok araştırmada kullanılmaktadır.

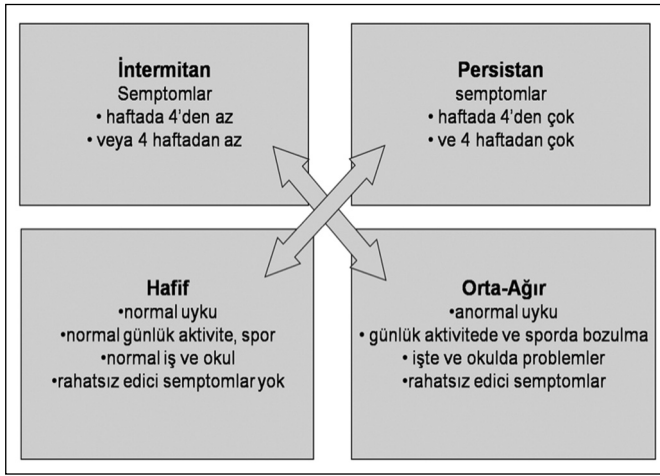
Alerjik rinit, ARIA (1) sınıflamasına göre semptomlara ve onların sosyal yaşam ve okul üzerine olan olumsuz etkilerine dayanarak hafif veya orta/ağır olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1). Hafif, orta veya ağır şeklinde sınıflamayı da önerenler vardır, ancak bu öneri işi daha karmaşık hale getirmekte ve hastaya da fazla bir yararı olmamaktadır. Alerjik rinitin ağırlık derecesi tedavi seçeneklerini pek etkilememektedir (21).

Alerjik Rinit'in Risk Faktörleri

Alerjik rinit, gen- çevre etkileşimlerinin neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır (22). Ev içi ve ev dışı inhalan alerjenler alerjik rinit hastalığına neden olabilir. Besin alerjenleri nadiren tek başına burunda ortaya çıkan alerjik hastalığa neden olabilir. Sosyoekonomik faktörlerin de alerjik hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir, ancak bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuklarda alerjik rinit için risk faktörleri değişik yaşlarda ortaya çıkabilir ve epidemiyoloji bilimi bu konuda çok yardımcı olmaktadır.

Genetik ve Aile Hikayesi: Astım ve rinit gibi alerjik hastalıklar fenotiplerle çok yakın ilişkilidir ve çoğunlukla atopi ile ortaya çıkarlar (23, 24). Bazı genetik polimorfizmler alerjik rinite eşlik edebilir fakat bu konuda aydınlatıcı çalışmalar ihtiyaç vardır. Mevsimsel alerjik rinit ile bazı HLA sistemi antijenlerinin arasında bağlantı saptanmıştır (23).

Hayatın Erken Dönemlerine ait Risk Faktörleri: Alerjenlere karşı duyarlanma yaşamın başlangıcından itibaren gerçekleşebilmektedir (25). Ancak alerjenler dışındaki bazı risk faktörleri de rinit ile ilişkili olabilir (26, 27). Annenin yaşının genç olması, fetal büyüme ile ilgili bazı faktörler, çoklu gebelikler, doğumun nasıl olduğu, pre-



Şekil 1. Alerjik Rinit'in ağırlık derecesine göre sınıflaması (1 ve 6 No'lu kaynaktan adapte edilmiştir)

matürite, düşük doğum ağırlığı, büyüme ve gelişme geriliği, hamilelikte hormonlar ve perinatal asfiksi gibi faktörler hem alerjinin hem de rinitin gelişmesinde risk olabilirler, bu konuda destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır. Doğum ayı ile alerjik rinit gelişmesi arasında da ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (28).

İrk: İrk ile ilişkili çalışmalar daha çok astım için yapılmıştır, rinit ile ilişkili veriler daha azdır. Ancak, ırktan daha çok, batı tipi yaşam prevalans üzerine etkilidir (29).

Alerjenler ile Temas: Alerjenler, sp IgE antikorlarının oluşmasına neden olan ve onlarla reaksiyona giren antijenlerdir. Çoğu alerjenlerin kuvvetli biyolojik fonksiyonları vardır ve biyolojik aktivitelerine ya da fonksiyonu bilinen bir protein ile homologilerine göre birkaç ana gruba ayrılırlar (30).

A) İnhalan alerjenler: İnhalan alerjenler rinit ve astımda sıklıkla rol oynarlar (31). Ev içi ve ev dışı alerjenler olarak ikiye ayrılırlar. Ev dışı alerjenler mevsimsel alerjik rinitte ev içi olanlardan daha fazla rol oynarlar (32). Ev içi Alerjenler ise astım ve yıl boyu süren alerjik rinite yol açarlar (33). Ev içi alerjenlere karşı IgE duyarlanması ile astım sıklığı ve ağırlığı arasında bağıntı vardır. Modern yaşamın getirdiği ev içi düzen artan alerjik hastalıklardan sorumludur. Bölgeler arasında iklim değişiklikleri nedeniyle alerjenler arasında farklar vardır ve doktorların bu konuda bilgili olmaları gereklidir.

ı)Akar böcekleri: Ev tozu akarları ev içi alerjenlerinin çoğunu oluşturur ve Pyroglyphidae ailesindedir. En önemlileri Dermatophagoides pteronyssinus (Der p) ve Dermatophagoides farinae (Der f), Euroglyphus maynei (Eir m), Lepidoglyphus destructor (Lep d) ve Blomia tropicalis (Blo t)'dir. Akar alerjenlerinin çoğunun enzimatik aktivitesi vardır ve solunum yolu epiteli üzerine direkt non spesifik etki ederler (34). Bazıları ise Th2 hü-

re cevaplarını arttırırlar (35). Akarlar yataklarda, döşeklerde, yastıklarda, halılarda, kumaş kaplanmış mobilyalarda ve tüylü oyuncaklarda yaşarlar. Sıcak ve nemli ortamlarda maksimal çoğalmalarını gösterirler. Nem oranı % 50'nin altına düştüğünde kuruyarak ölürler, bu nedenle de 1800m'den daha yükseklerde pek yaşayamazlar (36). Alerjik riniti olan hastalarda en sık ev tozu akarına karşı duyarlılık mevcuttur ve büyük çoğunluğunda duyarlılaşma okul öncesi dönemde başlar (4). Bazı hastaların şikayetleri yıl boyu olur, ama rutubetli havalarda şikayetlerde artış görülür. Çevresel ve meteorolojik faktörlerin alerjik rinit üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ev tozu akarı ve polenlere karşı duyarlı olan alerjik rinitli çocuklarda düşük ısı ve düşük nem oranında semptomların arttığı görülmüştür (37). Bazılarında ise daha çok mevsimsel alerjik rinit bulguları olmaktadır. Ev tozu akar alerjeni akar dışısında bulunmaktadır. Bulaştığı yerden havalanmakla solunum yollarına girer. Toz içindeki akar alerjenleri duyarlanmanın prevalansından ve hastalığın kontrol altında olup olmamasından sorumludur. Ev içindeki tozda ne kadar çok akar alerjeni varsa, ilk hışıltı atağı o kadar erken ortaya çıkmaktadır (38).

2) Polenler: Polenler bitkilerin erkek sex hücreleridir. Rüzgar yolu ile yayılan polenler çok uzaklara ulaşarak alerjik kişileri etkileyebilirler. Polenlerin değişik özellikleri iklime ve coğrafik bölgeye göre değişiklik gösterirler. Sıklıkla alerjiye yol açan başlıca polenler çimenler, yabancı otlar ve ağaç polenleri olarak guruplandırılmaktadır.

Polenlerin büyüklükleri ortalama 10-100 İm civarındadır. Burun deliklerinde ve gözlerde birikirler. Polenlere alerjik hastaların çoğunda rinokonjunktivit gelişmektedir. Polenler arasındaki çapraz reaksiyonlar son yıllarda moleküler biyoloji teknikleri ile daha iyi anlaşılmaktadır.

3) Hayvan tüyleri: En önemlileri kedi ve köpek alerjenleridir. Batı ülkelerinde her 4 evden birinde kedi beslenmektedir. Köpekler ise daha da yaygındır. Ülkemizde bu oranlar çok daha düşüktür. Tüylerinde ana alerjenleri bulundurmaktadırlar. Kedi alerjeninin esas kaynağı yağ bezleri, salya ve perianal bezlerdir, esas biriktiği yer de kedinin kürküdür (39, 40). Kedi alerjeni yapışkan bir yapıdadır ve bulaştığı yerde aylarca kalabilir. Köpek alerjeni ise köpeklerin salyaları, derileri ve idrarlarında bulunur. Fare, sıçan, hamster ve kobay da alerjen saçabilmektedir. Son yıllarda kemiriciler de evlerde beslenmektedir. Ayrıca laboratuvar elemanları ve sosyoekonomik durumu bozuk bölgelerde yaşayanlar da bu alerjenlere maruz kalmaktadırlar. At alerjisi nadir değildir. Astımda çok rinit ve konjunktivit bulgularına yol açar.

4) Küf alerjenleri: Küf sporları hem ev içi hem de ev dışı alerjenler olarak bulunmaktadır. Düşük ısı ve karlı bölgeler hariç her yerde yaşarlar. Çapları küçük olduğu için solunum yollarının derinliklerine kadar inerler. Hem rinit hem de astım'ı tetiklerler (41).

5) Böcekler: Böcek atıklarının solunum yolu ile alınması İgE cevabına yol açmakta ve solunum alerjilerine neden olmaktadır. Bunların en önemlileri hamam böcekleridir (42). Genellikle karanlık yerlerde gizlendiklerinden, gündüz görüldüklerinde aslında çok sayıda buldukları anlaşılmaktadır. Alerjenleri bütün eve yayılmaktadır. Sıcak ve nemli ortamları severler. Özellikle fakirle evlerinde daha fazla rastlanmaktadır.

B) Besin alerjenleri: Başka semptomları olmayıp, sadece alerjik riniti olan kişilerde besin alerjisi çok nadirdir. Çoklu organ alerjisi olanlarda besin alerjisi düşünülmelidir. Altı ayın altındaki bebeklerde en sık alerjen inek sütüdür. İnek sütü alerjisi olan bebeklerin % 50'sinde rinit semptomları görülür (43). Erişkinlerde ise ciddi reaksiyon yapan besinler fıstık, kabuklu kuruyemişler, balık, deniz ürünleri, yumurta, süt, soya, susam ve elma, şeftali gibi meyvelerdir.

C) Çevre Kirliliği

Ev dışı hava kirliliği: Avrupa ve ABD'de 1970'lere kadar çevre kirliliğinin en büyük nedeni kış aylarında büyük şehirlerde ortaya yüksek miktarlarda salınan SO₂ ve partiküllü maddeler idi. Petrol ve elektriğin kömürün yerini alması ile son yıllarda buralarda azalmıştır. Ancak dünyanın ekonomik yönden problem yaşayan bölgelerinde bu sorun devam etmektedir. Son yapılan çalışmada çevre kirliliğinde rol oynayan 10 mikrometre ve 2,5 mikrometre çapındaki partiküller maddelerin (PM₁₀ ve PM_{2,5}) yüksek konantrasyonları, subjektif semptom skorunda artış ile ilişkili bulunmuştur (37). Son yıllarda büyük şehirlerdeki en büyük sorun otomobillerin neden olduğu hava kirliliğidir (44). Petrolün yanma ürünleri, immun sistemi etkileyerek alerjik inflamasyona yol açabilirler. Karbon monoksit, nitrik oksitler, uçucu organik bileşikler, ozon, bazı oksijen türevleri de son yıllarda çok araştırılmaktadır (45,46).

Ev içi hava kirliliği: Özellikle batı tipi yaşam süren ve zamanının %80'ini kapalı ortamlarda geçiren toplumlarda daha büyük önem taşımaktadır. Ev içi alerjenler dışında başta sigara dumanı olmak üzere gaz halindeki kirliticiler söz konusu rol oynarlar (47). Gaz ve odun sobaları da karbon oksitler, NO, partiküllü maddeler, uçucu organik bileşikler ve SO₂ yaymaktadırlar. Gaz ile yemek

pişirme solunum yolu semptomlarına yol açabilir. Ayrıca birçok mobilyanın imalatında kullanılan yapıştırıcılar formaldehid ve izosiyanatlar saçmaktadır.

D) Sigara dumanı: Pasif sigara içiciliği ile alerjik rinit ve astım semptomları arasındaki bağıntı çocuklarda gösterilmiştir. Prenatal dönemde ve hayatın ilk aylarında tütün dumanı ile temas etme ile alerjik duyarlanmada artış gösterilmiştir (48).

E) İklim değişiklikleri: Özellikle polenler başta olmak üzere aeroalerjenler üzerine etkilidir. Değişik polenlerin zamanı değişmekte ve daha aktif bir alerjenite gösterebilmektedir. Dünya da alerjik hastalıkların artışından iklim değişikliklerinin de sorumlu olduğu düşünülmektedir (49,50).

F) Sosyal sınıf: Sosyal sınıf farklılıkları, astım ve özellikle ağır astım vakalarında rol oynamaktadır, rinit ve egzema daha az ölçüde etkilenmektedir. Fakirlerde total İgE düzeyleri, spesifik İgE ve alerjen duyarlılıklarının sayısı daha yüksek bulunmaktadır. Astım ve alerjik rinitteki artış daha çok fakir kesimlerde olmaktadır (51, 52).

Mekanizmalar

Alerjik inflamasyon. Alerjik rinit, değişik derecelerde nazal inflamasyona neden olan, İgE'ye bağlı alerji mekanizmaları ile ortaya çıkmaktadır (53). Alerji, genellikle İgE yapımının aşırı olmasına bağlıdır. Bu reaksiyon, ev içi ve ev dışı alerjenler gibi sık rastlanan çevresel antijenler, besinler ve diğer alerjenlere karşı ortaya çıkmaktadır. İgE yapımı, B hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri ve bazofiller, IL-4, IL-13, IL-8 gibi birçok sitokinlerin etkileşmesi ile ortaya çıkar (54). Th-2 hücreleri ve T-reg 1 hücrelerin cevaplarında azalma İgE sentezine yol açar, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri gibi hücrelerin toplanmasını, olgunlaşmasını, yaşam süresini ve fonksiyonlarını etkiler. Lokal İgE yapımı son yıllarda öne sürülen bir kavramdır. Lokal lenfoid doku içinde İgE üreten B hücreleri gösterilmektedir. Çevre alerjenlerine karşı sentez edilen alerjene özgü İgE'ler mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan Fc1RI reseptörlerine bağlanır. Alerjik rinit veya astımlı hastaların havayolu mukozasında mast hücreleri toplanmaktadır. Özgün alerjen ile İgE etkileşimi sonucunda alerjik reaksiyona neden olan mediyatörler (histamin, lökotrienler vb) salınırlar. Ani reaksiyonun neden olduğu klinik bulgular, burunda kaşıntı, hapşırık, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile ortaya çıkar (55). Geç faz alerjik reaksiyonlarda ve kronik inflamatuvar de-

ğişikliklerde T-hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller rol oynarlar. IgE'ye bağlı olmayan mekanizmalar da kıs- men rol oynarlar.

Alerjik rinit'te remodeling hakkındaki bilgiler nispeten azdır. Astım ve alerjik rinitteki inflamasyon benzerdir, ancak remodeling mekanizmaları farklı olabilir.

Burunda aşırı duyarlılık ve özgün olmayan tetikleyiciler. Hem alerjik hem de alerjik olmayan rinitte önemli bir klinik tablodur. Bu fenomeni ortaya çıkartmak için burun mukozası çeşitli uyaranlar ile karşılaştırılmaktadır. Bu uyaranlar burun mukozasını ısıtma, soğuk hava ile uyarma, histamin, metakolin, akroleyn, kapsaisin, kuvvetli kokular veya distile su'dur.

Alerjik Rinit'in Sıklığı

Alerjik rinit bütün dünyada hastalığa neden olan bir sağlık sorunudur. Alerjik duyarlanma bazı ülkelerde ve bazı yaş gruplarında %50'ye yaklaşmaktadır. Kaba bir hesaplama bugün dünyada 500 milyon kişide alerjik rinit olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda uluslararası çalışmalar yapılmakta ve prevans, risk faktörleri, hastalığın doğal seyri gibi bazı özellikleri bakımından ülkeler arasında karşılaştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmaların en önemlileri şu araştırmalardır: "National Health and Nutrition Examination Survey, the ECRHS (56); the International Study on Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC I ve III (57, 58); the SAPALDIA (59) ve the Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen (SCARPOL) (60)". Avrupa ve ABD'de deri testleri ve spesifik IgE ölçümlerine dayanarak yapılan bu çalışmalarda aeroalerjenlere karşı IgE duyarlanması %40-50 civarında bulunmaktadır. Bu ülkelerde alerjik rinit sıklığı %20-40 arasındadır. Alerjik rinit sıklığı son 50 yılda gittikçe artmaktadır. Türkiye'de alerjik rinit prevalansı değişik araştırmalarda %4,5 ile %39,9 arasında değişmektedir. ISAAC Faz 1 ve ISAAC Faz 3 sonuçları değerlendirildiğinde, alerjik rinit sıklığında daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde olmak üzere bir artış eğiliminin olduğu, ancak bu artış eğiliminin gelişmiş ülkelerde yavaşladığı ve bir plato çizdiği söylenebilir.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda alerjik rinitin şehirlerde kırsal kesime nazaran daha yaygın olduğu saptanmıştır. Çiftliklerde yaşayan çocuklarda diğerlerine oranla çok daha az alerjik rinit görülmektedir (61). Çiftlik hayatının koruyucu bir rolü olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu koruyucu etkinin büyükbaş hayvanlar ve mikroplarla temas olduğu düşünülmektedir. Diğer bir ihtimal

de pastörize edilmemiş süt içmeleridir. Yapılan birçok araştırmada atopi, mevsimsel alerjik rinit, astım ve kardeş sayısı arasında bağıntı bulunmuştur. Mevsimsel alerjik rinit büyük ailelerde daha az görülür.

Sosyal hayat üzerine etkiler: Alerjik rinit, hapşırık, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi klasik bulgular dışında günlük hayat fonksiyonlarında bozukluklara neden olabilir. Halsizlik ve ruhsal durum değişiklikleri sıklıkla saptanır. Bazen algılama fonksiyonlarında bozukluk, depresyon ve anksiyete'ye neden olabilir. Özellikle okul başarısında düşmeler olabilir. Yaşam kalitesi üzerine çok olumsuz etkileri vardır (62,63). Nazal provakasyon ile ortaya çıkan semptomların yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve tıkanıklık şiddetinin artması ile yaşam kalitesinde bozulğun arttığı ancak hapşırık şiddeti ile yaşam kalitesi arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (64). Alerjik rinit tedavisinde kullanılan değişik ilaçlarla yapılan çalışmalarda çocukların hayat kalitesinin ilaçlara alınan iyi tedavi cevabı ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Alerjik rinit aynı zamanda sağlık harcamalarını da çok arttırmaktadır. Tedavi ile bütçeye getirdiği yükler de azalmaktadır.

Uyku bozuklukları: İyi kontrol altına alınmamış olan alerjik rinit, uyku bozukluklarına neden olmaktadır. Uyku bozukluğu rinitin şiddeti ile ilişkilidir (4). İlaçlara bağlı sedasyon da görülebilir (65, 66). Uyku apne sendromunda alerjik rinitin rolü tartışmalıdır. Uykusu bozulan çocukların okul başarıları da düşebilmektedir.

Öğrenme bozuklukları: Çocuklarda kontrol altında olmayan alerjik rinit, gündüz halsizliğe, sınavlarda başarısızlıklara neden olur (67,68). Oral H1 antihistaminikler bu problemleri ağırlaştırabilir.

Çocuklarda Alerjik Rinit Tanısı

Alerjik rinit tanısı, hikayede tipik alerjik semptomların varlığı ve tanısal testlerle konur. Tanı için in vivo ve in vitro testlerle serbest ya da hücreye bağlı IgE'nin varlığı gösterilir. Alerjen standardizasyonu için teknikler geliştikçe tanı yöntemleri de daha güvenilir hale gelmektedir.

Alerjik rinit Semptomları: Hastaların en önemli şikayetleri hapşırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve çok sık olarak burun tıkanıklığıdır. Birçok hastanın hayat kalitesini bozan asıl neden burun tıkanıklığıdır. Polen alerjisi olan hastaların çoğunda göz bulguları da vardır. Ancak bu semptomların alerjik mi yoksa non-alerjik mi olduklarını ayırt etmek önemlidir.

Fizik muayene: Hafif intermitan alerjik rinitli hastalarda burun muayenesi normaldir. Orta/ağır persistan aler-

jik rinitli hastalarda ise soluk burun mukozası tipik klinik bulgudur. Soluk burun mukozasının aynı zamanda alerjik riniti olan (üst havayolu kısıtlılığı olan) astımlı hastalarda alt havayolu kısıtlılığını göstermede de faydalı olabileceği gösterilmiştir (69). Bütün yıl boyu süren alerjik rinitli hastaların burun muayenesi olması gereklidir. Sadece spekulum ve ayna ile yapılan muayene yetersizdir, endoskopi ilk seçilen tedaviye cevap vermeyen hastalarda daha yararlı bilgiler sağlayabilir.

Alerji deri testleri: Erken aşırı duyarlılığı saptama-ya yarayan alerji deri testleri, alerji tanısında en önemli tanı yöntemidir. Uygulaması ve yorumlanması, konusunda ehliyetli ve deneyimli kişilerce yapılmalıdır. Alerji deri testlerinin uygulamasında birkaç yöntem vardır: bunlar deriyi çizme, deriye batırma veya delme yöntemleri olup en çok deriyi delme (prick) testler kullanılmaktadır (70). İntradermal testler de tanıda kullanılabilirler, ancak sistemik reaksiyon riski çok daha yüksektir. Alerji deri testleri erken aşırı duyarlılığı ortaya çıkarmayı hedeflediği için 15 dakika sonra değerlendirilmelidir. Antijenin cilde girdiği yerde kızartı ve kabartı reaksiyonu gelişir. Kabartı çapı 3 mm'den küçük olan reaksiyonlar negatif kabul edilir. Alerji deri testlerinin sonucunu etkileyen değişik faktörler vardır. Bunların en önemlisi kullanılan alerjen solusyonlarının standardizasyonudur. Yaş ne kadar küçük ise deri reaktivitesi o kadar azdır ve deri testlerinin çapını etkileyebilir. Ancak, süt çocuklarının derisi de pozitif reaksiyon verebilir. Mevsimsel değişiklikler daha çok pollen alerjisinde etkili olabilir. Başta oral H1 antihistaminikler olmak üzere çeşitli ilaçlar alerji deri testlerini etkileyebilir (71). Montelukast deri testi reaktivitesini pek etkilemez. Pozitif deri testi, tek başına klinik reaktiviteyi göstermez. Deri hastalığı ya da dermatografizmi olan hastalara deri testi yapılamaz.

İn vitro testler: 1967'de İgE'nin keşfi ile alerjik hastalıklara bakış açısı değişmiş ve büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Serum total İgE düzeyi radioimmunoassay ve enzim immunoassay yöntemleri ile ölçülmektedir. Doğumdan ergenliğe kadar yükselir, sonra düşmeye başlar. Başta alerjik ve parazitik hastalıklar olmak üzere çeşitli durumlarda etkilenmektedir. Bu nedenle artık alerjik hastalıkların tanısında ve taramalarda kullanılmamaktadır (1).

Serum spesifik İgE ölçümleri de yararlıdır. Ölçümlerin doğru olması için yeni teknikler geliştirilmektedir. Tek ya da çok sayıda alerjeni içeren testler yapılmaktadır. Sp İgE ölçümleri ilaçlardan ya da deri hastalıklarından pek etkilenmez. Eşik değeri genellikle 0,35 KU/l'dir ve deri testlerinden daha az duyarlıdır (72). Fiyatı pahalı ol-

duğu için sadece birkaç alerjen araştırılabilir. Çoklu tarama testleri hastanın alerjik olup olmadığını anlamada %85 oranında yararlıdır (özellik ve duyarlılık), eğer sonuç pozitif ise daha ileri tetkikler gereklidir.

Periferik kan aktivasyon belirtgeçleri: Alerjik kişilerin bazofilleri spesifik alerjen ile uyarıldığında degranüle olarak değişik mediyatörler salıverirler. Mediyatörlerin ölçülmesi, hücrelerin mikroskopik tetkiki ya da hücrelerin aktivasyonlarının ölçülmesi tanıda yararlı olabilir. Yeni bazofil aktivasyon testlerinde, alerjenle veya nonspesifik uyarılara cevap olarak CD63, CD45, CD203 ekspresyonu ölçülmektedir (73).

Nazal spesifik İgE ölçümleri: Bazı hastalarda hiçbir İgE salımı olmadan lokal İgE cevabı verebileceği öne sürülmüştür (74). Bu hastalarda deri testleri ve serum sp İgE ölçümleri negatiftir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nazal karşılaşma testleri: Küçük çocuklarda yapılması çok güçtür. Daha çok araştırmalarda kullanılırlar, daha az ölçüde klinikte uygulanabilirler (75). Standardize alerjenlerin tanısını koymak için bu testlere gerek yoktur. Alerjenle ya da histamin, metakolin, soğuk hava gibi non-spesifik maddeler ile uyarılar yapılmaktadır.

Diğer Testler

Alerjik reaksiyon sırasında salınan mediyatörler: Karşılaştırma testi veya alerjik reaksiyon sırasında histamin, PGD₂, sisteinil lökotrienler, triptaz ve ECP gibi mediyatörlerin ölçülmesidir. Araştırma amacı ile yapılmaktadır.

Sitoloji ve histoloji: Araştırma amacı ile yapılmaktadır.

Soluk havasında nitrik oksit ölçümü: Non invaziv bir ölçüm yöntemidir. Kolay yapılır ve ayırıcı tanıda yararlı bulunmuştur (76). Astımı olmayan alerjik rinitli hastalarda yapılan bir çalışmada oral ve nazal ekshale nitrik oksitfraksiyonu ölçülmüş; sağlıklı bireylere nazaran alerjik rinitli hastalarda oral ve nazal nitrik oksit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (77). Nazal nitrik oksit ölçümü, astım eşlik etmeyen alerjik rinitli hastalarda yararlı ve güvenilir tanı aracıdır (77).

Nazal endoskopi: Posterior burun boşluğunu ve orta meatus'u görmeye yarar

Görüntüleme teknikleri: Çok nadiren ayırıcı tanıda gereklili olabilir.

Mukosilyer fonksiyon: Kronik burun akıntısı olan çocuklarda primer siliyer diskinezinin ayırıcı tanısında yararlı olabilir.

Burun tıkanıklığının ölçümü: Burun tıkanıklığını doğrudan doğruya klinik bulgularla ölçmeye imkan yoktur. Objektif değerlendirmeler için PNIF, rinomanometri, akustik manometri kullanılmaktadır.

Tablo 1. Rinitlerin genel sınıflaması (1, 6, 9)

İnfeksiyöz: Viral, bakteriyel, diğer ajanlar
Allerjik: İntermittan, Persistan
Mesleksel: İntermittan, Persistan
İlaça bağlı: Aspirin, diğer ilaçlar
Hormonal
Diğer nedenler: Noneozinofilik AR, iritanlar, besinler, emosyonel, atrofik
İdiopatik

Koku algılama testleri: Koku hissi objektif veya sübjektif olarak ölçülebilir. Bunun için değişik düzenekler oluşturulmuştur ve klinik uygulamada kullanılmaktadır.

Çocuklarda Alerjik Rinit'in Ayırıcı Tanısı

Alerjik olmayan birçok durumda benzer semptomlar saptanabilir: bunların başlıcaları infeksiyonlar, hormonal dengesizlikler, fiziksel etkenler, anatomik bozukluklar ve bazı ilaçlardır. Rinitlerin genel sınıflaması Tablo 1' de özetlenmektedir. Rinitlerin ayırıcı tanısı ise Tablo 2' de özetlenmektedir.

Enfeksiyöz rinitler ve rinosinüzit: Viral üst solunum yolu enfeksiyonları akut rinit neden olmaktadır. Bakteriyel süperenfeksiyon ile rinosinüzit gelişebilir. Öykü ve fizik muayene ile alerjik rinitten ayırımı yapılır. Enfeksiyöz riniti olan hastalarda ani başlangıç, ateş, öksürük, kas ve eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar vardır (78).

Hormonal rinitler: Bazı hormonal değişimler rinit ile ilişkili olabilir (79). Gebelik, puberte, menstruasyon gibi durumlarda görülen rinitin artmış östrojen ve/veya progesteron seviyelerine bağlı olduğu öne sürülmektedir (80). Hipotiroidide burun tıkanıklığının ön planda olduğu bir rinit

Tablo 2. Alerjik rinit'in ayırıcı tanısı (1,6,9)

Nazal polipli veya polipsiz rinosinüzit
Mekanik faktörler
Septum deviasyonu
Konka hipertrofisi
Adenoid hipertrofisi
Osteomeatal kompleks'in anatomik varyantları
Yabancı cisim
Koanal atrezi
Tümörler
Malign
Benign
Granülomlar
Vegener
Sarkoidoz
İnfeksiyöz
Malign-ortahat destrüktif granülomu
Siliyer diskinezi
Serebrospinal sıvının burundan gelmesi

oluşabilir (79). Alerjik rinit ile ayırıcı tanıda öykü ve tiroid fonksiyon testleri yardımcıdır. Bu hastaların şikayetleri tiroid hormon replasmanı ile tamamen düzelir.

İlaça bağlı rinitler: Metildopa, rezerpin, hidralazin gibi antihipertansif ilaçlar, beta blokörler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, antitiroid ajanlar, antidepresanlar gibisistemik ve topikal nazal dekonjestanların kullanımı rinite neden olabilmektedir (81). Öyküde ilaç kullanımı ile başlayıp, ilacı kesilmesi ile düzelmesi ayırıcı tanıda önemlidir.

Alerjik rinit sıklığı son yıllarda artmakta olmasına rağmen tanı ve ayırıcı tanı yöntemleri de gelişmektedir. Bu yöntemlerin bazıları rutin hasta bakımında yararlı olmakta, bazıları ise daha çok bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Alerjik rinit düşündürülen semptomları olan hastalara zaman ayırarak ayrıntılı sorgulama çok önemlidir. Genetik öykü yanında çevre faktörlerini tek tek sorgulamak ve çocuğun semptomları ile değişik çevresel etkenler arasındaki ilişkiyi irdelemek aslında birçok laboratuvar testinden çok daha yararlıdır.

Kaynaklar

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltayev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147-S334.
2. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(Suppl. 19):1-34.
3. Fokkens WJ. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:203-209.
4. Lee KS1, Yun HY2, Sheen YH3, Park YM4, Lee YJ5, Choi BS6, Jee HM1, Choi SH7, Kim HH8, Park Y9, Kim HB10, Rha YH11; Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease (KAPARD) Work Group on Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jan;9(1):70-78.
5. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;60:583-601.
6. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and nonallergic rhinitis. *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
7. Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *EAACI Positionpaper. Allergy* 2000;55:116-134.
8. Bousquet J, Khaltayev 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;63:8-160
9. Tuncer A, Yüksel H. Ulusal Alerji Tanı ve tedavi Rehberi. *Ulusal Alerji ve İmmunoloji Derneği, 2012*
10. Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:463-468.

11. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl. 2):S520–S529.
12. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116–134.
13. Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wuthrich B. Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:311–318
14. Nascimento Silva M, Naspitz C, Sole D. Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:111–118.
15. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:364–369.
16. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, BlessingMoore J, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part I. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:105–114.
17. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005;43:169–179.
18. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 2006;61:717–724.
19. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:355–364;
20. Moll B, Klimek L, Eggers G, Mann W. Comparison of olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:297–301
21. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007;62:367–372
22. Yorgancıoğlu A, Özdemir C, Kalaycı Ö, Kalyoncu AF, Bachert C, Baena-Cagnani CE, et al; WHO Collaborating Center on Asthma and Rhinitis. [ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) achievements in 10 years and future needs]. *Tuberk Toraks.* 2012;60(1):92–7. Review
23. Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325–332.
24. Kurz T, Altmueller J, Strauch K, Ruschendorf F, Heinzmann A, Moatt MF, et al. A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 2005;60:192–199.
25. Strachan DP. Is allergic disease programmed in early life? [editorial; comment]. *Clin Exp Allergy* 1994;24:603–605.
26. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862–866.
27. Stazi MA, Sampogna F, Montagano G, Grandolfo ME, Couilliot MF, AnnesiMaesano I. Early life factors related to clinical manifestations of atopic disease but not to skinprick test positivity in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:105–112
28. Björkstén F, Suoniemi I, Koski V. Neonatal birch pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. *Clin Allergy* 1980;10:585–591.
29. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extraEuropean immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:449–454.
30. Stewart GA, Thompson PJ. The biochemistry of common aeroallergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1020–1044.
31. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:52–59.
32. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOLteam. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:75–82.
33. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579–588
34. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104:123–133.
35. Pichavant M, Charbonnier AS, Taront S, Brichet A, Wallaert B, Pestel J, et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:771–778
36. Lintner TJ, Brame KA. The effects of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of Dermatophagoides mite allergens in household dust. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:862–867.
37. He S1, Mou Z2, Peng L2, Chen J3. Impacts of meteorological and environmental factors on allergic rhinitis in children. *Int J Biometeorol.* 2016 Oct 24. [Epub ahead of print]
38. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502–507.
39. Gordon S. Allergy to furred animals [editorial; comment]. *Clin Exp Allergy* 1997;27:479–481.
40. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d 1. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:361–367.
41. Salvaggio J, Seabury J, Schoehardt E. New Orleans asthma: V. Relationship between Charity Hospital asthma hospitalization rates, semiquantitative pollen and fungal spore counts and total particulate aerometric sampling data. *J Allergy* 1971;48:96–105
42. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:563–570.
43. Bahna SL, Heiner DC. Cows milk allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis and management. *Adv Pediatr* 1978;25:1–37.
44. Miyamoto T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. *Allergy* 1997;52(Suppl. 38):30–34; discussion 5–6
45. Crinnion WJ. Do environmental toxicants contribute to allergy and asthma? *Altern Med Rev.* 2012 Mar;17(1):6–18
46. Higgins TS, Reh DD. Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Curr*

- Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Jun;20(3):209-14.
47. Keles N, Ilicali C, Deger K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1999;13:185-190.
 48. Martinez FD, Antognoni G, Macri F, Bonci E, Midulla F, De-Castro G, et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:518-523
 49. Beggs PJ, Bambrick HJ. Is the global rise of asthma an early impact of anthropogenic climate change? *Environ Health Perspect* 2005;113:915-919.
 50. Lin GC, Zacharek MA. Climate change and its impact on allergic rhinitis and other allergic respiratory diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Jun;20(3):188-93. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283524b14. Review.
 51. Yusuf OM. Management of co-morbid allergic rhinitis and asthma in a low and middle income healthcare setting. *Prim Care Respir J.* 2012 Jun;21(2):228-30
 52. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *Eur Respir J* 2005;26:1064-1068.
 53. Pawankar R, Mullol J. ARIA update in collaboration with GA2-LLEN mechanisms of allergic rhinitis. *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
 54. Punnonen J, Aversa G, Vanderkerckhove B, Roncarolo M-G, de Vries JE. Induction of isotype switching and Ig production by CD5+ and CD10+ human fetal B cells. *J Immunol* 1992;148:3398-3404.
 55. Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Hamid Q, et al. Molecular concepts of IgE initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy* 1998;53(Suppl. 45):15-21.
 56. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-695.
 57. 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;8:161-176.
 58. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.
 59. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults.* *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149-156.
 60. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. *Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution.* *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
 61. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005;60:1357-1360.
 62. Majani G, Baiardini I, Giardini A, Senna GE, Minale P, Dulisse S, et al. Health-related quality of life assessment in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:313-317.
 63. de-Graafint-Veld T, Koenders S, Garrelds IM, Gerth van Wijk R. The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:508-513.
 64. Zhu Z, Xie Y, Guan W, Gao Y, Xia S, Shi X, Zheng J. Correlations of nasal responses to leukotriene D4 and histamine nasal provocation with quality of life in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2016 Oct;6(4):245-252.
 65. Santos CB, Pratt EL, Hanks C, McCann J, Craig TJ. Allergic rhinitis and its effect on sleep, fatigue, and daytime somnolence. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:579-586;
 66. Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013 Jun; 3(6):504-9
 67. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:633-637.
 68. Dietz de Loos DA, Segboer CL, Gevorgyan A, Fokkens WJ. Disease-specific quality of life questionnaires in rhinitis and rhinosinusitis: review and evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Apr;13(2):162-70
 69. Motomura C, Odajima H, Yamada A, Taba N, Murakami Y, Nishima S. Pale nasal mucosa affects airflow limitations in upper and lower airways in asthmatic children. *Asia Pac Allergy.* 2016 Oct;6(4):220-225.
 70. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412. 1164. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-212.
 71. Carr TF, Saltoun CA. Chapter 2: Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May-Jun;33 Suppl 1:S6-8.
 72. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy* 2005;3:4.
 73. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-338.
 74. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975;2:148-150.
 75. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Various methods for testing nasal responses in vivo: a critical review. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995;115:705-713
 76. Kharitonov SA, Walker L, Barnes PJ. Repeatability of standardised nasal nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Respir Med* 2005;99:1105-1114.
 77. Nesic VS, Djordjevic VZ, Tomic-Spiric V, Dudvarski ZR, Soldatovic IA, Arsovic NA. Measuring nasal nitric oxide in allergic rhinitis patients. *J Laryngol Otol.* 2016 Nov;130(11):1064-1071.
 78. Quillen D, Feller D. Diagnosing Rhinitis: Allergic vs. Nonallergic. *Am Fam Physician* 2006;73:1583-90.
 79. Settiple RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(5):494-507
 80. Ledford DK. Allergic rhinitis: Diagnosis and treatment. In: Mahmoudi M, ed. *Allergy and Asthma Practical Diagnosis and Management.* New York: McGraw Hill; 2008. p. 38-55.
 81. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16(3):148-55.