



Kronik Otitis Media ve Alerjik Rinit Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Chronic Otitis Media and Allergic Rhinitis

Yavuz Güler¹, Rukiye Güler², Alper Şen³, Kadir Özdamar³, Esra Aycan Üstyol⁴

¹Balıklığöl Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü; ²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü; ³Harvan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı; ⁴Balıklığöl Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

ABSTRACT

Aim: This study was planned for the purpose of revealing whether patients with allergic rhinitis (AR) carry a greater risk compared with healthy individuals in terms of developing chronic suppurative otitis media (CSOM).

Material and Method: 676 volunteer patients (402 female, 274 male) who were referred to the otorhinolaryngology (ENT) outpatient clinics of secondary care hospitals were randomly included in the study. The score for allergic rhinitis (SFAR) points and otomicroscopic examination findings of all the volunteers were recorded. The patients were grouped as AR (+) and AR (-) based on whether they had allergic rhinitis, and as CSOM (+) and CSOM (-) based on whether they had chronic suppurative otitis media. For all statistical analysis, SPSS version 21.0 was used.

Results: While 18.6% of the AR (+) patients were KSOM (+), 28.7% of the AR (-) patients were KSOM (+). Chronic suppurative otitis media was seen significantly more in the AR (-) group compared with the AR (+) group ($p<0.026$).

Conclusion: Allergic rhinitis is not seen as a risk factor in the etiology of chronic suppurative otitis media. Conversely, the factors that play a role in the etiology of allergic rhinitis could be effective against chronic suppurative otitis media.

Key words: allergic rhinitis; SFAR; chronic suppurative otitis media; etiology; prevalence

ÖZET

Amaç: Bu çalışma alerjik riniti (AR) olan hastaların, kronik süpüratif otitis mediaya (KSOM) yakalanma açısından, sağlıklı bireylere göre daha fazla risk taşıyıp taşımadığını ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya ikinci basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine başvuran ve gönüllü olan 676 hasta (402 kadın, 274 erkek) randomize olarak dahil edildi. Tüm

gönüllülerin, alerjik rinit için skor (score for allergic rhinitis; SFAR) puanları ve otomikroskopik muayene bulguları kaydedildi. Hastalar alerjik rinit olup olmamasına göre AR (+) ve AR (-) olarak, kronik süpüratif otitis media olup olmamasına göre KSOM (+) ve KSOM (-) olarak gruplandırıldı. İstatistik analizlerin tümü için SPSS 21,0 versiyonu kullanıldı.

Bulgular: AR (+) hastaların %18,6'sı ($n=22$) KSOM (+) iken, AR (-) hastaların %28,7'si ($n=160$) KSOM (+) idi. Kronik süpüratif otitis media, AR (-) grupta, AR (+) gruba göre anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü ($p<0,026$).

Sonuç: Alerjik rinit, kronik süpüratif otitis media etyolojisinde bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Tam tersine alerjik rinit etyolojisinde rol oynayan faktörler, kronik süpüratif otitis mediaya karşı koruyucu etki gösteriyor olabilir.

Anahtar kelimeler: alerjik rinit; SFAR; kronik süpüratif otitis media; etyoloji; prevalans

Giriş

Kronik otitis media (KOM) gelişmemiş ve gelişmekte olan toplumlarda önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Perforasyonlu KOM perfore bir kulak zarından en az 6 hafta süre ile sürekli veya ara ara akıntı olması olarak tanımlanmaktadır¹. Perforasyonlu KOM tedavisinde ise genellikle cerrahi müdahale uygulanmaktadır. Hastaların cerrahiye hazırlanma süreçleri ve bu sürede aldıkları medikal tedaviler, cerrahi uygulamalar ve post-operatif dönemdeki kontrol gereksinimleri ekonomik olarak kayıplara yol açmaktadır. Ayrıca cerrahinin çoğunlukla genel anestezi altında yapılması nedeniyle anesteziye bağlı komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bu nedenle KOM etyolojisinde rol oynayan faktörlerin ortaya konması hastalığın önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Yavuz Güler, Balıklığöl Devlet Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye
Tel. 0414 318 90 00 Email. dryavuzguler@hotmail.com
Geliş Tarihi: 15.08.2018 • Kabul Tarihi: 30.10.2018

KOM patogenezinde genetik ve immünolojik faktörlerin yanı sıra üstaki disfonksiyonu dahil olmak üzere pasif sigara maruziyeti, anne sütü ile beslenme süresi, eğitim durumu, sosyoekonomik düzey ve sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmek gibi bir çok çevresel faktör rol oynamaktadır². Bununla birlikte alerjik rinit (AR) ile KOM arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Literatüre bakıldığında bazı araştırmacıların AR'nin KOM etyolojisinde rol oynadığı bildirilirken³⁻⁵, bazı araştırmalarda etkisinin olmadığı sonucuna varıldığı görülmektedir^{6,7}. Bununla birlikte bazı yayınlarda AR ile KOM arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bildirilmiştir^{8,9}.

Bu çalışmada toplumda KOM sıklığını arttıran faktörler arasında AR'in rolü olup olmadığını ortaya koymak amaçlandı.

Materyal ve Metot

Balıkgöl Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine 1 Mayıs 2018–31 Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran ve gönüllü olan 676 (402 kadın, 274 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların ayrıntılı KBB muayenesinin yanı sıra anterior rinoskopik, nazal endoskopik ve otomikroskopik muayeneleri yapıldı. Üst solunum yolu enfeksiyonu, akut veya kronik rinosinüzit, nazal polipozis, inverted papillom ve sinonazofarengeal malignite vb. patolojileri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara AR tanısı öykü ve fizik muayene bulgularının yanı sıra 'Alerjik rinit için skor (score for allergic rhinitis; SFAR)' anketi ile konuldu. AR tanısında SFAR'ın cutt-off puanı ≥ 7 olarak ayarlandığında, testin sensitivitesi %74 ve spesifitesi %83 olduğu bildirilmiştir¹⁰. Ayrıca Cingi ve ark.¹¹ tarafından Türkiye'de yapılan validasyon çalışmasında SFAR anketinin α -Chronbach güvenilirlik değerini 0,69 olarak bildirmiş ve anketin Türk toplumu için uygun, etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda tüm hastalara SFAR anketi uygulandı ve skorlaması yapılarak kaydedildi. Hastalara alerjik rinit tanısı öykü, fizik muayenede anterior rinoskopi ve nazal endoskopik bulguların AR ile uyumlu olması (konka hipertrofisi, soluk renkte mukoza ve seröz akıntı) ve SFAR puan değerinin ≥ 7 olması ile konuldu. Çalışmada kullanılan SFAR anketi ve skorlama yöntemi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kronik süperatif otitis media tanısı ise otoskopik ve otomikroskopik muayenede kulak zarında 6 haftadan uzun süren perforasyon bulunması ve orta kulakta pürülan akıntının aralıklı veya sürekli olarak tabloya eşlik

etmesi ile kondu¹. Hastane kayıtlarında en erken 6. hafta süre ile kulak zarındaki perforasyonun devam ettiği görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. 6 haftadan kısa süreli takibi bulunan ve travmatik nedenli kulak zarı perforasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

En az bir kulakta perforasyonlu KOM olan hastalar KOM (+), her iki kulak zarı sağlam olan hastalar KOM (-) ve alerjik riniti olan hastalar AR (+), alerjik riniti olmayan hastalar ise AR (-) olarak gruplandırıldı. KOM görülme sıklığı AR (+) ve AR (-) gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bu çalışma için Harran Üniversitesi etik kurulundan 05,04,2018 tarihli (çalışma numarası: 18-04-32) etik kurul onayı alındı. Tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma Helsinki deklorasyonu uyarınca gerçekleştirildi.

İstatistik analizlerin tümü için SPSS 21,0 versiyonu (IBM, NY, US) kullanıldı. Grupların cinsiyet dağılımları ve kategorik verilerindeki farklılık Fisher's exact test ile, yaşlar arasındaki farklılık ise Student-t test ile değerlendirildi. Sonuçlar yaş için mean \pm SD, cinsiyet dağılımında ve kategorik değişkenlerde ise %olarak ifade edildi. *p* değerinin $\leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma 676 hasta (%59,5 (n=402) kadın, %40,5 (n=274) erkek, ortalama yaş: $29 \pm 12,3$ yıl, 16–56 yıl arası) üzerinde yapıldı. KOM (+) gruptaki hasta sayısı 182 (%26,9) iken AR (+) gruptaki hasta sayısı 118 (%17,5) idi (Tablo 2).

AR (+) hastaların %69,5'i (n=82) kadın cinsiyete sahip iken, %30,5'i (n=36) erkek cinsiyete sahip idi. Alerjik rinit, kadın cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü (*p*=0,015) (Tablo 2).

AR (+) gruptaki hastaların %18,6'sı (n=22) KOM (+) grubunda da yer alırken, AR (-) gruptaki hastaların %28,7'si (n=160) KOM (+) grubunda yer almakta idi. Perforasyonlu KOM AR (-) grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü (*p*<0,026) (Tablo 2).

Tartışma

KOM düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda daha sık görülmektedir^{12,13}. Prevalansı tüm dünyada %1 ile %46 arasında değişmektedir¹⁴. Ayrıca KOM'un düşük sosyoekonomik toplumlarda daha fazla görüldüğü,

Tablo 1. Alerjik rinit için skor (Score for allergic rhinitis; SFAR)

'Alerjik rinit kronik süperatif otitis media için bir risk faktörü müdür?' çalışması hasta anket formu					
1-	Son 1 yılda grip ve soğuk algınlığı dışında yandaki şikayetlerden birisi oldu mu?	Burun Tıkanıklığı	Evet (...)	Hayır (...)	
		Hapşuruk	Evet (...)	Hayır (...)	
		Burun akıntısı	Evet (...)	Hayır (...)	
* Herbir semptom için 1 puan. Toplam 3 puan			Puan:		
2-	Son 1 yılda bu şikayetlere gözlerde kaşıntı eşlik etti mi?	Evet (...)	Hayır (...)		
* Cevap evet ise 2 puan			Puan:		
3-	Son 1 yılda bu burun şikayetleri hangi aylarda görüldü?	Aralık (...)	Mart (...)	Haziran (...)	Eylül (...)
		Ocak (...)	Nisan (...)	Temmuz (...)	Ekim (...)
		Şubat (...)	Mayıs (...)	Ağustos (...)	Kasım (...)
* Perineal için 1 puan, polen sezonu için 1 puan			Puan:		
4-	Hangi faktörler burun problemlerinizi artırır?	Ev tozları (...)	Polenler (...)	Hayvanlar(Kediv.) (...)	
* Polenler ve evtozu akarları için 1 puan, varsa hayvanlar için ek 1 puan			Puan:		
5-	Size göre Allerjiniz var mı?	Evet (...)	Hayır (...)		
* Cevap evet ise 2 puan			Puan:		
6-	Daha önceden allerji testi yapıldı mı? (Deri testi, IgE?)	Evet (...)	Hayır (...)		
7-	6. soruya cevabınız evet ise; bu testler pozitif mi çıktı?	Evet (...)	Hayır (...)		
* Cevap evet ise 2 puan			Puan:		
8-	Öncesinde bir doktor tarafından allerji tanısı aldınız mı?	Evet (...)	Hayır (...)		
* Cevap evet ise 1 puan			Puan:		
9-	Ailede allerjik hastalığı olan var mı?	Anne (...)	Baba (...)	Kardeşler (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			Toplam Puan:		
10-	Cinsiyetiniz?	Kadın (...)	Erkek (...)		
11-	Yaşınız? Yıl			

Tablo 2. Çalışma gruplarının özellikleri

	Toplam	AR (+) % (n)	AR (-) % (n)	P
Hasta Sayısı	676	118	558	
Yaş (Yıl)	29±12,3	30,8±13,9	29,3±11,9	0,228
Cinsiyet				
Kadın	59,5 (402)	69,5 (82)	57,3 (320)	0,015*
Erkek	40,5 (274)	30,5 (36)	42,7 (238)	
KOM (+)	26,9 (182)	18,6 (22)	28,7 (160)	<0,026*
KOM (-)	73,1 (494)	81,4 (96)	71,3 (398)	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, Fisher's exact test.
AR, alerjik rinit.

AR'nin ise gelişmiş toplumlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir^{12,13,16}. Bu araştırmalar, çalışmamızın da sonucu olan AR'li hastalarda KOM'un daha az görüldüğü bilgisini desteklemektedir.

Yetersiz anne sütü alımı, pasif sigara maruziyeti, biberonla beslenme, kalabalık aile yaşamı ve kötü hijyen gibi bir çok çevresel faktörün KOM etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir¹⁵. Ancak sunulan çalışmamıza katılan hastalar bu nedenler yönünden sorgulanmadı. Bu durum çalışmamızın bir limitasyonudur.

Literatürde AR'KOM prevalansına etkisi ile ilgili çeşitli sonuçlar bildirildiği görülmektedir. Nematı S ve ark.³ 62 konik süperatif otitis medialis hastayı, 61 sağlıklı hasta ile AR yönünden karşılaştırmışlar ve AR'si olan hastalarda kronik otitis medianın anlamlı olarak fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı şekilde yapılan diğer bir çalışmada 61 KOM'lu hasta ile 31 sağlıklı bireyden oluşan gruplar karşılaştırılmış ve sonuç olarak AR'nin KOM'lu hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü bildirilmiştir⁴. Bu çalışmalarda, AR'ye bağlı nazal mukoza konjesyonunun östaki fonksiyonunu bozduğu ve KOM gelişimine zemin hazırladığı belirtilmiştir. Nitekim yapılan bir çalışmada AR'li hastalarda 2 hafta polene maruziyet sonrası östaki disfonksiyonu oranının iki kat arttığı bildirilmiştir⁵. Ancak AR'nin KOM etyolojisinde etkili bir faktör olduğunu savunan bu yayınlara bakıldığında çalışma popülasyonunun oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte AR'nin intermitan seyri nedeniyle KOM oluşumunda rol oynamadığını savunan çalışmalar da vardır^{6,7}. Nitekim, 252 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kronik süperatif otitis medialis hastalarda alerjik rinit sıklığını, sağlıklı grupla aynı olduğu bildirilmiştir⁶. Yine 88 kronik süperatif otitis medialis çocukla 76 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, atopinin kronik otitis etyolojisinde etkili bir faktör olmadığı bildirilmiştir⁷. Buna karşın sunulan çalışmamızda alerjik rinit sıklığı ile kronik süperatif otitis media sıklığı arasında ters ilişkili olduğu görüldü. Nitekim literatürde çalışmamızın sonucu ile uyumlu olan yayınların daha geniş hasta popülasyonunda yapıldıkları görülmektedir. Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2012 (KNHANES, 2008–2012) verilerinin kullanıldığı bir çalışmada kronik otitis media ile alerjik rinit prevalansı arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir⁸. Aynı şekilde Park M. ve ark.⁹ toplam 16 063 hasta üzerinde yaptıkları prevalans çalışmasında, alerjik rinit ile kronik süperatif otitis media arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir.

KOM patogenezinde östaki disfonksiyonu önemli bir rol oynamaktadır. Ancak AR in östaki disfonksiyonuna yol açıp açmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Östaki tüpü ve nazofarenks arasındaki yakın anatomik ilişkiden dolayı, genel olarak AR gibi bu bölgede inflamasyona neden olan hastalıkların östaki disfonksiyonuna neden olabileceği düşünülmektedir¹⁷. Buna karşın yapılan bir çok çalışmada AR in yoğun tedavisi ile nazal semptomların gerilediği ancak otitis medianın gerilemediği bildirilmiştir¹⁸. Yine AR in intermitan seyri nedeniyle sürekli bir östaki disfonksiyonuna neden olmadığı ve sonuç olarak KOM etyolojisinde rol oynamadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır⁶⁻⁷.

Östaki disfonksiyonu dışında Strachan DP¹⁹ tarafından ileri sürülen 'hijyen hipotezi' nin çalışmamızın sonucu olan AR ile KOM arasındaki negatif ilişkiyi açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Bu hipoteze göre, günlük hayatta artan hijyen oranı ve azalmış enfeksiyon maruziyeti ile bağışıklık sistemindeki Th1-Th2 dengesi, Th2 hücreleri lehine bozulmaktadır. Bunun sonucunda humoral immünite aktive olmakta ve kandaki IgE ve eozinofil düzeyleri artmaktadır²⁰. Sonuç olarak kişide alerjik hastalıklara yatkınlık oluşmaktadır. Th1 hücreleri, Th2 hücrelerinin doğal dengeleyicisidir ve vücuda giren protozoa ve bakterilerce indüklenmektedir²¹. Enfeksiyon maruziyetinin arttığı durumlarda vücuda giren patojenlerin etkisi ile Th1 hücre sayısı da artmaktadır. Th1 hücre artışı Th2 hücreleri üzerindeki inhibitör etkiyi artırmakta ve kandaki IgE ve eozinofil düzeyleri azalmakta, dolayısıyla kişide alerjik hastalık riski de azalmaktadır²¹. Matricardi PM ve ark.²² 240 atopik erişkin hastayı, 240 non-atopik kontrol grubu enfeksiyon maruziyeti yönünden karşılaştırmışlar ve erken bebeklik döneminde *Toxoplasma gondii*, *Hepatitis A virus*, ve *Helicobacter pylori* gibi oro-fekal enfeksiyöz ajanlarla karşılaşan bireylerde alerji riskinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Tüm bu bilgiler, çalışmamızın sonucu olarak bulunan kronik süperatif otitis media hastalarında alerjik rinit sıklığının hijyen nedeniyle daha az olduğu sonucunu düşündürmektedir. Bu yönden sunulan çalışmamız hijyen hipotezi ile uyum göstermektedir.

Sonuç olarak AR'li hastalarda KOM normal popülasyona göre daha az sıklıkla saptanmıştır. Bu nedenle AR'in KOM için ek risk oluşturmadığını söylemek daha uygundur. Daha geniş popülasyonda yapılacak prospektif çalışmaların, bu konuya daha fazla katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Akyıldız, A. N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998, pp 86, 337, 373.
2. Humaid AH, Ashraf AH, Masood KA, Nuha AH, Saleh AD, Awadh AM. Prevalence and risk factors of Otitis Media with effusion in school children in Qassim Region of Saudi Arabia. *Int J HealthSci (Qassim)* 2014;8(4):325–34.
3. Nemati S, Shakib RJ, Shakiba M, Araghi N, Azimi SZ. Allergic rhinitis in adults with chronic suppurative otitis media. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. Jul 2015;27(4):261–266.
4. Gorgulu O, Ozceli M, Ozdemir S, Yasar M, Olgun MK, Arikan OK. The role of allergy in the pathogenesis of chronic suppurative otitis media. *Journal of International Advanced Otolaryngology* 2012, Vol 8 Issue 2, p276–281 6p.
5. Knight LC, Eccles R, Morris S. Seasonal allergic rhinitis and its effects on eustachian tube function and middle ear pressure. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992 Aug; 17(4):308–12.
6. Bakhshae M, Rajati M, Fereidouni M, Khadivi E, Varasteh A. Allergic rhinitis and chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Jan; 268(1):87–91.
7. Fliss DM, Shoham I, Leiberman A, Dagan R. Chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children in southern Israel: incidence and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 1991 Dec; 10(12):895–9.
8. Heo KW, Kim MJ, Lee JH. Impact of nasal conditions on chronic otitis media: a cross-sectional study in Koreans. *Acta Otolaryngol* 2018 Feb; 138(2):116–121.
9. Park M, Lee JS, Lee JH, Oh SH, Park MK. Prevalence and risk factors of chronic otitis media: the Korean national health and nutrition examination survey 2010–2012. *PLoS One* 2015 May 15;10(5): e0125905.
10. Kim DH, Han K, Kim SW. Relationship Between Allergic Rhinitis and Mental Health in the General Korean Adult Population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016 Jan; 8(1):49–54.
11. Cingi C, Songu M, Ural A, Annesi-Maesano I, Erdogmus N, Bal C, et al. The Score For Allergic Rhinitis study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:333–7.
12. Shaheen MM, Nahar S. Comparison of chronic suppurative otitis media in rural and urban primary school children in Bangladesh. *J Laryngol Otol* 2014 Jun; 128(6):499–503.
13. World Health Organization. Chronic suppurative otitis media; burden of illness and management options. Geneva, Switzerland. World Health Organization 2004;2–83.
14. Guler Y, Ozdamar K, Erdim İ, Sen A, Guler R. Does breastfeeding protect from allergic rhinitis ?. *Praxis of Otorhinolaryngology* 2018;6(1):17–21.
15. Steele RW, Suskind-Liu OL. Contemporary Diagnosis and Management of Otitis Media. Newton: Handbooks in Health Care Co.;2000.
16. De Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *European Respiratory Journal* 2012;39:883–892.
17. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(3):258–66.
18. Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, Butler CC. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5): CD001935.
19. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259–1260.
20. Robinson DS. Th2 cytokines in allergic disease. *Br Med Bull* 2000;56:956–6.
21. Stirling RG, Chung FK. New immunologic approaches and cytokine targets in asthma and allergy. *Eur Respir J* 2000;16:1158–74.
22. Matricardi PM, Rosmini F, Rapicetta M, Gasbarrini G, Stroffolini T. Atopy, hygiene, and anthroposophic lifestyle. San Marino Study Group. *Lancet* 1999;354:43.