

İNFAHTLARDA BESİNSEL VE İNHALAN ALLERJENLERLE WHEEZİNG ARASINDAKİ KORELASYON

Özkan KARAMAN, Nevin UZUNER, Ayşen UĞUZ

D.E.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Wheezing, çocukluk çağının sık rastlanan bir semptomudur. Tetikleyen bir çok risk faktörü vardır. Enfeksiyon, allerji ve sigara gibi atmosferik iritanlar neden olabilir.

Bu çalışmada, DEÜTF Pediatrik Allerji polikliniğine tekrarlayan wheezing atakları nedeniyle başvuran, yaşları 6 ile 30 (16.14 ±8.15) ay arasında değişen, 20'si (%53) kız 18'i (%47) erkek olmak üzere toplam 38 hasta değerlendirildi. 38 hastadan 7 tanesinde deri testi pozitifliği saptandı (%18). Deri testi pozitif olan 7 hastadan 6 tanesi iki yıl içinde 5 ve üzerinde, bir hastada (%14) 2-4 arasında wheezing epizodu geçirdi.

Bu sonuçlar, wheezingli infantlarda, deri testi yapılmasının rutin allerjik hasta değerlendirilmesinde çok fazla önemi olmadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: *Infant, besin allerjenleri, inhalan allerjenler, wheezing, prick test*

SUMMARY

Wheezing is a frequent symptom in childhood. There are many risk factors triggering wheezing. It's causes include infection, allergy and exposure to atmospheric irritant such as tobacco smoke.

In this study, 38 patients aged 6-30 (16.14 ±8.15) month followed up in the pediatric allergy division of DEÜ due to recurrent wheezing attacks were evaluated. Prick test was positive in seven of them (7/38; 18%). Six out of these seven patients had five or more wheezing episodes within two years, while one patient (14%, 1/7) had 2 to 4 attacks.

These results suggest that prick test does not have much importance in the routine evaluation of the wheezy infant.

Key words: *Infant, food allergen, aeroallergen, wheezing, prick test*

Son yıllarda endüstrileşmiş ülkelerdeki küçük çocuklarda wheezing insidansında artma gözlenmektedir. İnfant wheezinginin genel insidansını saptamak zordur. Yapılan bir çalışmada, çocukların %20'sinin yaşamlarının ilk bir yılında en az bir wheezing atağı geçirdiği ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada çocukların %40'ının yaşamlarının ilk üç yılında en az bir wheezing atağı geçirdiği gösterilmiştir (1).

Yaşamın ilk yıllarında viral enfeksiyonlarla ilişkili olan bu wheezing atakları iyi bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte bir grup infant yaşamın ilk yıllarında başlayan wheezing ataklarını ileri yaşlara taşır (yaklaşık %35'i). Bu durum yaşamın erken dönemlerinde wheezing atakları gösteren infantların en az iki grup

oluşturduğunu göstermektedir (2). Birincisi daha çok tekrarlayan viral enfeksiyonlarla ortaya çıkar, havayolu çapının daralması ile ilişkilidir ve iyi prognoza sahiptir. Diğeri ise çevresel allerjenlerle yakın ilişkili olan ve allerjik belirleyicilerin artma gösterdiği, bronş aşırı duyarlılığının ve daha ileri yaşlarda akciğer fonksiyon bozukluğunun görüldüğü erken başlangıçlı astma olarak adlandırılan durumdur (3). Yaşamın erken döneminde semptom ve bulgular benzediğinden bu iki grup infantı birbirinden ayırmak zordur. Günümüzde artan insidansı ve mortalitesi nedeniyle bronşial astma çocukluk çağının sık görülen önemli bir kronik hastalığıdır. Erişkin dönemde gelişebilecek sekeller göz önüne alındığında yaşamın erken

dönemlerinde başlayan uzun süren veya tekrarlayan wheezing ataklarının çok iyi değerlendirilmesi gerekir.

Allerjenlere karşı oluşan spesifik IgE'nin saptanmasında en sık kullanılan invivo yöntemlerden biri de deri testleridir. 100 yıldan bu yana allerjik hastalıkların tanısında kullanılan deri testleri içinde en sık kullanılanı epidermal (prick) yöntemle yapılan testdir.

Wheezy infant, bir pediatri hekiminin sıkça karşılaştığı fakat tanısal açıdan yaklaşımı son derece güç olan bir klinik tablodur. Deri testlerinin infant döneminde kullanımı ise hala tartışmalıdır.

Bu çalışmada, wheezy infantlarda yapılan deri testlerinin hastanın klinik olarak değerlendirilmesindeki yeri araştırıldı.

GEREÇ ve YONTEM

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Bilim Dalı'na tekrarlayan wheezing atakları nedeniyle başvuran hastalar değerlendirildi.

Tekrarlayan wheezing atakları olan 38 hasta çalışmaya alındı. 20'si kız (%53) 18'i erkek (% 47) olan bu hastaların yaşları 6 ay ile 30 ay (16.14 ±8.15) arasında değişmekteydi.

İnfanntların anne ve babalarına poliklinik ziyaretleri sırasında, 2 yıl içerisinde geçirdikleri wheezing ataklarının sıklığı, yaşam koşulları ve yediği besinleri içeren sorular soruldu.

Hastalar 2 yıl içerisinde 2-4 atak veya 5 ya da üzerinde atak geçirmelerine göre iki gruba ayrıldı.

Tekrarlayan wheezing atakları olan bu 38 hastaya epidermal prick testleri yapıldı. Epidermal prick testlerinde Dermatofagoides pteronyssinus, Dermatofagoides farinae, Ot karışımı, Muz, Çikolata, Milk, Fumigatus Penicillum, Yumurta akı, Yumurta sarısı, Aspergillus Fumigatus, Penicillum gibi infantların günlük yaşamında sıkça karşılaştığı allerjenler kullanıldı (Tablo I).

Tablo I: Deri Testlerinde Duyarlılık Saptanan Hastaların Özellikleri

Hasta No	Yaş (ay)	Duyarlılık Saptanan Allerjenler	Geçirdiği Atak Sayısı
1	30	D.Pteronyssinus,D.Farinae, Cat,Tilia Platyphylios, Triticum Vulgare	5 üzerinde
2	24	Alternaria, Populus Alba	5 üzerinde
3	13	D.Pteronyssinus, D.Farinae	5 üzerinde
4	14	Yumurta akı	5 üzerinde
5	11	Yumurta akı, D.Pteronyssinus, D.Farinae	5 üzerinde
6	6	Artemisia Vulgare,Populus Alba	2-4
7	15	Yumurta Akı	2-4

Tekrarlayan wheezing atakları olan bu hastalara wheezinge sebep olan diğer nedenleri araştırmak amacıyla PA Akciğer grafisi, ter testi, gastroözefageal reflü sintigrafisi yapıldı. Total immunglobulin ve IgG subgrup düzeyleri tayin edildi. Klinik olarak anatomik bozukluk düşünülmediğinden hastaların hiçbirine baryumlu özefagus grafisi çekilmedi.

Wheezy infantlarda deri testi pozitifliğinin atak sıklığı üzerine etkisi ki kare testi kullanılarak gösterildi.

BULGULAR

Tekrarlayan wheezing atakları nedeni ile başvuran 38 hastaya epidermal prick testler yapıldı. Deri reaksiyonları, testler uygulandıktan 15-20 dk sonra Aas ve Belin (4,5) metoduna

göre, ödem ve eritemin büyüklüğüne, histamin ve negatif kontrol reaksiyonları ile karşılaştırılarak sıfırdan dört pozitif değere kadar derecelendirildi. Derecelendirme sisteminde 3+ reaksiyon, histaminin aynı hastada oluşturduğu ödem büyüklüğüne eşit kabul edildi. Histamin reaksiyonunun iki katı reaksiyon 4+, yarısı alana sahip reaksiyon 2+ olarak değerlendirildi ve 2+ üzerindeki reaksiyonlar pozitif kabul edildi.

Otuzsekiz hastadan 7 tanesinde (%18) deri testi pozitifliği saptandı. Deri testi pozitif olan 7 hastadan 6 tanesi (% 86) iki yıl içinde 5 ve üzerinde, bir hastada (%14) 2-4 arasında wheezing epizodu geçirdi (Tablo II).

Tablo II: Deri Testi Pozitifliği ve Atak Sıklığı Arasındaki Korelasyon

Geçirdiği Atak Sayısı	Deri Testi Pozitif Hasta Sayısı	Deri Testi Negatif Sayısı
2-4	2	8
5 ve üzeri	5	23

$p > 0.05$

İki yaşından küçük çocuklarda sık rastlanan allerjenlere karşı spesifik IgE antikorlarının invitro tayini (çoğunlukla RAST veya ELISA) bu yaş grubunda daha az travmatik yöntemler ile yapılır ve çok yararlıdır. Fakat bizim hastanemizde bu tetkik yapılamadığından biz hastalarımızda spesifik IgE'yi tayin edemedik. Hastalarımızda yapılan ter testi gastroözefageal reflü sintigrafisi, total immunglobulin ve IgG subgrup düzeyleri normaldi.

Wheezily infantlarda deri testi, pozitifliği ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çocukluk çağının sık tekrarlayan bir semptomu olan wheezing erken çocukluk çağında en sık viral solunum yolu infeksiyonlarına bağlı olarak meydana gelmektedir ve iyi bir prognoza sahiptir. Fakat çevresel allerjenlerin etkisi ile ortaya çıkan wheezing daha uzun sürmekte tekrarlamalar göstermekte ve daha sonra da astmaya neden olabilmektedir.

Bu nedenle uzayan ve tekrarlayan wheezing ataklarının çok iyi değerlendirilmesi gerekir. Sık karşılaştığımız ve tanısal açıdan yaklaşımında güçlük çektiğimiz bu hastalarda deri testi sonuçları da yeterli sonuç vermemektedir. Deri testleri ilk olarak 1865'de Blackley tarafından tanıtıldığından bu yana allerjide primer tanı aracı olmuştur (6). Klinik allerjide en çok kullanılan testler epidermal (prick) testlerdir. Hangi allerjenlerin teste kullanılması gerektiği klinik öykü, yaş, çevresel maruziyete bağlı olarak değişebilmektedir. Deri testine pozitif yanıt alınabilmesi için kişinin allerjenlere karşı IgE yanıtı oluşturabilmesi gerekmektedir. Ancak deri yanıtını belirleyen başka faktörler de vardır. Reaksiyonun büyüklüğü, deri mast hücrelerinin duyarlılık derecesi ve mast hücrelerinden salınan mediatörlere özellikle de histamine karşı derinin reaktivitesi gibi bir çok faktörle ilişkilidir (7).

İki yaşın altında ve çevresel allerjenlerle yeterli duyarlılaşma süreci geçirmemiş olan wheezily infantlarda deri testi sonuçları hatalı sonuçlar vermektedir. Ayrıca bu yaş gurubunda histamin ve allerjenlerle deri reaktivitesi de düşüktür.

Küçük yaşlardaki wheezing ile atopinin ilişkisi

tartışmalıdır (8). Fakat bunun nedeni küçük yaşlarda tanımlanma güçlüğünden de ileri gelmektedir. Ancak atopik ailelerdeki çocuklarda allerjik semptomların çok daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Küçük çocuklarda yapılan bir çalışmada, eğer ailede hiçbir ebeveyninde atopi yoksa çocukta atopi riski %0-20, sadece bir ebeveyninde atopi varsa bu risk %30-50'ye, her iki ebeveyninde atopi varsa risk %60-100'e yükselmektedir (9).

Astımlı hastaları tanımlarken kullandığımız atopinin belirleyicileri olan deri testi, RAST, total ve spesifik IgE ve total eozinofil sayısı gibi tetkikleri wheezy infantlarda pozitif olarak bulmak güçtür.

Yaşamın ilk iki yılında rekürren wheezing atakları ile başvuran hastalarda atopi gelişmekte ve iki yaşından sonra atopi belirleyicileri ortaya çıkmaya başlamaktadır. 2 yaşından sonra wheezy infantların %35'inde inhalan allerjenlere karşı IgE antikorları oluşmaya başlar yine bu dönemden sonra periferik eozinofil sayısında artma gözlenir. Halonen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşamın ilk yılındaki wheezing ...sidansı umbilikal kort IgE düzeyleri ile ters orantılı bulunmuştur (10). İkinci yılda herhangi bir korelasyon bulunmazken üçüncü yılda bu risk tersine dönmekte ve risk kord IgE düzeyleri ile doğru orantılı olmaktadır. Gelecekte yapılan genetik çalışmalar küçük çocuklarda atopinin taranması için faydalı bilgiler verecektir.

Yapılan çalışmalarda, çeşitli çevresel allerjen ve mikrobiyal antijenlerin inhalasyonu ile, hava yolu

mukozasında başlayan immun ve inflamatuvar cevabın, çocuk ve adultlerdeki wheezing patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu adaptif immun cevap ve inflamatuvar reaksiyon yaş ile değişiklik göstermektedir. Genellikle T hücrelerine bağlı immunité, infant döneminin sonuna kadar wheezingin majör nedenleri arasında yer almaz. Bunun en büyük kanıtı 5 yaşına kadar inhalan allerjenlere karşı deri testi pozitifliğinin nadiren saptanmasıdır (11).

Inhalan allerjenlere karşı oluşan ani tip hipersensitivite reaksiyonları, astmalı genç adult ve okul çocuklarının büyük bir kısmında (%60-80) wheezing için önemli risk faktörüdür (12). Fakat erken çocukluk çağında allerjik risk faktörleri ve wheezing arasındaki ilişki bu kadar açık değildir. Erken çocukluk çağı wheezinginde eozinofil ve mast hücrelerinin rolünü değerlendiren çok az bilgi mevcuttur.

Yapılan prospektif çalışmalarda allerjik ebebeyinlerden doğan yenidoğanlar takip edildiğinde, başlangıçta bazılarında besin allerjenlerine karşı reaksiyon görülmüş. Yaşamın ilk yılında besin hipersensitivitesi gelişen bu çocukların bazılarında en erken, iki üç yaş civarında besinlere karşı skin prick test pozitifliği saptanmıştır (13).

Yapılan diğer prospektif çalışmada ise allerjik ebebeyinlerden doğan infantlarda, aeroallerjenlere karşı hem deri testleri hem de RAST ile IgE antikorlarının gelişmediği görülmüştür (14). Bu çalışmada, bebeklik döneminde başlangıçta oluşan IgE antikorlarının respiratuvar trakt içinde lokal olarak oluştuğu,

bu nedenle de bu sürecin değerlendirilmesinde konvansiyonel testlerin (deri testi ve RAST) yeterli sensitiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir (15).

Price ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yiyecek allerjenlerine karşı oluşan IgE antikorlarının prevalansını, 2 yaşından önce wheezing nedeni ile tedavi edilen çocuklar arasında düşük bulmuşlardır (16).

Bizim yaptığımız çalışmada, tekrarlayan wheezing atakları olan 38 hastanın sadece 7'sinde deri testi pozitifliği saptadık. Bunlardan 5 hasta 2 yıl içinde 5 ve üzerinde wheezing atağı geçirmiştir. Deri testi negatif olan 31 hastadan 23 hasta 5 ve üzerinde atak geçirmiştir. Bu yaş gurubundaki çocuklarda deri testi pozitifliği ile atak sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Balfour-Lyn IM. Why do viruses make infants wheeze? Arch Dis Child 1996;74:251-259
2. Kaufman HS, Hobbs JRL. Immunoglobulin deficiencies in a atopik population. Lancet 1970;2:1061-1063
3. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. Pediatr Clin North Am 1992;39:1185-1203.
4. Aas K. Some variables in skin prick testing. Allergy 1980;35:250-252.
5. Aas K, Belin L. Standardization of diagnostic work in allergy. Acta Allergologica 1972;27:439-468.
6. Blackley CH: Hay fever: Its causes, treatment and effective prevention: Experimental researches, ed.2. London, 1880. Bailireres, Tindal Cox. Cited in: Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques and interpretation, In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al (eds). Allergy: Principles and practise (third edition), St Louis, Washington DC, Toronto, The CV Mosby Company, 1988 pp.419-436.
7. Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: Skin tests, techniques and interpretation, In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al (eds). St Louis, Washington DC, Toronto, The CV Mosby Company, 1988, pp.419-436.
8. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: Could they be protective? Thorax 1994;49:1189-1197.
9. Moss RB, Carmack MA, Esrig S. Deficiency of IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. J Pediatr 1992;120:16-21.
10. Chiba Y, Higashidate Y, Suga K, Honjo K, Ogra PL. Development of cell mediated cytotoxic immunity to respiratory syncytial virus in human infants following naturally acquired infection. J Med Viral 1989 ;28:133-139.
11. Van Asperen P. The natural history of IgE sensitization and atopik disease in early childhood. Acta Pediatr Scand 1989;78:239-245.
12. Nelson, HS. The atopik disease. Ann Allergy 1985;55:447-472.
13. Lemanske R.F, Sampson H.A. Adverse reactions to food and their relationship to skin diseases in children. Adv Pediatr 1988;35:189-218.
14. Van Asperen P, Kemp AS, Mellis M. Skin test reactivity and clinical allergen sensitivity in infancy. J Allergy Clin Immunol 1984; 73:381.
15. Heymann P. Early childhood asthma: What are the questions? Respiratory and Critical Care Medicine 1995; 151: 22-25.
16. Price GW, Hogan AD, Farris AH, Burks AW, Platts Mills TA. Sensitization (IgE antibody) to food allergens in wheezing infants and children. J Allergy Clin Immunol 1995;96:266-270.