



Hepatit A Seropozitif Çocuklarda Astım ve Alerjik Hastalıkların Sıklığı

Frequency of Asthma and Allergic Disorders in Children with Hepatitis A Seropositivity

Ali Karaduman¹, Nilgün Selçuk Duru², Mahmut Çivilibal², Kamil Şahin², Murat Elevli²

¹Bolluca Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Orofokal yolla bulaşan Hepatit A gibi enfeksiyonların alerjik hastalıklara eğilimi azalttığı bildirilmiştir. Ancak konu ile ilgili çalışmaların sonuçları açık değildir. Çalışmamızda Hepatit A seropozitif ve seronegatif çocuklarda astım ve alerjik hastalık belirtilerinin sıklığını karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma hastanemize çeşitli nedenler ile başvuran ve Hepatit A virüs (HAV) serolojisi belirlenmiş 499 çocukta yapılmıştır. Çalışmaya alınan çocukların demografik özellikleri kaydedildi. Astım ve alerjik hastalıkların belirtileri International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) soru formu kullanılarak kaydedildi.

Bulgular: Dört yüz doksan dokuz çocuğun yaş ortalamaları 9,28±2,24 (1-16) yıl olup %47,7'si kız, %52,3'ü erkek idi. İki yüz altmış bir çocukta Anti HAV IgG serolojisi pozitif, 238'inde negatif bulundu. Doktor tanıli astım oranı ve kaşıntı nedeni ile haftada ≤1 uykudan uyanma anti HAV IgG negatif çocuklarda daha yüksekti. Son 12 ayda hışıltı, son 12 ayda atak sıklık sayısı, hışıltı nedeniyle konuşma bozukluğu ve son 12 ayda rinokonjunktivit sıklığı anti HAV IgG pozitif çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: Hepatit A seronegatif çocuklarda doktor tanıli astım sıklığı seropozitif olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Alerjik semptomlar açısından her iki grup arasında önemli farklılıklar gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Astım, alerjik rinit, atopik dermatit, hepatit A, ISAAC

ABSTRACT

Aim: An inverse association between markers of exposure to orofecal pathogens such as hepatitis A and allergic disease has been reported. However, the findings of studies have not been consistent. In this study we compared to the frequency of allergic symptoms and asthma in children with hepatitis A seropositive and seronegative.

Materials and Methods: This study was performed in 499 children admitted to our Hospital and in whom we determined specific IgG in serum to hepatitis A virus (HAV). The demographical findings of the children were recorded. They were examined by using ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) questionnaire.

Results: The mean age of 449 children was 9.28±2.24 (1-16y) years. 47.7% of the children were female and 52.3% were male. Anti-HAV IgG serology was found positive in 261 children and negative in 238 children. The frequency of physician-diagnosed asthma that kept them awake at night ≤1 per week on average by this itchy rash were found to be high in children with hepatitis A seronegative. Attacks of wheezing in the last 12 months, speech-limiting wheeze and rhinoconjunctivitis in the last 12 months were high in children with hepatitis A seropositive.

Conclusion: The frequency of physician-diagnosed asthma is higher in children with hepatitis A seronegative. Significant differences between the two groups in terms of allergic symptoms were observed.

Keywords: Asthma, allergic rhinitis, atopik dermatitis, hepatitis A, ISAAC

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nilgün Selçuk Duru, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 256 40 10 E-posta: nilgunduru@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 29.06.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.10.2015

Giriş

Dünya var olduğundan beri değişen çevresel etkenlerin varlığına bağlı olarak farklı zaman süreçlerinde farklı hastalıklar ön plana çıkmıştır. Halen gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon hastalıkları toplum sağlığını önemli ölçüde tehdit etmektedir. Gelişmiş toplumlarda ise alerjik hastalıklar ve astım rahatsız edici boyutta bir artışla kendini göstermektedir (1). Alerjik hastalıklara ait epidemiyolojik verilerin belirlenmesi tanı ve tedaviyi yönlendirmede önemlidir. Bu nedenle veri toplama yönteminin standardize edildiği uluslararası epidemiyolojik bir çalışma programı 1990'lardan itibaren International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) adı altında başlatılmıştır (2).

Hijyen hipotezi astım ve alerjik hastalıkların prevalansındaki artışı açıklamak üzere ortaya konmuştur. Artmış yaşam standardının ve hijyenik koşulların erken yaşlarda enfeksiyonlara yakalanma olasılığını azalttığı bildirilmiştir. Bu durumun bir sonucu olarak immün sistemin olgunlaşmasının yetersiz olacağı ve alerjik hastalıkların daha sık görüleceği ileri sürülmüştür (3,4). Alerjik hastalıklarda Th2 immün yanıt baskındır. Ancak geçirilen enfeksiyonlar Th1 immün yanıtın uyarılmasına neden olur bu da hijyen hipotezi için olası bir biyolojik açıklama getirir. Enfeksiyonların Th1/Th2 balansını sağlayarak alerjik hastalıkların ve astımın gelişmesini azalttığı varsayılır (5).

Çalışmalarda orofekal patojenler ve alerjik hastalıklar arasında ters bir ilişki gösterilmiştir (4). Bir orofekal patojen olan Hepatit A virüsü (HAV) diğer enterik virüslerde olduğu gibi özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Kalabalık ortamlar, düşük sosyoekonomik düzey ve yetersiz hijyen koşulları bu sıklığın önemli nedenleri arasındadır. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının düşüklüğü ise; su kalitesinin yüksek olması, el temizliğine önem verilmesi ve insan atıklarının uygun şekilde ortadan kaldırılmasına bağlanabilir (6).

Hepatit A enfeksiyonu geçiren hastaların astım ve alerjik hastalıklara yakalanma olasılığı kesin olarak belirli değildir. Çalışmamızda HAV serolojileri belirlenmiş 1-16 yaş arası 499 çocukta ISAAC faz 1 anketi ile alerjik hastalıkların ve semptomlarının sıklığının belirlenmesi ve HAV serolojisi pozitif olan çocuklar ile negatif olanların karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Çocuk Polikliniğinde muayene edilerek Hepatit A serolojisi belirlenmiş 1-16 yaşları arası 499 çocukta yapılmıştır. Önceden hepatit A aşısı yapılmış olanlar, geçirilmiş akciğer enfeksiyonu ve kronik hastalığı olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Çocuklar seroloji sonuçlarına göre HAV IgG pozitif ve negatif olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılan anket soruları uluslararası kabul gören ISAAC soru listesinden hazırlandı. Bir-on iki yaş arasındaki çocukların anketleri anne veya baba tarafından yanıtlandı. On üç-on altı yaş anketleri çocukların kendileri tarafından dolduruldu. Araştırma için hastanemiz lokal etik kurulundan onay alındı.

ISAAC faz 1 yazılı anketinde çocuklar astım için; şimdye kadar göğüste hışıltı veya ısıklık sesi olup olmadığı, son 12 ayı değerlendirmeye yönelik astım semptomları ve ağırlığını belirleyici hışıltı atak sayısı, hışıltı nedeniyle uyku düzeninde bozulma ve konuşmanın sınırlanmasıyla ilgili sorulara yanıt verdi. Doktor tanıli astım sorusunda astmatik bronşit ve alerjik bronşit yardımcı tanımlamalar olarak kullanıldı. Ankette alerjik rinit; soğuk algınlığı veya grip olmadıkları bir dönemde hapşırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığının varlığı, alerjik rinokonjunktivit; kaşınan, sulanan veya kızaran göz bulgularının eşlik etmesiyle tanımlandı. Rinit belirtilerinin günlük aktiviteye etkisi ve sezon özelliği soruldu. Ankette, en az altı ay süren kaşıntılı deri döküntüsü tanımıyla ifade edilen atopik dermatitin yerleşim yeri ve belirtilerin ağırlığıyla ilgili sorular vardı. Çalışmada ISAAC anket sorularıyla beraber cinsiyet, yaş, kardeş sayısı, evde sigara içilmesi, evde kullanılan suyun mahiyeti (hazır su-şebeke suyu), evde yaşayan birey sayısı, anne ve babanın eğitim düzeyi, ailenin ekonomik durumu gibi demografik ve alerjik hastalıklar için muhtemel risk faktörlerini içeren ilave sorular soruldu. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün verilerine göre yoksulluk sınırının altında geliri olanlar sosyoekonomik durumu düşük; yoksulluk sınırının üstünde geliri olanlar sosyoekonomik durumu orta düzey şeklinde iki gruba ayrıldı.

Anti HAV IgG serolojisi Triturus Grifols cihazında GBC kiti kullanılarak çalışılmıştır. Anti-HAV IgG pozitif cut off değeri 0,650 ve üzeri kabul edildi. Serum örneklerinde HAV IgG antikorlarının varlığı ile seropozitiflik mikro-ELİSA yöntemiyle saptanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS Version 10.0 for Windows istatistik paket programıyla yüzde, %95 güvenlik aralığı (%95 GA) ve ki kare testi kullanılarak yapıldı. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Dört yüz doksan dokuz çocuk olgunun 238'i kız (%47,7), 261'i erkek (%52,3) olarak saptandı. Olguların 444'ünün (%89) sosyoekonomik düzeyi düşük, 55'inin (%11) sosyoekonomik düzeyi orta olarak belirlendi. Yaş gruplarına göre olguların sayısı 1-6 yaş arası 148 (%29,6), 7-12 yaş arası 267 (%53,5), 13-16 yaş arası 84 (%16,8) olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması 9,28±2,24 idi. Dört yüz doksan dokuz olgunun 261'inde (%52,3) anti-HAV IgG pozitif, 238'sinde (%47,7) anti-HAV IgG negatif bulundu (Tablo I).

Doktor tanıli astım Anti HAV IgG seropozitifliği olan çocukların 9'unda (%3,4) var iken, Anti HAV IgG seronegatifliği olan çocukların 28'inde (%35,3) saptandı. Anti HAV seronegatif çocuklarda doktor tanıli astım anlamlı olarak yüksekti (Tablo II). Anti HAV IgG düzeyi seropozitif ve negatif olan çocuklar arasında herhangi bir zamanda göğsünden hışıltı veya ısıklık sesi duyulması açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p≥0,05). Anti HAV IgG seropozitifliği olan çocukların 90'ında (%34,5) son 12 ayda hışıltı var iken, Anti HAV IgG seronegatif olanların 35'inde (%14,7) son 12 ayda hışıltı vardı (Tablo II). Anti HAV

IgG seropozitif çocuklarda son 12 ayda hışıltı ve son 12 ayda hışıltı atağı sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Anti HAV IgG seropozitifliği ve son 12 ayda hışıltı nedeniyle uykudan uyanma sıklığı serbestlik derecesi 1 veya 1'e yakın olmaması nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Anti HAV IgG seropozitifliği olan bireylerin 27'sinde (%17,8) son 12 aydır konuşmasını sınırlandıran hışıltılı solunum var iken, AntiHAV IgG seronegatifliği olan bireylerin 7'sinde (%2,9) son 12 aydır konuşmasını sınırlandıran hışıltılı solunum vardı (Tablo II). Son 12 aydır konuşmasını sınırlandıran hışıltılı solunum sıklığı Anti HAV IgG pozitif çocuklarda negatif olanlara göre anlamlı yüksekti ($p=0,001$). Yaşam boyu hışıltı, astım ilacı kullanma öyküsü, sabahları balgam çıkarma, son on iki ayda egzersiz sonrası hışıltı ve gece öksürükle uyanma sıklıkları Anti HAV seropozitif ve negatif çocuklar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo II).

Son 12 ayda alerjik rinokonjunktivit geçirme sıklığı; anti HAV IgG (+) çocuklarda %44,8, anti HAV IgG (-) çocuklarda ise

%20,6 olup Hepatit A seropozitif çocuklarda anlamlı olarak daha yüksekti.

Hayat boyu rinit, son 12 ayda rinit, uzun süreli burun spreyi kullanımı, alerjik rinit nedeniyle aktivite azalması ve doktor tanımlı alerjik rinit sıklığı hepatit A seropozitif ve seronegatif çocuklar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo II).

Hayat boyu kronik kaşıntılı lezyon, atopik dermatit yerleşimli döküntü, son 12 ayda kronik kaşıntılı lezyon, son 12 ayda düzelen kaşıntılı döküntü ve doktor tanımlı atopik dermatit sıklığı açısından anti HAV IgG (+) ve anti HAV IgG (-) çocuklar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Son 12 ayda kaşıntı ile uykudan uyanma sıklığı anti HAV IgG (-) çocuklarda anlamlı olarak daha yüksekti. Tablo II'de sıklık sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda hepatit A seropozitif ve seronegatif çocuklar arasında ISAAC anketi kullanarak atopik hastalık semptomlarının ve doktor tanımlı astım, alerjik rinit, atopik dermatit sıklığının istatistiksel olarak anlamlı fark gösterip göstermediğini araştırdık.

Astımın ve diğer alerjik hastalıkların özellikle gelişmiş toplumlarda artışı "hijyenik koşulların düzelmesi, aile yapısında küçülme, ev içi konfordaki iyileşme ailedeki genç bireyler arasındaki çapraz enfeksiyonların azalmasına yol açmıştır. Çocukluk döneminde enfeksiyöz ajanlara yetersiz düzeyde maruz kalma astım ve alerjik hastalıkların gelişme riskini arttırmaktadır." şeklinde Strachan (3) tarafından ortaya atılan "Hijyen Hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmıştır. Özet olarak hijyen hipotezi; batılı yaşam biçimi ile kalabalık ailelerin küçülmesinin bir yandan enfeksiyonlarda azalmaya yol açarken diğer yandan atopik hastalıkların prevalansında artmaya neden olduğunu vurgulamaktadır (7).

Bebeklerde ilk günlerde Th2 yanıt ön plandayken doğumdan sonra immün sistem Th1 yönünde gelişmektedir. Bunun ilk yaşlarda artmış yaygın solunum yolu virüs enfeksiyonlarının Th1 yanıtını uyarması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Fakat enfeksiyon ve atopik hastalık ilişkisi ile ilgili yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar farklı sonuçlar vermiş olup bu konudaki tartışmalar halen devam etmektedir (7).

Kocabaş ve ark. (8) 2006 yılında yapılan bir çalışmada atopi prevalansını HAV seropozitif olan çocuklarda %4,8 bulurken HAV seronegatif grupta %32,2 olarak oldukça yüksek bir oranda saptamışlardır. Matricardi ve ark. (9) tarafından yapılan bir başka çalışmada hepatit A seropozitifliğinin atopi için koruyucu olduğu gösterilmiştir.

McIntire ve ark. (10) çalışmasında ise HAV reseptörü olan TIM-1'deki genetik polimorfizmin hepatit A seropozitif kişilerde Th2 fenotipini değiştirerek atopik hastalıkları engelleyebileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda hepatit A seronegatif çocuklarda ISAAC testinin önemli bir indikatörü olan doktor tanımlı astım oranı anlamlı yüksek bulundu. Ancak benzer bir ilişki doktor tanımlı alerjik rinit ve atopik dermatit için gösterilemedi. Ayrıca ISAAC testi ile sorguladığımız semptomlardan son 12 ayda hışıltı,

Tablo I. Demografik veriler		
Özellikler	n (499)	%
Cinsiyet		
Kız	238	47,7
Erkek	261	52,3
Anne eğitim		
Yok	146	29,3
İlk öğretim	314	62,2
Lise	30	6,0
Üniversite	9	1,8
Baba eğitim		
Yok	66	13,2
İlk öğretim	375	75,2
Lise	51	10,2
Üniversite	7	1,4
Evde yaşayan birey sayısı		
Dört ve altı	199	39,9
Beş ve üstü	300	60,1
Evde sigara içimi		
Var	391	78,4
Yok	108	21,6
Su kullanımı		
Şebeke suyu	169	33,9
Ambalajlı su	360	66,1
Sosyoekonomik düzey		
Düşük	444	89
Orta	55	11
Yaş dağılımı		
1-6 yaş	148	29,6
7-12 yaş	267	53,3
13-16 yaş	84	16,8

Tablo II. International Study of Asthma and Allergy in Childhood anket sonuçlarına göre Anti HAV IgG (+) ve (-) hastalarda alerjik hastalıkların ve semptomlarının sıklıklarının karşılaştırılması

Sorular	Anti HAV IgG (+) n (%)	Anti HAV IgG (-) n (%)	p
Astım ve semptomlarının sıklıkları			
Yaşam boyu hışıltı	108 (41,4)	84 (35,3)	0,163
Son 12 ayda hışıltı	90 (34,5)	35 (14,7)	0,001
Son 12 ayda hışıltı atağı			
1-3	54 (20,7)	14 (5,9)	0,001
4-12	9 (3,4)	14 (5,9)	
>12	18 (6,9)	7 (2,9)	
Son 12 ayda hışıltı ile uyanma			
Hiç	243 (93,1)	210 (88,1)	0,014
Haftada <1	18 (20,4)	21 (18,6)	
Haftada >1	0	7 (2,9)	
Son 12 ayda hışıltıdan konuşma bozukluğu	27 (10,3)	7 (2,9)	0,001
Son 12 ayda egzersiz sonrası hışıltı	18 (6,9)	21 (8,8)	0,423
Son 12 ayda gece öksürükle uyanma	171	147	0,384
Astım ilacı kullanma öyküsü	27 (10,3)	28 (11,8)	0,423
Sabahları balgam çıkarma	99 (37,9)	77 (32,4)	0,193
Doktor tanıli astım, alerjik bronşit	9 (3,4)	28 (11,8)	0,001
Alerjik rinit ve semptomlarının sıklıkları			
Yaşam boyu alerjik rinit	135 (51,7)	154 (67,4)	0,30
Son 12 ayda alerjik rinit	135 (51,7)	105 (44,1)	0,089
Son 12 ayda alerjik rinokonjunktivit	117 (44,8)	49 (20,6)	0,001
Uzun süreli burun spreyi kullanımı	9 (3,4)	7 (2,9)	0,748
Alerjik rinitten aktivite bozulması			
Hiç	243 (93,1)	224 (94,1)	0,644
Az	18 (6,9)	14 (5,9)	
Çok	0	0	
Doktor tanıli alerjik rinit	9 (3,4)	14 (5,9)	0,195
Atopik dermatit ve semptomlarının sıklıkları			
En az 6 ay süren kaşıntılı döküntü	27 (10,3)	21 (8,8)	0,565
Atopik dermatit yerleşimli döküntü	18 (6,9)	28 (11,8)	0,60
Son 12 ayda kaşıntılı kronik döküntü	18 (6,9)	21 (8,8)	0,423
Son 12 ayda düzelen kaşıntılı döküntü	18 (6,9)	14 (5,9)	0,847
Son 12 ayda kaşıntı ile uyanma			
Hiç	261 (100)	224 (94,1)	0,001
Haftada <1	0	14 (5,9)	
Haftada >1	0	0	
Doktor tanıli atopik dermatit	9 (3,4)	14 (5,9)	0,195

son 12 ayda hışıltı atak sayısı, hışıltı nedeni ile konuşmada zorlanma ve son 12 ayda rinokonjuktivit HAV seropozitif; son 12 ayda kaşıntı ile uykudan uyanma sıklığı ise HAV seronegatif çocuklarda anlamlı olarak daha yüksekti. Astım, alerjik rinit ve atopik dermatit için sorguladığımız diğer semptomlarda ise her iki grup arasında anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

Son zamanlarda yapılan bir kaç çalışmada da enfeksiyonların atopi prevalansını azalttığını gösteren anlamlı sonuçlar alınamamıştır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada Hepatit A virüs seropozitivitesi ile astım ve atopik hastalıklar arasında bir ilişki bulunamamış bu durum coğrafik farklılıklardan kaynaklanan çevresel ve genetik etkenlere bağlanmıştır (5). Yine Michos ve ark. (11) Roma'lı çocuklarda aralarında hepatit A'nın da bulunduğu birkaç enfeksiyon etkeni ile atopik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve hiçbir enfeksiyon etkeni ile negatif ya da pozitif yönde anlamlı bir birliktelik göstermemişlerdir.

Çalışmamızı sınırlayan en önemli faktör hastanemizin genel popülasyonuna uyumlu olarak çalışma grubumuzun çoğunlukla düşük sosyoekonomik düzeydeki hastalardan oluşması nedeniyle yüksek sosyoekonomik düzeydeki hastalar ile karşılaştırma yapmamızın mümkün olamamasıdır. İkinci önemli nokta da çalışma grubunu oluşturan çocukların yaş aralığı geniştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, atopi gelişimi için çevre koşullarının ve mikrobiyal etkilerin tek başına yeterli olmadığını bireyin genetiğinin de kısmen etkili olduğunu göstermiştir. CD14 geninin bazı polimorfizmlerini taşıyan kişilerde atopik hastalıkların sıklığı daha fazla saptanmıştır (12). Yine TLR4 genlerindeki polimorfizmlerin de astım patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir (13).

Sonuç

Çalışmamızda HAV seronegatif hastalarda doktor tanıli astım sıklığı her ne kadar yüksek olsa da diğer alerjik semptomların oranlarında anlamlı artışlar gösterilememiştir. Daha geniş kapsamlı immünolojik ve genetik çalışmalar çelişkili sonuçlara açıklık getirecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Değerlendirmesi: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Nilgün Selçuk Duru, Ali Karaduman, Konsept: Nilgün Selçuk Duru, Ali Karaduman,

Dizayn: Nilgün Selçuk Duru, Mahmut Çivilibal, Veri Toplama veya İşleme: Nilgün Selçuk Duru, Ali Karaduman, Analiz veya Yorumlama: Nilgün Selçuk Duru, Ali Karaduman, Murat Elevli, Literatür Arama: Nilgün Selçuk Duru, Kamil Şahin, Yazan: Nilgün Selçuk Duru.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Fuiano N, Diddi G, Delvecchio M, C CI. Prevalence of positive atopy patch test in an unselected pediatric population. Clin Mol Allergy 2015;13:2.
2. Huang C, Liu W, Hu Y, et al. Updated prevalences of asthma, allergy, and airway symptoms, and a systematic review of trends over time for childhood asthma in Shanghai, China. PLoS One 2015;10:e0121577.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
4. Janse JJ, Wong GW, Potts J, et al. The association between foodborne and orofecal pathogens and allergic sensitisation. EuroPrevall study. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:250-6.
5. Veiga RV, Cunha SS, Dattoli VC, et al. Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children from a large Latin American city: A cross-section study. BMC Pulm Med 2011;11:24.
6. Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulombier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: New challenges and opportunities. Euro Surveill 2015;20.
7. Zeyrek D. Hijyen hipotezi. Astım Allerji İmmünoloji 2008;6:90-8.
8. Kocabaş E, Yapicioğlu H, Yıldızdaş D, Güneşer Kendirli S, Burgut R. The prevalence of atopy in children with antibodies against hepatitis A virus and hepatitis B virus. Turk J Pediatr 2006;48:189-96.
9. Matricardi PM, Rosmini F, Rioldino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. BMJ 2000;320:412-7.
10. McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C, et al. Immunology: Hepatitis A virus link to atopic disease. Nature 2003;425:576.
11. Michos A, Terzidis A, Kanariou M, et al. Association of allergic sensitization with infectious diseases burden in Roma and non-Roma children. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:243-8.
12. Rennie DC, Karunanayake CP, Chen Y, et al. CD14 gene variants and their importance for childhood croup, atopy, and asthma. Dis Markers 2013;35:765-71.
13. Sahin F, Yıldız P, Kuskucu A, et al. The effect of CD14 and TLR4 gene polymorphisms on asthma phenotypes in adult Turkish asthma patients: A genetic study. BMC Pulm Med 2014;14:20.