



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**YAŞAMIN İLK YILINDA İNEK SÜTÜ VE YUMURTA BEYAZI İLE
BESLENMENİN İLERİ YAŞLARDA ALERJİK BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. AYŞEN AKSOY GENÇ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

YAŞAMIN İLK YILINDA İNEK SÜTÜ VE YUMURTA BEYAZI İLE
BESLENMENİN İLERİ YAŞLARDA ALERJİK BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. AYŞEN AKSOY GENÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. PERRAN BORAN

İSTANBUL-2016

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışta bulunmadığımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dâhilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. AYŞEN AKSOY GENÇ

15.02.2016

ÖNSÖZ

Değerli fikirleri ile bize yol gösteren, her zaman bilime olan aşkı ile bizlere örnek olan, heyecanı ve çalışma şevki hiç bitmeyen ve ne yazık ki artık aramızda olmayan değerli hocamız Prof. Dr. Işıl Berat Barlan'ın fikirleri ile doğan bu çalışmayı tamamlamış olmanın mutluluğunu duyuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleriyle devamlı yanımda bulunan ve yol gösteren, tez konusu seçiminden basımına kadar bütün aşamalarımda katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Perran Boran'a;

Tez çalışmamın olgunlaşmasında yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Bakır'a ve Doç. Dr. Elif Aydıner Karakoç'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışarak deneyimlerini, bilgilerini bizlerle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç olmak üzere tüm değerli hocalarıma, uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma özellikle de her zor anımda yanımda olan değerli arkadaşım Uzm. Dr. Emel Uyar'a;

Kısa sürede olsa birlikte çalıştığım, kendisinden çok şey öğrendiğim daha iyi bir eğitim almamız için bizleri destekleyen, bizlere ağabeylik yapan hocam Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu'na teşekkürlerimi sunarım.

Çocuklu bir anne olarak zorlu bir asistanlık döneminden sonra daha zor gelen tez yazma döneminde kalabalık bir ekiple desteklenmenin verdiği mutluluğu yaşıyorum. Öncelikle bu güne kadar benim için her türlü fedakarlığı yapan anne ve babam yine aynı fedakarlıkla beni destekleyip tüm bu süreç boyunca yanımda bulundular. Varlıkları mutluluk veren ve büyüdüklerini zor kabullendiğim kardeşlerime; her türlü desteği esirgemeyen arkadaşım Leyla Erden'e;

Tanıştığımızdan beri beni her zaman destekleyen, her daim yanımda olan ve bu yoğun zamanda yokluğumu kızıma hissettirmemek için elinden geleni yapan eşime;

Ve tabii en çok da değerli kızımın teşekkürlerimi sunarım. Bu süreç boyunca sınav sayılarımı sayarak sabırla bekledi. Ben anne sütünü yazmaya çalışırken yanıma gelip “Ben sana yardım ederim.” diyerek bana yazmam gerekenleri bile söyleyen güzel kızım, her şey senin için...

Elbette senin güzel sözlerini de çalışmamıza ekleyeceğim; “Annemize yardım edelim. Annemizi çok sevelim. Bizler, sağlıklı olmak için; çikolatalı sütleri dışarıdan almayalım, evde yapalım. Bebeklerin sağlıklı olması için her gün süt içtiğini biliyorsunuz. O zaman ağlamazlar, kendi başlarına uyuyabilirler. Her gün bir meyve yemeliyiz. Dışarıdaki meyveler düşerse yenilmez, onlar böceklidir. Bebekler doğar ve sütleri annelerinden içer. Sütleri annem ile pastaları teyzemlerle yaparım. Anneme ders çalışması için yardım ederim çünkü o zaman burada yaşıyor.” :)

Dr. Ayşen Aksoy Genç

21.02.2016

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alerjik Hastalıklara Bakış	3
2.1.1. Alerjik Hastalıkların Toplumsal Yükleri, Sıklığı ve Artışı	3
2.1.2. Atopik Yürüyüş ve Alerjik Hastalıkların Birlikteliği	6
2.1.3. Alerjik Hastalıklar ve Hijyen Hipotezi	7
2.1.4. Alerjik Hastalıklar İçin Risk Faktörleri	7
2.1.4.1. Cinsiyet	7
2.1.4.2. Doğum şekli	8
2.1.4.3. Genetik	8
2.1.4.4. Anne-Baba eğitimi	9
2.1.4.5. Kardeş sayısı	10
2.1.4.6. Sosyo ekonomik statü (SES)	10
2.1.4.7. Anne sütü ile beslenme	11
2.1.4.8. Hava kirliliği	17
2.1.4.9. Sigara	17
2.1.4.10. Diğer nedenler	18
2.1.5. Alerjik Hastalıkların Patogenezi	18
2.1.5.1. Tip I ya da IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu	19
2.1.5.2. Tip II (sitotoksik reaksiyon) aşırı duyarlılık reaksiyonu	20
2.1.5.3. Tip III (Arthus tipi) aşırı duyarlılık reaksiyonu	20
2.1.5.4. Tip IV gecikmiş (hücrel) aşırı duyarlılık reaksiyonu	20
Şekil 1. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	21
2.1.6. Alerjik Hastalıklardan Korunma	22
2.1.6.1. Beslenme	22
2.2. Alerjik Hastalıklar	26
2.2.1. Besin Alerjisi	26
2.2.1.1. İstenmeyen Besin Reaksiyonları	26
2.2.1.2. Çocuklarda Besin Alerjisi Sıklığı	27
2.2.1.3. Besin Alerjenleri	28

2.2.1.4. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması -----	31
2.2.1.5. Etyopatogeneze Göre Besin Alerjisinin Sınıflandırılması -----	33
2.2.1.5. Sistemlere Göre Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Bulgular -----	34
2.2.1.5.1. Gastrointestinal Sistem Tutulumu -----	34
i. Akut Gastrointestinal Aşırı duyarlılık -----	34
iii. Besin Proteinine Bağlı Proktokolit -----	35
iv. Besin Proteinlerinin Uyardığı Enterokolit (FPIES) -----	35
v. Eozinofilik Özofajit -----	36
2.2.1.5.2. Cilt Tutulumu-----	37
2.2.1.5.3. Solunum Sistemi Tutulumu-----	38
2.2.1.5.4. Sistemik Tutulum (Anafilaksi) -----	38
2.2.1.6. Besin Alerjilerinin Tanısı-----	40
2.2.1.6.1. Öykü ve fizik muayene-----	40
2.2.1.6.2. Eliminasyon diyeti -----	41
2.2.1.6.3. Deri prick testi-----	42
2.2.1.6.4. Serumda alerjene spesifik IgE ölçümü -----	42
2.2.1.6.5. Atopi yama testi (APT)-----	43
2.2.1.6.6. Besin yükleme (Provokasyon) testi-----	43
2.2.1.7. Besin Alerjilerinin Tedavisi-----	44
2.2.1.8. Besin Alerjilerinin Doğal Seyri -----	45
2.2.1.8.1. İnek sütü Alerjisi'nin doğal seyri -----	45
2.2.1.8.2. Yumurta alerjisinin doğal seyri -----	46
2.2.2. Atopik Dermatit-----	47
2.2.2.1. AD Patogenezi-----	47
2.2.2.2. Klinik Seyir-----	48
2.2.2.3. Laboratuvar-----	48
2.2.2.4. Tanı-----	49
2.2.2.5. AD'de Besin Duyarlanmasının Tanımlanması-----	49
2.2.3. Solunumsal Alerji -----	51
2.2.3.1. Tekrarlayan Hışıltı ve Astım -----	51
2.2.3.1.1. Hışıltı Tipleri -----	54
2.2.3.2. Alerjik Rinit -----	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM-----	60
3.1. Poliklinik İzlemleri -----	61
3.1.1. İlk Vizitte -----	62
3.1.2. Her Kontrolde -----	62
3.2. Sosyo Ekonomik Statü Sınıflaması -----	63
3.3. Beslenme özellikleri -----	63
3.4. Alerjik Hastalıkların Tanısı -----	63
3.4.1. Besin Alerjisi Tanısı -----	63
3.4.2. Atopik Dermatit Tanısı -----	64
3.4.3. Solunumsal Alerji Tanısı -----	64
3.5. Z Skoru Hesaplanması -----	64
3.6. Laboratuvar -----	65
3.7. İstatistiksel Analiz -----	65
4. BULGULAR-----	66
4.1. Çocukların Demografik Özellikleri-----	67
4.2. Alerjik Hastalıkların Dağılımı -----	68
4.3. Besin Alerjili Hastaların Değerlendirilmesi -----	70
4.4. Yumurta Beyazının Büyümeye Etkisinin Değerlendirilmesi-----	75
4.5. Alerjik Hastalık Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi -----	75
4.6. Besin Alerjisi Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi-----	79
5. TARTIŞMA-----	83

6. SONUÇLAR -----	92
7. KAYNAKLAR -----	95
8. EKLER -----	124
Ek-1 Anket Formu -----	124
Ek-2 Besin Alerjili Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları -----	127
Ek-3 Etik Kurul Onayı -----	129



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları.....	21
Şekil 2. . Yaşa göre Enerji İhtiyacı ve Anne Sütünden Sağlanan Enerji Miktarı.....	24
Şekil 3. İstenmeyen besin reaksiyonları.....	26
Şekil 4. Çalışma Tasarımı.....	61
Şekil 5. Çocukların seçimi.....	66
Şekil 6. Hastalıkların şematik gösterilmesi.....	69

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Alerjik hastalık bulguları.....	41
Tablo 2. Hanifin-Rajka tanı kriterleri.....	50
Tablo 3. Modifiye Astım Prediktif İndeks.....	53
Tablo 4. Tucson çalışma grubundaki hışıltı fenotipleri.....	55
Tablo 5. Alerjik Rinit Sınıflaması.....	59
Tablo 6. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri ve Beslenme Şekilleri.....	67
Tablo 7. Alerjik Hastalık Dağılımı.....	68
Tablo 8. Besin Alerjili Hastaların Özellikleri.....	70
Tablo 9. Besin Alerjisi Hastalarının Etkene Göre Dağılımı.....	71
Tablo 10. Besin Alerjisi Hastaların Etkene Göre Dağılımı ve Besin Alerji Tipleri.....	71
Tablo 11. Besin Alerji Hastalarının İlk Etkilenen Sistemleri.....	72
Tablo 12. Besin Alerjisi Olan Hastalarının Bulgularının Başlama ve Düzelme Zamanları.....	74
Tablo 13. İki Grubun Büyüme Karşılaştırılması.....	75
Tablo 14. Alerjik Hastalık Gelişimine Etki Eden Faktörler.....	76
Tablo 15. Alerjik Hastalar ve Sağlıklı Çocukların Nutrisyonel Değerlendirmesi.....	77
Tablo 16. Multivaryans Lojistik Regresyon ile Alerjik Hastalık Gelişmesinde Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	78
Tablo 17. Alerjik Hastalığı Olan Çocuklar ile Sağlıklı Çocukların Z Skor Karşılaştırması.....	79
Tablo 18. Besin Alerjisi Gelişimine Etki Eden Faktörler.....	80
Tablo 19. Multivaryans Lojistik Regresyon ile Besin Alerjisi Gelişmesinde Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	81
Tablo 20. Besin Alerji Hastaları ile Sağlıklı Çocukların Büyüme Karşılaştırması.....	82

KISALTMALAR

- AAP:** American Academy of Pediatrics
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AD: Atopik dermatit
APT: Atopi yama testi
AR: Alerjik rinit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
GİS: Gastrointestinal sistem
HAZ: Yaşa göre boy z skoru
Ig: İmmünoglobülin
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
İSA: İnek sütü alerjisi
İÜTF: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
ISAAC: International Study of Allergy Asthma in Childhood
LEAP: Learning Early about Peanut Allergy
MHC: Majör histokompatibilite kompleks
MÜPEAH: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
NO2: Nitrojen dioksid
RSV: Respiratuar sinsityal virüs
SAS: Sadece anne sütü
SCORAD: Score in Atopik dermatit
SD: Standart değer
SES: Sosyo Ekonomik Statü
SS: Standart sapma
TGF-β: Transforming growth factor beta
Th: Yardımcı T lenfosit
UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund
WAZ: Yaşa göre kilo z skoru

ÖZET

‘Yaşamın ilk yılında inek sütü ve yumurta beyazı ile beslenmenin ileri yaşlarda alerjik bulgular üzerine etkisi’

Giriş ve Amaç: Erken postnatal beslenmenin uzun dönemde sağlık üzerine etkileri konusunda kanıtlar giderek artmaktadır. Atopik hastalıkların gelişimi ve fenotipik ekspresyonu genetik ve alerjenler, sigara dumanı, hava kirliliği ve enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar. Atopik hastalıklardan birincil koruma önlemleri ise özellikle erken postnatal beslenmenin düzenlenmesi ve çevresel alerjenlerden korunmayı içerir. Özellikle gelişmiş ülkelerde son dönemde gözlenen besin alerjisi epidemisi, erken çocukluk dönemi beslenme önerilerinin tekrar gözden geçirilmesini sağlamıştır. Beslenmede alerjen besinlerin geciktirilmesi önerilerinin yerini bebeğin halen anne sütü aldığı dönemde geciktirilmeden eklenmesinin ileride alerjik hastalık gelişimi riskini azaltacağı önerileri almıştır.

Bu çalışmada birincil amaç olarak alerjen besinin beslenmeye 6-12 ay arasında eklenmesiyle, bir yaş sonrasına geciktirilmesinin alerjik hastalık gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İkincil amaç olarak ise iki beslenme düzeninin büyüme üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve alerjik hastalık gelişimi açısından olası risk ya da koruyucu faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul’da Sosyal Pediatri Bilim Dalı olup, doğum kohortlarının izlendiği iki üniversite hastanesinin bebek beslenme önerileri incelendiğinde farklı olan alerjen besinin yumurta beyazı olduğu görülmesi üzerine yumurta beyazının beslenmeye 6-12 ay arasında eklendiği Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi birinci grubu oluştururken, yumurta beyazının beslenmeye 12 ay sonrasında eklendiği İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği ikinci grubu oluşturdu. Uzun dönem alerjik hastalık gelişimi açısından değerlendirilebilmesi amacıyla Ocak 2011-Aralık 2012 yıl aralığında doğan bebekler çalışmaya dahil edildi. İlk 6 ay aylık, 6-18 ay arası 3 aylık, sonrasında 6 aylık verilerin ayrıntılı olarak bulunduğu kişisel bebek dosyaları geriye

dönük olarak incelendi. ISAAC anket formu kullanılarak alerjik hastalık tanısı alan olgular belirlenerek, besin alerjisi gelişen olgular daha ayrıntılı olarak incelendi.

Bulgular: Polikliniklerde izlenmekte olan toplam 1767 çocuktan takiplerine düzenli olarak gelen, birinci gruptan 418, ikinci gruptan 531 toplam 949 çocuk çalışmaya alındı. Grup 1’de 73 (%17,5) ve grup 2’de 107 (%20,2) çocukta alerjik hastalık saptandı. Grup 1’de besin alerji gelişim sıklığı %6 (yumurta alerjisi %4,78, inek sütü alerjisi (İSA) %2,15, hem süt hem yumurta alerjisi %0,95), grup 2’de besin alerji sıklığı %3 (yumurta alerjisi %1,31, İSA %2,5, hem süt hem yumurta alerjisi %0,75) olarak saptandı. İki grup arasında alerjik hastalık sıklığı farklı bulunmazken, yumurta beyazının beslenmeye 6-12 ay arasında eklendiği grupta besin alerjisi gelişim riski 2 kat artmış saptandı. Birinci grupta yumurta alerjisi riski ise 5 kat artmış bulundu. Diğer grupta ise İSA anlamlı olarak yüksek idi. İki grup arasında tolerans gelişim süresi ya da besin alerjisi bulgularının şiddeti farklı değildi. Erkek cinsiyet ve ilk 6 ayda beslenmeye formül süt eklenmesinin alerjik hastalık gelişme riskini arttırdığı saptandı.

Sonuç: Beslenmeye 6-12 ay arasında yumurta beyazı eklenen çocuklarda besin alerjisi geliştirme riski artmaktadır. Bu risk özellikle erkeklerde ve ilk 6 ayda mama verilen çocuklarda daha yüksektir. Ancak, beslenmede ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme asıl amaç olduğundan, alerjen besinin kritik pencere dönemi olarak kabul edilen 4-6 aylık dönemde verilmemiş olması unutulmamalıdır. Ayrıca bulguların şiddetli olmaması, tolerans gelişme süresinin diğer grupla aynı olması ve diğer alerjik hastalıkların gelişme riskini yaş grubu erken olmakla birlikte arttırmaması dikkate alındığında uzun dönemde immüntoleransı tetiklemiş olabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: besin alerjisi, yumurta beyazı, risk faktörleri, beslenme önerileri, doğum kohortu, anne sütü, prevalans

ABSTRACT

‘The impact of introducing cow’s milk and egg white during the first year of life on allergic symptoms’

Background: There is an emerging body of evidence on long term health effects of early postnatal feeding. The development and phenotypic expression of atopic diseases arise from the interaction between genetic factors and environmental factors like allergens, tobacco smoke, air pollution and infections. Primary prevention measures include planning optimal early postnatal nutrition measures and environmental allergen avoidance. Observed food allergy epidemics over the past two decades specifically in developed countries has led to reconsideration of early childhood feeding recommendations. Previous guidelines recommending delayed introduction of hyperallergenic foods were replaced by the new guidelines recommending introduction of allergenic foods into the infant’s diet without delay during breastfeeding in order to reduce allergic diseases.

Aim: The primary objective of this study was to compare the effect of introducing allergenic food into the infant’s diet between 6 to 12 months of age with delaying beyond one year of age, regarding the development of allergic diseases. The secondary objectives were to evaluate the impact of these two different diets on growth and to investigate potential risk or protective factors for the development of allergic diseases.

Materials and Methods: Evaluation of the two university hospitals’ guidelines on infant feeding recommendations revealed that the major difference was the timing of egg white introduction into the infants’ diet. Birth cohorts were followed up at the two university hospitals’ well child outpatient clinics run by the Department of Social Pediatrics. While Marmara University Pendik Research and Training Hospital’s well child outpatient who recommend introduction of egg white between 6 to 12 months of age was assigned to the first group, Istanbul University Istanbul Medical Faculty’s well child outpatient who recommend introduction of egg

beyond 12 months of age was assigned to the second group. In order to investigate development of allergic diseases in the long term, babies born between January 2011-December 2012 were included. Personal patient files which include detailed information of the children scheduled for a follow up visit at monthly intervals during the first 6 months of life, 3 monthly during 6 to 18 months and then 6 monthly intervals were reviewed retrospectively. Using ISAAC questionnaire patients diagnosed with allergic diseases were identified and patients with the diagnosis of food allergy were investigated further.

Results: From a total of 1767 children followed up at the outpatient clinics, 418 of those in regular follow up from the first group and 531 from the second group, a total of 949 children were included in the study. Allergic disease was found in 73 (17.5%) children from the first group and 107 (20.2%) children from the second group. Food allergy was present in 6% of children (egg allergy 4.8%, cow's milk 2.15%, both 0.95%) from group 1 and 3% of children (egg allergy 1.3%, cow's milk 2.5%, both 0.75%) from group 2. Although the frequency of allergic diseases was not different between the groups, food allergy risk was significantly increased 2 times in the first group who had introduced eggs white between 6 to 12 months of age. Egg allergy risk was also increased 5 fold in the first group. On the other hand, cow's milk allergy was significantly increased in the other group. Duration of tolerance development and the severity of food allergy symptoms were not different between the two groups. Male gender and introduction of formula during the first 6 months of life was found to increase the risk of allergic disease development.

Conclusions: Food allergy risk is increased in children who were introduced egg white during 6 to 12 months of age. This risk is especially high in male gender and in children who were introduced formula. Since the primary aim should be exclusive breastfeeding for 6 months, it should be remembered that the allergenic food was not introduced during the critical window period. Besides, considering the facts that the symptoms were not severe, the time for development of tolerance between the groups were the same and although respiratory allergies may develop later allergic disease risk other than food allergy was not increased, we can argue that introduction of the allergen may have triggered immune tolerance.

Key words: food allergy, egg whites, risk factors, nutritional recommendations, birth cohort, breastfeeding, prevalence



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik hastalıklar, dünyada en sık görülen ve toplumsal yükleri en fazla olan kronik hastalıklar arasındadır (1). Gelişmiş ülkelerde alerjik hastalık prevalansı son 20 yılda ikiye katlanmış ve daha önce alerjik hastalıkların görece az görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış eğilimine girmiştir (3). Halk sağlığı açısından alerjik hastalıklardan korunmak önemli bir konudur. Amaç alerjik hastalıkların insidansını ve alerjik hastalığı olan bireylerde yeni bir atopik bulgunun gelişme riskini azaltmak, remisyon şansını ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır (145).

American Academy of Pediatrics (AAP)'in alerjik hastalıklardan birincil koruma önerileri 2000 yılında, alerji gelişme riski yüksek olan süt çocuklarında yüksek alerjen besinlerin diyetle eklenmesinin geciktirilmesi, inek sütünün 1 yaş, yumurtanın 2 yaş, fındık, fıstık ve balığın 3 yaşından sonra diyetle eklenmesi ve bu şekilde alerjik duyarlanmanın önlenmesi şeklindeydi (146). Bu öneri doğrultusunda yapılan çalışmalarda ise atopik dermatit (AD) başta olmak üzere alerjik hastalıkların arttığı gözlemlendi. Learning Early about Peanut Allergy (LEAP) çalışması başta olmak üzere alerjen besinlerin diyetle eklenmesi ile alerjinin azaldığı kanıta dayalı olarak gösterilmiştir. Bu ve takip eden çalışmalardan elde edilen kanıtlar doğrultusunda alerji konusundaki otoriteler tarafından hamilelik ve emzirme boyunca annenin diyetinde (major alerjen besinler dahil) kısıtlama yapılmaması ve 4-6 ay arasında potansiyel alerjen besinler de dahil olmak üzere tamamlayıcı beslenmeye eklenmesi önerilmektedir (57, 59, 112, 148).

Hastanemiz çocuk sağlığı izlem polikliniğinde bebeklere ilk 6 ay sadece anne sütü (SAS) önerilmekte, altıncı aydan sonra tamamlayıcı beslenmeye geçişte alerjen besinlerden kaçınma önerilmemekte ve ilk bir yaşta diyetle eklenmektedir. Bu çalışmada potansiyel alerjen besinlerin bebek anne sütü alırken tamamlayıcı beslenmeye eklenmesinin ileri yaşta alerjik hastalık gelişimine karşı koruyucu olabileceği hipotezi ileri sürülmektedir. Alerji gelişimi açısından kontrol grubu

olarak ise ilk bir yaşta tamamlayıcı beslenmeye alerjen besinlerin eklenmediği İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi çocuk sağlığı izlem polikliniği doğum kohortu alınmıştır.

İki doğum kohortu incelendiğinde tamamlayıcı beslenme önerilerinde diyete eklenen potansiyel alerjen besin olarak tek farkın yumurta beyazı olduğu görölmektedir. Çalışmada birincil amaç, ilk bir yaşta diyete yumurta beyazının eklenmesinin alerji gelişimi açısından fark oluşturup oluşturmadığının belirlenmesidir. İkincil amaç ise temel protein kaynaklarından biri olan yumurta beyazının diyete eklenmesinin geciktirilmesinin büyüme üzerine etkisinin değerlendirmesidir. Ayrıca doğum kohortunda alerjik hastalık gelişimi açısından olası risk etkenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik Hastalıklara Bakış

2.1.1. Alerjik Hastalıkların Toplumsal Yükleri, Sıklığı ve Artışı

Alerjik hastalıklar, dünyada en sık görülen ve toplumsal yükleri en fazla olan kronik hastalıklar arasındadır (1). Günümüzde Avrupa’da her dört çocuktan birinde en az bir alerjik hastalık olduğu bilinmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde popülasyonun yaklaşık yarısı alerjiden yakınmakta ya da bir ya da daha fazla alerjen ile duyarlanmış bulunmaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde alerjik hastalık prevalansı son 20 yılda ikiye katlanmış ve daha önce alerjik hastalıkların görece az görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış eğilimine girmiştir (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 10-11 yaş çocukların %35,4’ünde beyana dayalı olarak en az bir alerjik hastalık olduğu bildirilmiştir (4). Bütün dünyada önemli bir sağlık problemi olan alerjik hastalıkların sosyal ve ekonomik yükleri de oldukça büyüktür (5). ABD’de 2007 yılında astım maliyeti toplam 60,9 milyar dolar olarak bulunmuştur (6). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada astımın yıllık tedavi maliyeti yaklaşık 1500 dolar saptanmıştır (7). Toplumsal yükleri çok fazla olan alerjik hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve bu hastalıklara karşı korunma ve önleme programlarının geliştirilmesine çalışılmaktadır (8, 9). Bu amaçla yapılan epidemiyolojik çalışmaların en önemli başlangıcı ISAAC (International Study of Allergy Asthma in Childhood) çalışma grubunun kurulması ile başlamıştır.

Alerjik hastalıkların sıklık ve risk faktörlerini belirlemek amaçlı 1990’lı yılların başında ISAAC çalışma grubu kurulmuş ve bazı standart araştırma yöntemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, yaşam alanı farklı olan çocuklarda alerjik hastalıkların prevalansı ve ağırlık derecesini saptayarak diğer ülkeler ile karşılaştırmak, hastalıkların ileriye doğru eğilimlerini belirlemek, bu hastalıklarda yaşam tarzı, tıbbi bakım, çevresel ve genetik faktörlerin etkisini saptayarak gelecekte

yapılacak etiyolojik çalışmalar için temel oluşturmaktır (2). ISAAC Faz I olarak isimlendirilen ilk protokolde 6-7 yaş ve 13-14 yaş olmak üzere iki farklı yaş grubundaki çocuklara anket uygulanarak astım ve diğer alerjik hastalık bulgularının sıklık ve ağırlığı belirlenmeye çalışılmıştır (10). Son 1 yıldaki hışıltı prevalansı 6-7 yaş grubunda 38 ülke 91 merkezde (n: 257800) %4,2-32,1; 13-14 yaş grubunda 56 ülke 155 merkezde (n: 463801) %1,6-36,8 tespit edilmiştir (11). Faz II' de ise Faz I'de saptanan prevalans farklılık nedeninin araştırılması amacıyla çocuklara anket yanında alerji deri testi, serum total immünoglobülin E (IgE) düzeyi, periferik kanda eozinofil sayımı, solunum fonksiyon testi ve bronş provokasyon testleri yapılarak objektif bilgilerin elde edilmesi ve gen çevre etkileşiminin araştırılmasına olanak sağlayacak DNA bankalarının kurulması amaçlanmıştır (12). ISAAC Faz III çalışması ise Faz I'den 5-10 yıl sonra aynı metodu kullanarak prevalansı yeniden değerlendiren bir çalışmadır. Faz I'e katılan ülkelerdeki astım, rinokonjunktivit, egzama prevalans seyrinin tanımlanması, Faz I'e katılmamış ülkeleri de içermesi açısından önemli veriler sunmuştur (13). Sonuç olarak ISAAC faz I ve III verilerine bakarak alerjik hastalıkların bölgeler ve ülkeler bazında farklılık gösterdiği söylenebilmektedir. Faz III çalışmasında ise 6-7 yaş grubu için, 37 ülke 66 merkezde (n: 193404) %11,8; 13-14 yaş grubu için ise 56 ülke 106 merkezde (n: 304679) %13,8 olduğu bulunmuştur (14).

Genel olarak hışıltı prevalansı artış eğiliminde olmakla birlikte sonuçlar detaylı incelendiğinde zengin ve gelişmiş ülkelerde artış eğiliminin durduğu ve plato eğiliminin olduğu, fakir ve gelişmemiş bölgelerde ise artışın devam ettiği belirlenmiştir (15).

Alerjik rinit (AR) prevalansı ISAAC faz I çalışmasında 6-7 yaş grubunda %0,8-14,9 , 13-14 yaş grubunda %1,4-39,7 arasında bulunmuştur (16). Faz III çalışmalarında ise 6-7 yaş grubunda %1,8-24,2 , 13-14 yaş grubunda %1-45,1 arasında değiştiği belirlenmiştir (17). Burada ise zengin ve gelişmiş ülkelerde AR sıklığının bir miktar düştüğü, ancak fakir ve gelişmekte olan ülkelerde artışın devam ettiği görülmüştür.

AD prevalansı ISAAC faz I çalışmasında 6-7 yaş grubunda %2-16; 13-14 yaş grubunda %1-17 bulunmuştur (2). Faz III çalışmalarında 6-7 yaş grubunda %0,9-22,5 , 13-14 yaş grubunda %0,2-24,6 bulunmuştur (18). ISAAC faz II çalışmalarında anketin

yanına fizik muayene eklenmiş ve fleksural dermatit sıklığı %0,4-14,2 arasında bulunmuştur (19).

ISAAC protokolünün Türkiye’de ilk uygulaması 1999-2000 yılları arasında Ankara’da gerçekleşmiştir. Bu çalışmada son bir yılda hışıltı sıklığı %11,5, doktor tanımlı astım %6,9 olup deri testi ile değerlendirilen atopi %20,6, bronş hipereaktivitesi oranı %22 bulunmuştur (20). AD prevalansı ülkemizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada 10-11 yaş grubunda %8,1 olduğu bildirilmiştir (21). AR sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda %4,5 ile %39,9 arasında değişmekte olup prevalansın artış eğiliminde olduğu belirtilmektedir (22).

Ancak, ISAAC’de değerlendirilmeyen ve günümüzde giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelen alerji tipi besin alerjisidir. Besin alerjisi en sık 0-3 yaş grubunda görülmekte olup zamanla doğal immünite gelişmesi nedeni ile ileri yaşlardaki prevalansı azalmaktadır. Besin alerjisi prevalansı tanıda kullanılan kriterlere ve bakılan yaş grubuna göre değişmektedir. Besin alerjisi istatistiklerinin yaşa göre bilinmesi, hastalığın topluma mali yükünün hesaplanması ve girişimlerin planlanması açısından son derece önemlidir. Toplumda besin alerjisi algısının yüksek olması, tarama testinin bulunmaması, tanısının tek bir test ile konulamaması ve provokasyon testlerinin zahmetli ve zaman alıcı olması gibi nedenlerden dolayı prevalans hesaplaması zordur ve çalışmalar kısıtlıdır. Süt, yumurta, yer fıstığı ve deniz ürünleri alerjisinin incelendiği 51 çalışmaya ait bir meta analizde bireyler tarafından rapor edilen alerji oranı %3-35 arası değişmekteyken, oral besin provokasyon testi yapılan 6 çalışmada bu oran %1-%10,8 olarak bildirilmiştir (23). Çocukluk çağında en sık rastlanan besin alerjisi inek sütüdür. İnek sütü alerjisi sıklığı %2,5, yumurta %1,3, fıstık %0,8, buğday %0,4, soya %0,4, ceviz %0,2, balık %0,1 ve kabuklu deniz ürünleri alerjisi %0,1 olarak bildirilmiştir (24). Ülkemizde beyana dayalı olarak yapılan besin alerjisi sıklığı %20,2 deri testi ile %5,9 provokasyon testi ile %0,16 olarak belirlenmiştir (24). Yapılan bir başka çalışmada besin alerjisi prevalansı %2,4, İSA %1,45, yumurta alerjisi 1,23 olarak tespit edilmiştir (25).

2.1.2. Atopik Yürüyüş ve Alerjik Hastalıkların Birlikteliği

Çevresel proteinlere karşı çok özel IgE üretim eğilimi atopik olarak isimlendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda atopi ve alerjik hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu bulunmuştur (26). Atopik yürüyüş adı da verilen gözleme dayalı bu görüşte atopinin klinik yansımasının egzama ve besinlere duyarlılık şeklinde başladığı ve aeroalerjen duyarlılığının kazanılması ile AR ve astım kliniğinin tabloya eklendiği ileri sürülmektedir (27). ABD’de yapılan bir çalışmada besin alerjisi gelişen hastalarda astım riski 4 kat, AD riski 2,4 kat, solunumsal alerji riski 3,6 kat artmıştır (28). Ancak besin alerjili çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım gelişimine neden olan mekanizmalar bilinmemektedir. AR ve astımın aslında bağışıklık sistemindeki disregülasyondan kaynaklandığı ve egzama ile besin alerjisinin de aynı hastalık çerçevesinde olup farklı hedef organ tutulumları olduğu şeklinde görüşler mevcuttur (29, 30). Besin alerjisi olan bir çocuğun astım geliştirme riskinin %50-90 arasında olduğu söylenmektedir. Yapılan bir çalışmada, ailede alerji öyküsü gözetilmeden spesifik IgE >2 kU/l olan 12 aylık çocukların 3 yaşında aeroalerjenlere duyarlı hale geleceğini belirtilmektedir (31).

İngiltere’de yaşayan ve ailesinde atopi olan 100 süt çocuğunun 22 yıl izlendiği çalışmada, atopik egzama prevalansının %20 oranıyla en yüksek noktaya birinci yaşta ulaştığı görülmektedir (32). Aynı çalışmanın sonunda bu rakamın %5’e gerilediği görülmüştür. Ayrıca çalışma sürecinde, AR prevalansının %3’ten %15’e yükseldiği görülmektedir. Ailelerin bildirdiği hışıltı sıklığı yaşamın ilk yılında %5 iken, çalışmanın sonunda %40’a yükselmektedir. Erişkin tipi astım açısından en önemli risk faktörleri yaşamın ilk yılında izlenen erken besin duyarlılığı ve yaşamın ilk 2 yılında ki aeroalerjen duyarlılığı olarak belirlenmiştir.

Almanya’da yapılmış olan çok merkezli atopi çalışmasında elde edilen veriler ile 1314 çocuk 7 yıl izlenerek atopik yürüyüş değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ailesinde en az iki kişide alerjik hastalık olan ya da doğumunda IgE düzeyi kord kanında >0.9 kU/l yüksek bulunan çocuklar yüksek riskli grup olarak tanımlanmış ve olguların %38’ini oluşturmuştur. Bu grup içinde bulunan ve 3 aylıkken AD ile izlenen çocukların %69’unun 5 yaş itibari ile aeroalerjenlere duyarlı hale geldiği gözlenmiş, AD ve ailede alerji öyküsü olmayanlarda ise bu oran

%12 olarak hesaplanmıştır (33). Punecker ve arkadaşlarının doğumdan 18 yaşına kadar izlediği çocuklarda alerjik hastalıkların %60'ını AD oluştururken ilerleyen zamanda yerini AR almıştır. İkinci sırada sık konulan tanı ise astımdır (34). Avusturya'da yapılan bir çalışmada yaşamın ilk iki yılında görülen egzamanın erkek çocuklarda astım riskini arttırdığı ve tipik alerjik yürüyüş riskinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (35).

2.1.3. Alerjik Hastalıklar ve Hijyen Hipotezi

Hijyen hipotezi 1989 yılında David Strachan tarafından yapılan gözlemsel bir araştırmada, evdeki çocuk sayısı arttıkça AR gözlenmesinin azaldığını fark etmesi sonucunda çıkmıştır (36). Alerjik reaksiyonların Th1-Th2 hücrelerinin dengesinde ki bozulmaya bağlı olduğu, Th2 ekspresyonunun arttığı durumlarda IL-4, IL-5, IL10 ve IL14'ün artarak alerjik hastalıklara neden olduğuna inanılmaktadır. Bu sitokinler IgE üretimine neden olmakta ve eozinofilleri uyarak alerjik enflamasyonu başlatmaktadır. Th1-Th2 dengesinde izlenen bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bebekler doğumda Th2 baskın yanıt ile doğmakta ve Th1 yanıtını uyaran çeşitli enfeksiyonlar, bağırsak mikrobiyota gelişimi immün sistemin Th1 yönünde gelişmesine neden olmakta ve bu durum 'immün deviasyon' olarak adlandırılmakta olup beş yaş civarında sağlanmaktadır (37). Aile yapısının küçülmesi, enfeksiyonların ve paraziter hastalıkların azalması, kişisel hijyenin iyileşmesi gibi batılaşmış yaşam biçiminin, Th2 yönünde gelişmesine ve alerjik hastalıkların artmasına neden olduğu gösterilmiştir (38).

2.1.4. Alerjik Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

2.1.4.1. Cinsiyet

Astım ve hışıltı fenotiplerinin ilk 10 yaş içinde erkeklerde, daha sonra kızlarda daha sık ve şiddetli olduğu bilinmektedir. İlk on yılda erkeklerdeki sıklık erken yaşlarda erkeklerin hava yolu çapının kızlardan daha dar olması, adolesandan

sonra kızlarda geniş olması östrojen başta olmak üzere hormonal mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (39, 40, 41). Besin alerjisi ile cinsiyet ilişkisinin incelendiği çalışmalarda erkek cinsiyetin besin alerji gelişimi açısından koruyucu faktör olduğunu belirten çalışmalar (42-47) mevcut olmakla birlikte besin alerjisinde erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (48, 49).

2.1.4.2. Doğum şekli

Yenidoğanın mikroorganizmalar ile ilk karşılaşma anı doğum eylemidir. Doğumda karşılaştığı mikroorganizmalar bebeğin bağırsak florasının oluşmasında önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalarda kolonize olan bakteriler, annenin bağırsak florası ve doğum kanalı florasından oluştuğunu göstermiştir (50). Bağırsak florasının bileşimi ile alerjik hastalık gelişimi arasında bağlantı olduğu söylenmektedir. Anneden geçen *E.coli* bakterisinin egzama, *C.difficile*'nin tüm atopik hastalıklar ile ilişkili olduğu söylenmektedir (51). Bağırsak florasında *Lactobacillus bifidus* gibi laktik asit üreten bakterilerin kolonizasyonu ise alerjik hastalıklardan koruyucu olduğu belirtilmektedir. Doğum şekli değerlendirildiğinde sezaryen (C/S) ile doğan bebeklerde solunum yolu alerjisinin arttığı gösterilmiştir (52).

2.1.4.3. Genetik

Astım ve diğer alerjik hastalıklarda ailesel kümelenmeler olduğu, alerjik hastalıkları olan kişilerin birinci derece akrabalarında alerjik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (53, 54). Danimarka'da yapılan ikiz çalışmalarında astım sıklığı dizigotik ikizlerde %4,8, monozigotik ikizlerde %19,8 olarak saptanmış, Avustralya'da yapılan diğer bir çalışmada ise astım sıklığı dizigotiklerde %12, monozigotiklerde %30 olarak bulunmuştur (55, 56).

Alerjik hastalıklar için birinci dereceden akrabalarda (anne, baba, kardeş) atopik bir rahatsızlığın olması o kişide alerjik hastalık gelişimi için artmış risk olarak kabul edilmektedir (57). Ailede atopi öyküsü varsa %20-30 hem anne hem de baba atopi mevcutsa %40-50 ihtimalle çocukta alerjik hastalık görüldüğü belirtilmektedir. Annede atopi öyküsünün olması; çocuğu, babada olan atopi

öyküsünden daha fazla etkilemekte ve çocukta alerji görülme riskini arttırmaktadır (58, 59).

Alerjik hastalıklardan sorumlu olabilecek genlerin kromozomal yerleşimleri konusunda yapılan çalışmalarda, özellikle 5q olmak üzere 2q, 6p, 11q, 12q, 13q, 16p, 17q, 19q ve 20p bölgeleri alerjik hastalıklar ve atopi ile ilişkili bulunmuştur (60). Bütün çalışmalara karşın sorumlu olabilecek tek bir genetik belirteç bulunmamakla birlikte yüzden fazla gendeki tek nükleotid değişikliği ile astım ve alerjik hastalık fenotipleri arasında da ilişki bildirilmektedir (61, 62). Baldini ve ark 1999 yılında CD14 promoter bölgesindeki bir tek nükleotid polimorfizminin (CD14C-159T) serum soluble CD14 düzeyini yükselttiğini ve çocuklardaki total serum IgE düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (63). Bundan sonra CD14 C-159T ve fenotip ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Çalışmaların çoğunda CD14 C-159T'nin alerjide koruyucu etkisi gösterilirken, diğer çalışmalarda bu etki gösterilememiştir. Bu çelişkili gözlemlerin, çevresel farklılıktan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (64, 65).

Çevresel faktörler, genetik dizide değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe sebep olabilir. Belirli bir genin aktivitesi, çevresel etkenlere bağlı olarak DNA'nın metillenmesindeki değişiklikler, kromatin yapısında meydana gelen değişiklikler ve mikro RNA tarafından değişikliğe uğratılabilir. Bu değişiklikler çoğunlukla sadece etkilenen bireye özgüdür, kalıcı değildir ve geri dönüştürülebilir, ancak DNA'nın metilasyonunda 'genetik imprinting' adı verilen mekanizma ile nesilden nesile aktarılabilir. Epigenetik işaretler çevresel ajanlara maruziyetten, diyetten, yaşlanma sürecinden kolaylıkla etkilenebilmektedir (65).

2.1.4.4. Anne-Baba eğitimi

Anne baba eğitiminin alerjik hastalık gelişimi ile ne yönde bir ilişkisi olduğu netlik kazanmamıştır. Kramer ve arkadaşları çalışmalarında ebeveynlerin eğitim düzeyi ne kadar yüksekse çocuklardaki atopi riskinin o kadar yüksek olduğunu ileri sürmektedir (66). Ancak başka bir çalışmada hışıltısı olan çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyleri hışıltısı olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (67). Astım tanısı için ise herhangi bir ilişki tespit edilememiştir.

2.1.4.5. Kardeş sayısı

Kardeş sayısı ile alerjik hastalık ilişkisi ilk kez Golding ve Peters tarafından kesitsel bir çalışma olan 'British Birth Survey'de tanımlanmıştır. Bu çalışmada astım ve hışıltı ile kardeş sayısı arasında bir ilişki tespit edilemezken kardeş sayısı arttıkça AR ve egzama prevalansında azalma gösterilmiştir. Bu çalışmadan sonra bu konu farklı gruplar tarafından incelenmiştir. Karmaus ve Botezan derlemesinde sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, çocuk sayısında artış tekrarlayan viral enfeksiyon sayısında artış ile ilişkilendirilmiş olup alerjik hastalık sıklığının azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (68). Benzer şekilde kreşe başlama yaşının erken oluşunun da enfeksiyon ajanları ile karşılaşmayı arttırarak astım gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (36). Besin alerjisi gelişimi bakımından da benzer şekilde kardeş sayısının artmasının besin alerji gelişimini azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur (42).

2.1.4.6. Sosyo ekonomik statü (SES)

Kronik hastalıkların sıklığı ve morbiditesi ile SES arasında ters ilişki olduğu bilinmektedir (69). Avrupa'da, ABD'de ve ülkemizde yayınlanan bazı çalışmalarda SES düştükçe astım sıklığı yüksek bulunurken bazı çalışmalarda herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (70-72). Sıklık ile etkileşimi tam olarak anlayamamış olsa da SES'i düşük olanlarda astımın daha ağır seyrettiği birçok çalışmada tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (73, 74). Düşük SES'in astım sıklığını sigara maruziyeti, yetersiz ve dengesiz beslenme, obezite, kalabalık ortamlarda yaşam nedeniyle sık enfeksiyon, evde rutubet ve küf olması gibi faktörleri etkileyerek arttırdığı düşünülmektedir (75). SES'in ancak diğer çevresel etkenlerle beraber değerlendirilirse (tıbbi olanaklar, aile büyüklüğü, sigara dumanı maruziyeti, çevre kirliliği vb) önemli bir yatkınlık nedeni olarak alınabileceği söylenmektedir (76). Besin alerji gelişimi ile SES'in değerlendirildiği Ben Shosan ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek SES ile besin alerjisi riskinin 1,5 kat arttığı belirtilmiştir (42).

2.1.4.7. Anne sütü ile beslenme

Anne sütü, süt bezlerinin değişen bileşimi ile oluşan canlı bir sıvıdır. İlk 4-5 gün içinde salgılanan anne sütüne 'kolostrum' denir. Salgısal IgA, laktoferrin, lökositler, epidermal büyüme faktörü gibi immünolojik bileşiklerden ve sodyum, klor, magnezyum gibi minerallerden zengindir. Kolostrum laktoz içeriğinin düşük olması, asıl işlevinin besinsel değil immünolojik ve trofik olduğunu göstermektedir. Ayrıca laksatif özelliği ile mekonyum çıkışını kolaylaştırır. Sütün miktarı, laktoz, yağ ve kalori içeriği giderek artarken protein içeriğinin azaldığı 5 ile 14. gün arasındaki süte 'geçiş sütü' denilir ve yaklaşık ikinci haftadan sonra 'matür süt' üretimi başlamaktadır. Emzirmenin başlangıcında karbonhidrattan zengin 'ön süt', sonunda ise yağ içeriği 3 kat, proteini ise 1,3 kat artmış, bebeğin doygunluk hissini oluşturan 'son süt' oluşur (77).

Anne sütündeki proteinlerin yaklaşık üçte biri kazein, üçte ikisi ise whey proteindir. Whey proteinleri alfa-laktalbumin, laktoferrin, immüoglobülinler, lizozim ve serum albumini olmak üzere beş fraksiyondan oluşur (78). Anne sütünde serbest aminoasitler, karnitin, taurin, nükleotidler, nükleik asitler ve poliaminler gibi çok sayıda protein olmayan nitrojen komponent bulunmaktadır (79).

Anne sütündeki karbonhidrat laktozdur, ortalama konsantrasyonu 68 g/L olup toplam kaloringin %38'ini oluşturur (80). Yavaş ve kolay sindirildiğinden kan şekerini çocuğun fizyolojisine uygun olarak düzenler, kalsiyum ve diğer minerallerin emilimine yardımcı olur, bağırsak bakterileri tarafından laktik aside çevrilerek, dışkıda istenmeyen mikroorganizmaların üremesini engeller. Laktozun galaktoz komponentinin lipidlerle bileşikleri beyin dokusu gelişimi için çok önemlidir (81).

Anne sütündeki yağların %98'i trigliseritten oluşur, total kaloringin %45-55'ini oluşturmaktadır. Anne sütü esansiyel yağ asitlerinden, özellikle linoik ve linoleik asit yönünden zengindir (82). Kolostrumda daha fazla olmak üzere, anne sütünün çoklu doymamış yağ asitlerden zengin olması beyin gelişimi, myelinizasyon, retinal işlevler ve hücre proliferasyonunun sağlıklı gelişmesini sağlar. Anne sütündeki vitaminler annenin beslenme durumundan etkilenmektedir. Annenin vitamin eksikliği varsa, vitamin alımını takiben sütte vitamin miktarı artar

ancak annenin vitamin düzeyi normale vitamin alımıyla sütte bir artış gözlenmez (82). Sağlıklı beslenen bir annenin sütü K ve D vitaminleri hariç tüm vitaminleri (A,B1,B2,B6) ve mineralleri yeterli düzeyde içerir (83).

Anne sütünde polimorfonükleer lökositler, T ve B lenfositler ve makrofajlar bulunmaktadır. Bu hücreler direk fagositoz, interferon sekresyonu ve spesifik IgA üreterek enfeksiyondan korunmada rol oynamaktadır (84, 85). Özellikle kolostrumda bol miktarda lökosit vardır, bunların çoğu nötrofildir ve yenidoğanın gastrointestinal sistem (GİS)'inde fagosit işlevi görmeye devam eder. Anne sütünde ikinci sıklıkta makrofajlar bulunur ve kolostrumdaki lökositlerin %40'ını oluşturur. Bu hücreler nötrofillerden daha aktiftir ve lizozim üretir. Anne sütündeki lökositlerin %10'u ise lenfositler oluşturur. Bu lenfositlerin %20'si antikor üreten B lenfositler iken, %80'i T lenfositlerdir ve enfekte hücreleri öldürme ve immün sistemin diğer komponentlerinin migrasyonunu sağlayan sitokin salgılama işlevleri vardır (86).

Anne sütünde bol miktarda IgA ve daha düşük miktarlarda IgM, IgG, IgD ve IgE bulunur (82, 84, 87). Bu antikorlar bağırsaktan emilerek kana geçer ve tüm mukozalara dağılarak çocuğu enfeksiyon ajanlarından korur. Sütteki IgA serumdakinden farklıdır. Anne sütündeki salgısal IgA, 'J' zinciri ile 'Sc' sekretuar komponentinin birleşmesinden oluşur. Böylece enzim ve pH değişikliklerine dayanıklı hale gelir (82, 84, 88). Annenin bağırsak ve solunum yollarındaki patojen mikroorganizmalara karşı oluşturduğu antikorlar, süt ile çocuğa aktararak çocuğu etrafındaki enfeksiyon etkenlerinden korumaktadır (89).

Anne sütüyle beslenme, çocuğu patojen mikroorganizmalardan korurken, içerdiği biyoaktif maddeler ile de immün sisteminin gelişimine yardımcı olur. Anne sütü alan bebeklerde aşuların etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (90). Kolostrumun 24 saat, matür sütün ise 6 saat boyunca steril kalması, antienfektif özelliğinin bir kanıtıdır (91).

Laktoferrin, bakterisidal, antiviral ve antiinflamatuvar özelliğe sahiptir. Ayrıca sitokinler üzerine immünoglobulin ve diğer koruyucu proteinlerle birlikte sinerjistik etki göstererek bölgesel ve salgısal immün sistem içinde rol alır. Birçok mikroorganizma büyüme ve gelişmeleri için demire ihtiyaç gösterir, laktoferrin

demir kullanımını engelleyerek bakterilerin büyümesini baskılamaktadır (92). Laktoferrin ayrıca doğal öldürücü hücreleri ve kompleman sistemini uyarır. Bağırsak gelişimi ve hasar sonrası iyileşmeyi hızlandırarak ve probiyotik özellik gösteren bağırsak bakterilerin gelişmesini sağlayarak bağırsak enfeksiyonlarını ve alerji gelişimini azaltmaktadır (93).

Anne sütünde bulunan lizozim, bakteri hücre duvarındaki peptidoglikanın iki bileşeni arasındaki glikosidik bağı parçalayarak bakterileri öldürür. Lizozim aynı zamanda hasar gören dokuya nötrofillerin göçünü sınırlandırarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (94). Lizozimin fonksiyonları laktoferrin ve IgA ile ilişkilidir (81, 84).

Laktoperoksidaz anne sütündeki immüoglobulin dışı koruyucu proteindir, meme bezinde mikrobiyal invazyonu da önlemektedir (89). Peroksidaz enzimleri, oksidatif mekanizmalarla bakterileri öldürür.

Anne sütünde *Lactobacillus bifidus*'un gelişimi için gerekli olan büyüme faktörü bulunduğundan, anne sütüyle beslenen çocukların kolonlarında bol miktarda *L.bifidus* bulunmaktadır (95, 96). Laktobasiller asetik asit ve laktik asit salgılar, bunlar birikerek pH'yı düşürür ve patojen gram (-) bakterilerin ve mantarların üremesini engeller (84).

Anne sütü, özellikle kolostrum, bol miktarda oligosakkarit içermektedir. Bu oligosakkaritler konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle benzerlik gösterir, bakteriyel yapışmanın engellenmesi yoluyla üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere koruyucu etki göstermektedir (95).

Anne sütü yağ globülleri çocuğu enfeksiyonlardan korur. Bu koruma membran glikokonjugatlarının bakteriyel ve viral ligant gibi davranması ve bunların sindirim ürünleri olan trigliseritler, serbest yağ asitleri ve monogliseritlerin virüs, bakteri ve protozoonlar üzerine öldürücü etkili olmasından kaynaklanmaktadır (92, 95).

Fibronektin, spesifik antikoru bulunmayan mikroorganizmaların fagositler tarafından fagositozunu artırır. Salgısal IgA gibi fibronektin de enflamasyonu azaltır, enflamasyon nedeniyle hasarlanmış dokuların tamirine yardımcı olur (85, 89).

Sitokinler hücre matürasyonu, farklılaşması, enflamasyon, immünite ve doku tamirinde rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Spesifik hücre reseptörüne bağlanarak otokrin ve parakrin etki gösterirler (97). Fonksiyonlarına göre interleokinler (IL), koloni stimüle edici faktörler, interferonlar (IFN), tümör nekroze edici faktörler (TNF), büyüme faktörleri ve kemokinler olarak alt gruplara ayrılır (98).

Transforming growth factor beta (TGF- β) hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine engelleyici ve uyarıcı güçlü bir immünoregülatördür. TGF- β üretemeyen farelerin ancak TGF- β 'den zengin anne sütü ile beslendiğinde yaşayabildikleri ve bu farelerin süttten kesildikten sonra yaygın enflamatuvar hastalıklardan öldüğü gözlenmiştir (99). Petitprez ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, lenfatik sistemde TGF- β ekspresyonu ile mukozal IgA cevabı direkt ilişkili bulunmuştur (100). Bu etkileri sonucunda TGF- β , mukozal immün sistemin gelişimine yardımcı olarak hem enterik hem de solunum enfeksiyonlara yatkınlığı azaltmaktadır.

Anne sütündeki TGF- β mukozal bariyer fonksiyonlarının korunmasında rol alır (101). TGF- β bağırsaklarda güçlü bir immünosupresiftir ve T hücre aktivasyonunu baskılayarak oral toleransı sağlar ve besin alerjenleriyle duyarlanmayı önler (99). GİS'in besin antijenleriyle ilk karşılaşma zamanı olan süt çocukluğu döneminde, bağırsaklarda endojen TGF- β üretimi minimal olduğundan anne sütündeki TGF- β 'nin önemi çok artmaktadır (102).

TGF- β , IgE sentezini ve mast hücre proliferasyonunu inhibe ederek alerjik enflamasyon gelişimini önlemektedir (103). Ancak, alerji ve astımda TGF- β promoter polimorfizminin olduğu ve bu polimorfizme sahip kişilerde total IgE düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (104). Antiinflamatuvar etkilerine rağmen TGF- β alerjik enflamasyon oluştuktan sonra fibrozis ile hastalığın şiddetini arttırabileceği ileri sürülmektedir (60).

IL-10, monosit, makrofaj, T lenfosit, dendritik hücreler ve mast hücrelerinden salgılanır (105,106). Geniş antiinflamatuvar ve antialerjik spektrumu olan bir sitokindir. Proinflamatuvar sitokinleri ve yardımcı T hücrelerini (Th2) hücrelerini uyaran IL-4 ve IL-5'i inhibe eder (107). IL-10'un inflamatuvar sitokinleri

inhibe edebilme kapasitesi nedeniyle alerjik hastalıklarda anormal ekspresyonu olur. Ayrıca IL-2 salınımını inhibe ederek CD4+T lenfositlerin proliferasyonunu baskılamakta ve bu yolla tolerans gelişimini sağlamaktadır. Majör histokompatibilite kompleks (MHC) class II moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak mononükleer ve dendritik hücrelerden T hücrelerine alerjen sunumunu engeller (108).

Tournoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-10 geni olmayan farelerde alerjene artmış eozinofilik inflamatuvar cevap ve bazal hava yolu duyarlılığında artış gözlenmiştir. Ayrıca bu fareler alerjene maruz bırakıldığında serum total IgE'lerinin, normal IL-10 geni olan farelerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (109). IL-10'nun promotor polimorfizmi total IgE düzeyinde artışa sebep olmaktadır (110). IL-10 üretemeyen farelerde IFN- γ , IL-5 ve IL-6 konsantrasyonlarının belirgin olarak arttığı ve alerjik *Bronkopulmoner aspergillozis*in letal formunun geliştiği gözlenmiştir (109). IL-10'un inhibitör etkilerine rağmen B lenfositlerinin proliferasyonunu ve immünoglobulin sentezini uyarmaktadır (105). Bu nedenle alerjik cevap oluşmuşsa IL-10 hastalığın şiddetini arttırabilir. Bundan dolayı AD'de IL-10 sekresyonu artmıştır (111).

Anne sütünde bulunan tüm bu biyoaktif etkenler sayesinde anne sütünün süt çocuklarını enfeksiyonlardan koruduğu, kardiyovasküler sisteme faydalı olduğu, obeziteden koruduğu, nörokognitif fonksiyonlarda artış sağladığı kanıtlanmıştır. Ancak atopik hastalıklar üzerine olan etkisi hakkında ortak görüş birliği sağlanamamıştır (112). Çalışma tasarımlarındaki farklılık, anne sütünde beslenmeye bağlı hem duyarlandırıcı hem de koruyucu faktörlerin bulunması, genetik ve çevresel farklılıklar çalışma sonuçlarının yorumlanabilmesini ve karşılaştırılabilmesini azaltmaktadır. Anne sütünün koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmaların varlığına karşılık, etkisiz hatta duyarlandırıcı etkisi olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (112,113)

Yapılan çalışmalara bakıldığında: İlk dört ay SAS ile beslenmenin 18. aya kadar İSA'ya karşı koruduğu gösterilmiştir (114, 115) .

İSAAC faz 2 çalışmalarında düşük ve yüksek gelirli ülkelerden 8-12 yaş arasındaki 51.119 çocukta emzirme ve egzama arasında ki ilişki incelenmiş olup,

hiç anne sütü almayan çocuklarda AD biraz daha fazla gözlenmiştir. Emzirme sürelerine bakıldığında 6 aydan kısa emzirenlerde hafif bir risk artışı varken, 6 aydan fazla emzirenlerde bir fark olmadığı kaydedilmiştir (116).

Yapılan gözlemsel bir çalışmada yumurtaya bağlı AD tanılı hastaların aile atopi öyküleri benzerken, çocukların duyarlılığına bakıldığında formül süt ile beslenenlerde spIgE>2kU/L iken, anne sütü alanlarda ki spIgE >0,7 kU/L olarak çıkmıştır. Ancak bu etki sadece yumurta için gösterilmiştir (117).

Hayvan modellerinde anne sütü ile formül süt karşılaştırıldığında, postnatal besin antijen emilimini anne sütü engellerken, formül sütte böyle bir etki gösterilememiştir (118).

İlk iki yılda emzirme ile üst solunum yolu enfeksiyon sayısında azalmaya bağlı enfeksiyonun tetiklediği hışıltı sayısı azalmakla birlikte (119, 120,121) ileri yaşlarda astıma karşı ailedeki atopi öyküsü daha belirgin bir etken olarak çıktığı ileri sürülmektedir (122). Anne sütünün solunumsal alerji üzerindeki koruyucu etkisi bazı çalışmalarda tartışmalı bulunmakla birlikte, Oddy ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif kohort çalışmada en az 4 ay SAS ile beslenmenin hem astım gelişimini hem de bir dizi aeroalerjen paneline karşı epidermal deri testi pozitiflik riskini 6 yaşa kadar azalttığı gösterilmiştir (123). Odjik ve arkadaşları 1966 ile 2001 arasında yayınlanan çalışmaları değerlendirmiş ve anne sütünün atopik hastalık gelişimine karşı koruyucu olduğunu ve bu etkinin atopik genetik zemine sahip bireylerde daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir (104).

Anne sütü ile beslenen ve atopik egzaması olan bazı bebeklerin, annenin diyetinden inek sütü, yumurta ya da diğer antijenlerin çıkartılmasından fayda gördükleri ileri sürülmektedir (124).

Bir meta analizde gelişmekte olan ülkelerde sadece üç ay anne sütü almak ile anne sütü ve formül süt ile beslenme arasında AD açısından anlamlı bir fark olmadığı ancak SAS ile sadece formül süt alan bebekler karşılaştırıldığında AD riskinin hafif azaldığı bulunmuştur. Ancak ailedeki alerji öyküsü incelendiği zaman etkisinin olmadığı fark edilmiştir (125) .

Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütüyle beslenmenin hayatın ilk yıllarındaki tekrarlayan hışıltıya karşı koruyucu olduğu ancak başlangıcı

altı yaş ve üzerinde olan astım riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber artmış astım riski, astımı olan annelerin atopik çocuklarıyla sınırlandırılmıştır. Bu genetik etkinin sebebi olarak astımlı anneyle bebeğinin aynı ortamı paylaşıyor olması ya da alerjik olmayan anne sütünün içeriğindeki farklılık olduğu ileri sürülmektedir (126).

Sonuç olarak anne sütüyle beslenme ve alerjik hastalık gelişimi arasındaki ilişki net çözülememekle birlikte ağırlıkta olan görüş anne sütünün alerjik hastalık gelişimine karşı koruyucu olduğu yönündedir (127).

2.1.4.8. Hava kirliliği

Solunum sistemi hava kirliliğinden en çok etkilenen sistemdir. Hayvanlar ve insan doku kültürlerinde yapılan deneysel çalışmalarda, hava kirliliğinin alerjenlere karşı oluşan immünolojik cevabı arttırabileceği, düşük konsantrasyon ve kısa süre karşılaşmada dahi solunum yollarında enflamatuvar reaksiyon başlatabileceği gösterilmiştir (128). Doğumdan 9-10 yaşa kadar orta şiddette trafikle ilişkili hava kirliliğine maruz kalan çocuklarda, AR, AD, besin alerjisi gibi durumlardan birinin bulunması halinde astım gelişim riskinin arttığı belirtilmiştir. Hava kirliliğinin hem astım gelişimi hem de tetiklenmesini arttırdığı çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Artmış NO₂ (nitrojen dioksit) konsantrasyonunun hışıltı, nefes darlığı, gün içi ve gece astım atakları ile ilişkisi ortaya konulmuştur (129). İç ortamdaki en önemli NO₂ kaynakları sobalardır. Pilotto ve arkadaşları, gaz sobalarının ideal koşullarda kullanılması ya da elektrikli ısıtıcılar ile değiştirilmesinin ortamdaki NO₂ konsantrasyonunu düşüreceğini ve astım bulgularında azalma yapacağını ortaya koymuştur (130). Farelerde yürütülen deneysel bir çalışmada dizel egzoz partikülleri ile birlikte ovalbumine maruz kalan farelerde besine karşı duyarlanmanın arttığı gösterilmiştir (131).

2.1.4.9. Sigara

Annenin sigara içiminin gebelikten itibaren çocukların akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olduğuna dair veriler mevcuttur (132). Gebelikleri süresince sigara içen annelerin bebeklerinin doğumdaki solunum fonksiyonlarının daha kötü olduğu saptanmıştır (133). Gebelik ve doğum sonrası

sigara dumanı maruziyeti hem astım prevalansını hem de hastalık şiddetini artırır. Gebelik döneminde sigara içiminin daha çok hastalık prevalansını, doğum sonrası sigara içiminin ise prevalanstan çok hastalığın tetiklenmesi ve ağırlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (134). Bebeklik döneminde evde sigara dumanına maruz kalan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları, bronş hiperreaktivitesi, hışıltı, kronik öksürük, astım ve diğer solunum sistemi hastalıkları daha sık görülmektedir. Çocuklarda sigara dumanı ortamdaki alerjenlere karşı duyarlanmayı arttırmaktadır (135). Sigara içilen evlerde yaşayan bebeklerde aeroalerjenlere karşı cilt testi pozitifliği ve astım, sigara içilmeyen evlere göre yaklaşık 3 kat daha fazla bulunmuştur (136, 137). Sigara dumanına pasif maruziyet astım atak sayısını, bulguların şiddetini, acil servise başvuruları, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını arttırdığı görülmektedir (134).

2.1.4.10. Diğer nedenler

Ev tozları, kedi ve köpek tüyü gibi hayvansal alerjenler, hamam böceği ve mantarlar gibi ev içi ve polenler gibi ev dışı alerjenlere maruz kalmak astım için risk faktörüdür (138, 139).

2.1.5. Alerjik Hastalıkların Patogenezi

Alerji, atopik bireylerde immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Clemon von Pirquet 1906'da immünite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında ki ilişkinin yabancı madde ile immün sistem arasındaki etkileşime bağlı olduğunu ileri sürmüştü ve ilk kez alerji terimini kullanmıştır (140).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları hem hümmoral hem de hücre aracılı yanıt olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu reaksiyonlar, olayı başlatan mekanizmalar açısından 4 temel tip immünolojik reaksiyon olarak sınıflandırılmaktadır (141). Şekil 1'de gösterilmektedir.

2.1.5.1. Tip I ya da IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu

Çevresel antijenlere karşı gelişen IgE antikorlarının çeşitli dokulardaki mast hücrelerine bağlanması ile salınan mediatörlerin aracılığı ile gelişen patolojik reaksiyonlardır. Tip 1 reaksiyon en iyi anlaşılan reaksiyon olup en yaygın görülenidir ve klasik alerjik reaksiyon olarak da bilinir. Diğer üç tip reaksiyon ise, IgE aracılı olmayan reaksiyonlar olarak bilinir, öykü ile tanı almaları daha güçtür ve mekanizmaları daha az anlaşılmıştır. Astım, AR, sistemik anafilaksi Tip I alerjik reaksiyon örnekleri olarak verilebilir. Alerjisi olan bir kişide, birden çok immün reaksiyon gerçekleşebilir (142). IgE aracılı reaksiyonlar 3 faza ayrılır.

a) Duyarlanma fazı: Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin antijeni alıp işleyerek işlenmemiş yardımcı (CD4+) T hücrelerine sunduğu, takiben interlökin-4 (IL-4) ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisi altında bu hücrelerin Th2 lenfositlere döndüğü ve sonuç olarak bunların etkisi ile B hücrelerin antijene karşı özgül IgE üreten plazma hücrelerinin oluştuğu fazdır.

b) Efektör faz: Tekrar antijenle karşılaşıldığında efektör faz ortaya çıkar. Alerjene özgü üretilen IgE antikorlar, mast hücreleri ve bazofillerdeki ϵ ağır zincirine özgül yüksek afiniteli Fc (Fc ϵ RI) reseptörlerine bağlanırlar. Bunun yanında makrofaj, monosit, platelet ve lenfositlerde bulunan Fc ϵ RII reseptörlerine bağlanma afiniteleri düşüktür. Mast hücreleri tüm dokularda bulunmasına rağmen, hangi hücrelerin aktive olacağını alerjenin vücuda giriş yolu belirler. Erken faz reaksiyonları saniyeler ve dakikalar içinde bazofillerden ve mast hücrelerinden salınan histamin, lökotrienler, sitokinler, prostaglandinler, serotonin gibi mediatörlerle, sistemik (bilinç kaybı, hipotansiyon, şok, anafilaksi), kutanöz (kızarıklık, akut kontakt ürtiker, anjiyoödem), gastrointestinal (oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi, dil ve dudakta şişme, ağız içinde kaşıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal), üst ve alt solunum sistemi tutulumu (nazal konjesyon, rinore, burun kaşıntısı, faringeal ödem, besin ilişkili egzersizle indüklenen anaflaksi, dispne, hışıltı) ya da oküler sistemin (gözlerde kaşıntı ve sulanma) tutulumu ile farklı alanlarda reaksiyonlar görülebilir (24). Geç faz reaksiyonları ise erken faz reaksiyonlarından yaklaşık 6 saat sonra ortaya çıkar. Nötrofil, bazofil, eozinofil, makrofaj, T hücre gibi diğer immün hücrelerin reaksiyon bölgesine toplanması ile

karakterizedir. Dokuya gelen hücrelerden salınan mediyatörler de bölgedeki enflamasyonun artışına ve doku hasarına neden olmaktadır (143).

c) Kronik faz: Tekrarlayıcı geç faz reaksiyonlar sonucu geliştiği düşünülür. Patolojik olarak kronik enflamasyonda Th2 ve Th1 lenfositler ve sitokinlerinin birlikte yer aldığı gösterilmiştir. Hedef organda geri dönüşümü mümkün olmayan değişikliklere neden olan ve dokunun yeniden yapılanması olarak tanımlanan 'remodeling' gelişimine neden olur. Kronik enflamasyon makrofajların, lenfositlerin ve tüm granülosit tiplerinin kalıcı infiltrasyonu sonucu gelişen fibrozis ve organ işlev bozukluğu gibi yapısal değişikliklerle sonuçlanmaktadır (143).

2.1.5.2. Tip II (sitotoksik reaksiyon) aşırı duyarlılık reaksiyonu

Belirli hücre ya da dokulara karşı oluşan IgG ve IgM gibi antikorların bu hücre yüzeyine ve dokulara bağlanarak enflamasyonun başlamasına ve hücre membranının hasarlanmasına yol açar.

2.1.5.3. Tip III (Arthus tipi) aşırı duyarlılık reaksiyonu

Çözünür antijenlere karşı gelişen antikorlar bu antijenlerle kompleks oluşturabilir ve oluşan immün kompleksler böbrek glomerülleri gibi çeşitli dokuların damarlarında birikip enflamasyona ve doku hasarına neden olabilir.

2.1.5.4. Tip IV gecikmiş (hücre sel) aşırı duyarlılık reaksiyonu

T lenfositlerin dokulardaki öz antijenlere tepkileri sonucunda gelişmektedir. Besin alerjilerinde, AD'de gözlenen diğer bir duyarlılık reaksiyonu ise tip IV'tür.

Tip IVa: Th1 tip immün reaksiyonlardır. Th1 hücreleri interferon γ , TNF α ve IL-18 üreterek makrofajları aktive eder, IgG1 ve IgG4 yapımını arttırırlar, proinflatuvar yanıtları uyarırlar ve CD8+T hücre yanıtlarına yardım ederler. Tüberkülin deri testi buna bir örnektir.

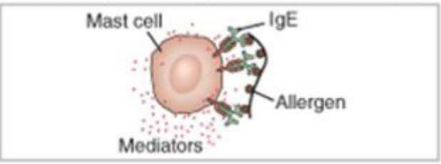
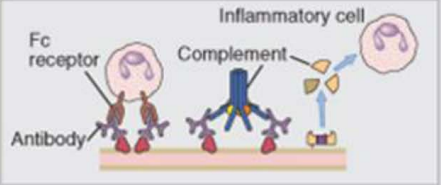
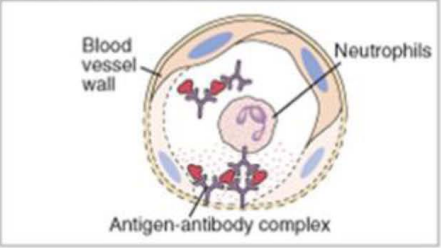
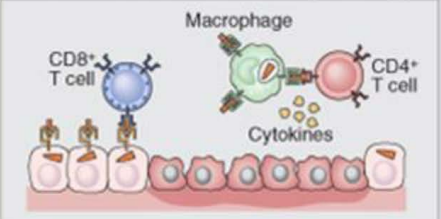
Tip IV b: Th2 tip immün reaksiyonlardır. Th2 hücreleri IL-4, IL-13 ve IL-5 salarak B hücrelerinin IgE ve IgG4 üretimini sağlar. Mast hücreleri ve eozinofilleri uyarır. Kronik astım ve kronik AR görülen geç faz reaksiyonlar buna örnektir.

Aktif olan hücre grubuna göre 4'e ayrılır (144).

Tip IV c: T hücreleri sitotoksik efektör hücreler olarak davranırlar. Perforin/

ganzim B ve FAS ligand aracılı olarak sitotoksik T hücreleri dokulara göç ederler ve hücreleri öldürürler. Doku reddi reaksiyonları buna örnektir.

Tip IV d: T hücreleri steril nötrofilik enflamasyonu organize eder.

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 
Antibody-mediated (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 
Immune complex-mediated (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 
T cell-mediated (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed type-hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p> 

Şekil 1. Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3. baskı 2008'den alınmıştır.

2.1.6. Alerjik Hastalıklardan Korunma

Halk sağlığı açısından alerjik hastalıklardan korunmak önemli bir konudur. Amaç alerjik hastalık insidansını, alerjik hastalığı olan bireylerde yeni bir atopik bulgunun gelişme riskini azaltmak, remisyon şansını ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır. Korunmada üç temel basamak söz konusudur (145).

1. Birincil korunma: Alerji riski taşıyan sağlıklı bireylerde alerjik duyarlanma gelişmesini önlemeyi hedefler.

2. İkincil korunma: Alerjik duyarlılığı olan bireylerde bulguların ortaya çıkmasını engellemeyi hedefler.

3. Üçüncül korunma: Alerjik hastalığı olan bireylerde bulguların şiddetinin artmasını ve hastalığın ilerlemesini önlemeyi hedefler.

Birincil korunmada en sık beslenme üzerinde durulmaktadır.

2.1.6.1. Beslenme

Alerjik hastalıklardan birincil korunma olarak öneriler bir dönem alerjiden kaçınma olarak verilmiştir. AAP'nin alerjik hastalıklardan birincil koruma önerileri 2000 yılında, alerji gelişme riski yüksek olan süt çocuklarında yüksek alerjen besinlerin diyete eklenmesinin geciktirilmesi; inek sütünün 1 yaş, yumurtanın 2 yaş, fındık, fıstık ve balığın 3 yaşından sonra diyete eklenmesi ve bu şekilde alerjik duyarlanmanın önlenmesi şeklindeydi (146). Bu öneri doğrultusunda yapılan çalışmalarda AD başta olmak üzere alerjik hastalıkların arttığı gözlenmiştir. LEAP çalışmasında (4-11 ay arasında 630 çocuğu çalışmaya alarak) yer fıstığının diyete eklenmesi ile alerjinin azaldığı ilk defa kanıta dayalı olarak gösterilmiştir (147). Bu ve takip eden çalışmalardan elde edilen kanıtlar doğrultusunda alerji konusundaki otoriteler tarafından hamilelik ve emzirme boyunca annenin diyetinde (major alerjen besinler dahil) kısıtlama yapılmaması ve 4-6 ay arasında potansiyel alerjen besinler de dahil olmak üzere tamamlayıcı beslenmeye eklenmesi önerilmektedir (57, 59, 112, 148).

Koplin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yumurtanın diyetle erken eklenmesi ile yumurta alerjisi gelişiminin azaldığı ve toleransın arttığını belirtilmektedir (150). Son yapılan çalışmalar ışığında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “ilk altı ay su dahil hiçbir ek besin verilmeksizin tek başına anne sütü ile beslenme ve 6. ayda uygun tamamlayıcı besinlere başlanarak emzirmenin en az iki yaşına kadar sürdürülmesi” ni önermektedir (151, 152).

DSÖ ve AAP tamamlayıcı beslenmeye 6. ay (180. gün) sonrasında başlanmasını önerirken Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği 17. haftadan önce ve 26. haftadan sonraya bırakılmamasını önermektedir (112).

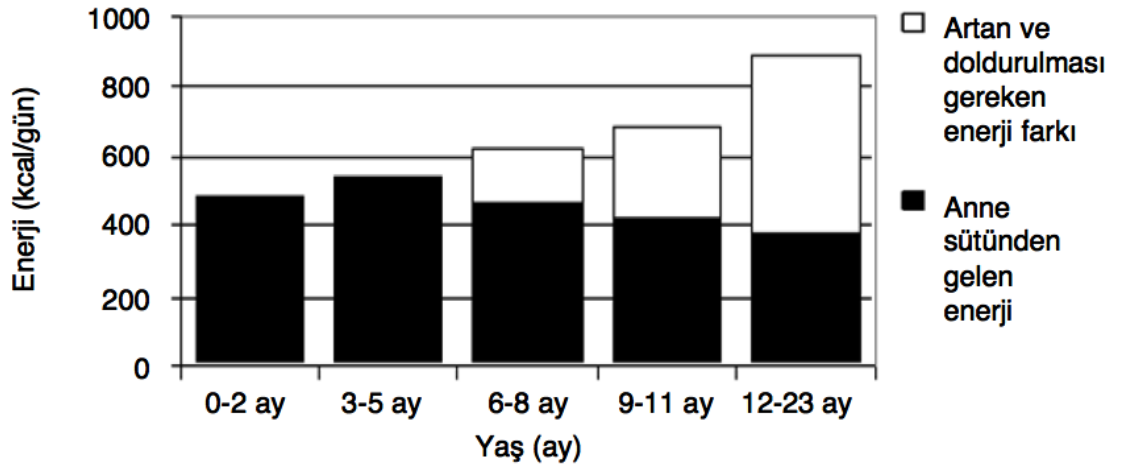
Tamamlayıcı beslenme anne sütü yerine değil anne sütünün yanı sıra başlanır. Anne sütünün tek başına çocuğun enerji ve besin ögesi gereksinimlerini tam olarak karşılayamadığı, başta çinko ve demir olmak üzere bazı mineral gereksinimlerinin karşılanması için başlanan, diğer yiyecek ve içeceklerin anne sütü ile birlikte verildiği dönemin adıdır (153).

Tamamlayıcı beslenme başlarken çocuğun destekle ya da desteksiz oturmaya başlamış, başını rahatça tutan, el, ağız ve göz koordinasyonu gelişmiş, dil itme refleksi kaybolmuş, katı besinleri yutabilir olması gereklidir. Bebeğin nöromotor, GİS ve üriner sistemi gelişmiş, sindirim enzimleri yeterli düzeye ulaşmış, böbrek konsantrasyon yeteneği artmış, katı yükleri tolere edebilecek düzeyde olmalıdır (153).

Tamamlayıcı besinler zamanında, yeterli miktarda, çeşitli ve çocuğun gereksinimi olan enerji, protein, esansiyel yağ asitleri, vitamin ve minerallerden zengin olmalıdır. Yaşamın ilk yılı büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu önemli bir dönemdir. Bu dönemdeki yetersiz beslenme, çocukluk döneminde geri dönüşsüz boy kısalığına, duygusal ve bilişsel bozukluklara neden olabilir (154). Çocuğun büyümesi ile artan enerji gereksinimi anne sütü karşılamakta giderek yetersiz kalmaktadır (Şekil 2). SAS ilk altı ayda enerji gereksiniminin tümünü karşılar, 6-8 ayda 200 kcal/gün, 9-11 ayda 300 kcal/gün, 12-23 ayda yaklaşık 550 kcal/gün kadar ek besin alması gerekir. Mama ile beslenen süt çocuklarında 6-8 ayda 615 kcal/gün, 9-11 ayda 696 kcal/gün, 12-23 ayda 894 kcal/gün kadar ek besin alması

gerekir. Öğün sıklığının ideali alacağı besinin enerji yoğunluğuna göre olmakla birlikte 3-5 öğün beslenmelidir. Bebeklerin mide kapasiteleri yaklaşık 200 mL (30 mL/kg) kadardır. Bu durum bebeklere uygun enerji yoğunluğunda besinlerin gün içinde tekrarlayan öğünlerle verilmesini gerektirir (155).

Öğün sayısı, miktarı ve kıvamı da çocuğun yaşına göre değişiklik göstermektedir. Buna göre 6-8 ayda kalın lapa ile başlanıp püre ile devam edilebilir. Günde 2-3 öğün ile başlanıp devamında aile yemeklerinden de püre halinde 1-2 atıştırma sunulabilir. Miktar olarak 2-3 yemek kaşığı ile başlanıp 250 ml bir kase nin yarısına kadar verilebilir. Devamında 9-11. aylar arasında ince doğranmış veya püre halinde gıdalar ve bebeğin kendi tutabileceği besinler verilebilir. Sıklık olarak günde 3-4 öğün ve iştahına bağlı olarak aile yemeklerinden püre halinde 1-2 atıştırma verilebilir. Miktar olarak 250 ml bir kase nin yarısı kadar verilebilir. Daha sonra 12-23 aylar arasında parçalanmış, doğranmış aile yemeklerinden verilebilir. Günde 3-4 öğün ve çocuğun isteğine göre 1-2 atıştırma her öğün 250 ml kase nin dörtte üçü kadar verilebilir (156).



Şekil 2. Yaşa göre Enerji İhtiyacı ve Anne Sütünden Sağlanan Enerji Miktarı.

World Health Organization. (2009). Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. 3. Chapter complementary feeding'den alınmıştır.

United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF)'in belirlediği 6-23 ay arası çocuk beslenmesinin takibinde kullanılan 7 temel besin grubu:

1. Tahıl, yumru ve kökler,
2. Baklagiller, kabuklu yemişler (findık-ceviz vb.)
3. Süt ürünleri (süt, yoğurt, peynir)
4. Etler (kırmızı et, balık, kümes hayvanları ve karaciğer/organ etleri)
5. Yumurtalar
6. A vitamininden zengin meyve ve sebzeler
7. Diğer meyve ve sebzeler

UNICEF dengeli çocuk beslenmesini belirleyebilmek için yedi temel besin grubundan en az dördünün her gün alınması önermektedir. Burada önerilen kabuklu yemişler pürelere katılarak verilebilir. Beslenmede dikkat edilmesi gereken diğer nokta vitamin ve mineral dengesinin sağlanabilmesidir. Çinko; bebeğin büyüme ve gelişmesinde, sağlığının sürdürülmesinde önemli olan bir başka besin ögesidir. Genellikle demirin bulunduğu besinlerde çinko da bulunmaktadır. Bu nedenle eğer çocuklar demirden zengin besin ile besleniyorlarsa çinkoyu da yeteri miktarda alacaklardır (156).

Tamamlayıcı besinler kaşık, tabak, bardak ya da elle verilmelidir. İlk verilecek besinler, kolay sindirilebilir özellikleri ve besleyici değerleri nedeni ile sebze püresi, kıyma, tahıllar, yumurta, yoğurt ve meyve püresi olarak sıralanabilir. İlk besinler az miktarda başlanmalı ve bebeğin gereksinimine göre giderek arttırılmalıdır. Her defasında bir besin denenmeli, çocuğun bu besine toleransı gözlenmeli ve 5-7 gün aralıklarla yeni bir besin grubu eklenmelidir (154). Tamamlayıcı besinler hazırlanırken tuz ve şeker katılmamalıdır.

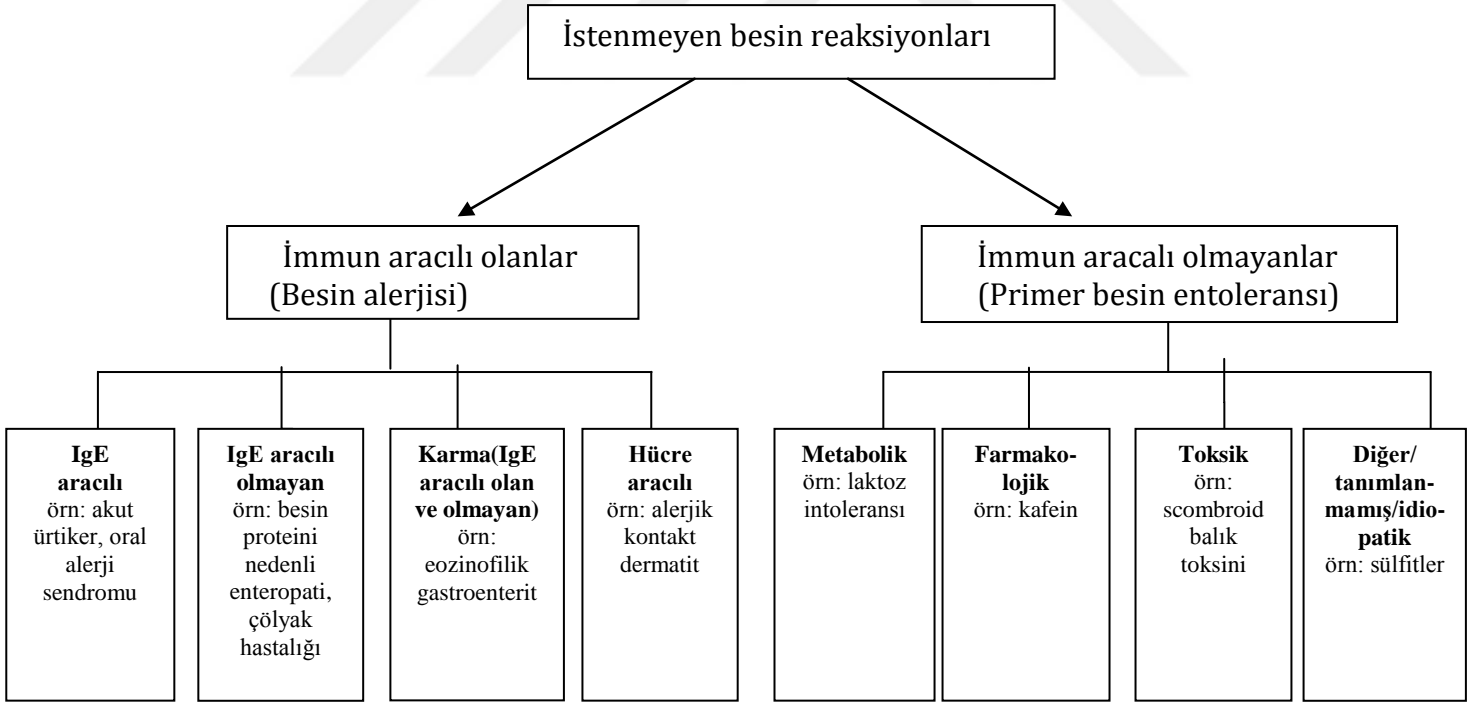
Tamamlayıcı besinler güvenilir olarak hazırlanmış olmalı ve çocuğun açlık tokluk zamanı gözetilerek, kendini beslemesine izin verilmelidir. Beslenme sırasında çocuğun duyguları göz önüne alınmalı, yavaş ve sabırla, zorlamadan, farklı tatlar deneyerek beslenme alışkanlığı kazandırılmalıdır. Bir bebeğin yeni bir tada alışması için en az sekiz, on kez tatması gerektiği unutulmamalıdır. Tamamlayıcı beslenmeye geçiş besinlerle ilk kez tanışan bebek için önemli bir adımdır ve bu dönemde yaşanan psikososyal sorunlar ilerleyen dönemlerde çocuğun büyümesini ve sağlığını etkilemektedir (154).

2.2. Alerjik Hastalıklar

2.2.1. Besin Alerjisi

2.2.1.1. İstenmeyen Besin Reaksiyonları

İstenmeyen besin reaksiyonları oldukça genel bir terim olup bir besin tüketildikten sonra ortaya çıkan her türlü anormal yanıtı tanımlar (23). Toplumda %20 oranında bazı besinlerin tüketilmesinden sonra istenmeyen reaksiyonların görüldüğü kaydedilmiştir (157). Bu reaksiyonlar oluşum mekanizmasına göre immünolojik ya da immünolojik olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır (Şekil 3). Besin intoleransı konak faktörleri ya da besin faktörüne bağlı olabilir. Konak faktörleri içerisinde enzim eksiklikleri, gastrointestinal hastalıklar, idiyosenkrazik reaksiyonlar ve psikolojik faktörler yer alabilir.



Şekil 3. İstenmeyen besin reaksiyonları

Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. The Journal of allergy and clinical immunology'den alınmıştır.

Besin kaynaklı faktörler ise, enfeksiyöz mikroorganizmalar (*E. coli*, *salmonella* vb.), toksinler (kabuklu deniz ürünlerindeki saksitoksin, deniz mahsüllerindeki histamin), farmakolojik ajanlara (kafein, teobramin, tiramin...) bağlı gelişebilir (158).

Besin entoleransları klinik olarak besin alerjilerine benzer ve bu nedenle mutlaka ayırt edilmelidir (159). Besin entoleransı tekrarlayabilir ve sıklıkla doz bağımlıdır. Besin ilişkili istenmeyen reaksiyonların sıklıkla besin entoleransı olduğu düşünülmektedir. Besin alerjisi terimi ise immünolojik mekanizmalar aracılığı ile besinin içerdiği proteinlere karşı oluşan istenmeyen reaksiyonlar için kullanılmaktadır (158).

2.2.1.2. Çocuklarda Besin Alerjisi Sıklığı

Besin alerjisi prevalansı tanıda kullanılan kriterlere ve bakılan yaş grubuna göre değişmektedir. Prevalansın %1-2'den fazla ancak %10'dan az olduğu bildirilmektedir (57). Besin alerjileri son on yılda giderek artmaktadır. ABD'de 1997-99 arasında yapılan çalışmada %3,4 iken 2009-2011 arasında yapılan çalışmada %5,1'e yükseldiği gösterilmiştir (160). Ülkemizde yapılan bir çalışmada besin alerjisi prevalansı %2,4, İSA %1,45, yumurta alerjisi 1,23 olarak tespit edilmiştir (25).

Günümüzde besin alerjisi tanısı için farklı kriterler kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar IgE bağımlı besin alerjilerinde duyarlanmanın varlığını (in vivo veya in vitro testler ile gösterilmesini) alerji kabul ederken, diğer araştırmacılar klinik ya da provokasyonla bulgu gelişmesini alerji olarak kabul etmektedir (57, 148, 161) Besin tüketilmesi ile klinik gelişen hastaların hepsinde besin spesifik IgE gösterilemeyebilir. Spesifik IgE düzeyi negatif ya da saptanamayacak düzeyde olabilir ya da klinik olarak bulgusu olmayan kişilerde duyarlanma gelişebilir. Bu nedenle sadece duyarlanmanın değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar çıkabilmektedir.

Süt çocukluğu döneminde her üç çocuktan birinde aile tarafından tarif edilen bir alerjik reaksiyon gelişmektedir (162). Eggesbù ve arkadaşlarının 3623 çocukla

yaptığı prospektif doğum kohort anket çalışmasında çocuklar 6 aylık aralar ile değerlendirilip alerji gelişimi sorgulanmıştır. İki yaşında %35’inde besine karşı alerjik reaksiyon geliştiği kaydedilmiştir. Bu besinlerden süt, meyve (özellikle çilek), sebze (özellikle domates) yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. Bu çalışmanın en çarpıcı özelliği ise besin reaksiyonlarının üçte ikisinin 6 ay içerisinde kendiliğinden gerilemiş olmasıdır (162).

Almanya’da 4082 bebekten oluşan bir doğum kohortunda besin alerjisi duyarlılığını klinik ile doğrulamadan izlemiştir. Toplamda duyarlanması olan 216 çocuğu yıllık IgE kontrolü ile değerlendirmiştir. Duyarlanmanın bir yaşında %10’a, 6 yaşında ise %3’e gerilediği gözlenmiştir. Duyarlanmanın en sık %6 ile inek sütü ve yumurtaya karşı olduğu, soya ve buğdayın ise takip ettiği bildirilmektedir (16).

2.2.1.3. Besin Alerjenleri

Besin, vücudun karşı karşıya olduğu en büyük antijenik yükü temsil eder. Besin içeriklerinin antijenik olabilmesi için GİS’ten geçebilecek kadar küçük, immünolojik cevap oluşturabilecek kadar büyük olması gereklidir. GİS ile alınan bir besine karşı duyarlılık gelişebilir, bu duyarlılığa neden olan besinler birinci sınıf ya da geleneksel alerjen olarak adlandırılır. Besinlerdeki ana alerjenler suda çözünen glikoproteinlerdir (13). Besin alerjenlerinin bilinen özgül bir biyokimyasal ya da immünohistokimyasal özelliği yoktur. Genelde ısı ve proteolize dirençli, suda çözünen albumin ya da tuzlu suda çözünen globulin grubuna ait proteinlerdir. Çözünbilir antijenler, partikül halindeki antijenlere göre daha iyi tolere edilirler. Kişinin duyarlanması için gerekli protein miktarı bilinmemekle beraber duyarlanmış kişide az miktarlarla bile alerjik reaksiyon başlayabilir.

Besin antijeni ile duyarlanma sadece besinin ağızdan alınması ile değil, solunum yoluyla ve ciltle temas sonrası da ortaya çıkabilir. Besinlerle çapraz reaksiyon veren bu alerjenlere ikinci sınıf alerjen denilir. Bunların çoğu ısıya dayanıksızdır ve izolasyonları güçtür. Huş ağacı poleni ile duyarlanmış kişilerde bulunan Bet v 1 antijeni (ag) ile benzer antijenik yapılar içeren elma (Mal d 1), kiraz, kayısı (Pru ar 1), sap kerevizi (Api g1), havuç (Dau c1), maydanoz, patates, fındık antijenleri arasında çapraz reaksiyon görülebilir (164, 165).

Yenidoğanın beslenmesine giren ilk yabancı protein, inek sütüdür. Genel olarak IgE aracılı olan ve IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında çocuklarda en sık gözlenen besin alerjisidir (166).

-İnek sütü proteinleri:

İnek sütünde insanlarda antikor yapımına neden olabilecek en az 20 protein bileşeni bulunur (167). Bunlardan bazıları major, bazıları minör alerjen olarak tanımlanır. Süt proteini fraksiyonları, kazein ve whey proteini olarak sınıflandırılır. Kazeinler süte sütsü görünüm veren miçel komplekslerde bulunur. İnek sütündeki proteinlerin %80'i kazein, bununda %70'i alfa S1 ve Beta kazeindir. Proteinlerin sindirilebilirlik ile alerjen özellikleri arasında açık bir ilişki yoktur. Kazein fraksiyonu yağsız süttten pH 4,6'da çöktürülebilir. Dört ana kazein proteininden oluşmuştur. Bunlar α_1 , α_2 , β , ve κ proteinleridir. Whey proteini ise β -laktoglobulin, α -laktalbumin, bovine immünoglobulin, sığır serum albumini ve küçük miktarlarda çeşitli proteinler (laktoferin, transferin, lipaz, esteraz) içerir.

Süt alerjenleri kaynatma, pastörizasyon ve evaporasyon işlemlerinden sonra da biyolojik aktivitelerini korurlar (168). Ancak İSA olan bazı hastaların ileri derecede pişirilmiş inek sütü içeren besinler tüketebildikleri bilinmektedir. Bu durumun yüksek ısıda pişirmeye bağlı olarak özellikle β -laktoglobulin gibi ısıya duyarlı proteinlerin denatürasyonu ile epitop yapısının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (169). Benzer şekilde yoğurtta sütün mayalanmış hali olması nedeni ile whey proteine alerjik süt çocukları yoğurdu tolere edebilmektedir (170).

İSA olan bir grup çocukta değişik tip kazeinler arasında IgE aracılı çapraz reaksiyon konusunda yapılan çalışmalarda, %90'ının α_2 -kazeine karşı, %55'inin α_1 -kazeine karşı, sadece %15'inin β -kazeine karşı serum IgE'ye sahip olduğu bulunmuştur (171).

İmmünooblottik teknikler; inek, keçi ve koyun sütü proteinleri arasında, yapısal benzerlik nedeniyle çapraz bir reaksiyonun varlığını göstermiştir. İnek sütüne alerjik çocukların en az %90'ının keçi sütüne de tepki verdiği saptanmıştır (172). Kısırak ve inek sütü kazein dizilimleri arasında %22-66 arasında değişen

benzerlik vardır. İnek sütüne alerjisi olan bireylerin kısırak sütünü tolere edebilmelerinin mümkün olduğu ileri sürülmektedir (173).

-Yumurta proteinleri:

Yumurta, çocukluk çağı beslenmesinde ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeni ile önemli bir protein kaynağıdır. Tavuk yumurtası ortalama 6,1 gr protein içerir. Yapılan immün elektroforez çalışmaları sonucunda 24 farklı glikoproteinden oluştuğu bulunmuştur (174). Yumurta beyazındaki major antijenik proteinler, %11 oranında ovomukoid (Gald 1), %55 oranında ovalbumin (Gald 2), %12 oranında ovotransferrin (Gald 3) ya da diğer adı ile konalbümin, %3 oranında lizozim (Gald 4) ve %4 oranında ovomusindir (175).

Ovomukoid 186 aminoasitten oluşan üç farklı ardışık alanı ve 6 tane lineer sıralanmış IgE bağlama bölgesi olan tersiyer yapıda bir proteindir. Yumurta ile ilişkili reaksiyonlardan en fazla sorumlu olan ovomukoiddir, ısıya ve proteinazlar ile yıkıma dayanıklıdır. Isıya ve proteinazlara dayanıklı olması, güçlü disülfid bağları içermesi, lineer epitoplara varlığı ovomukoidin alerjenik gücünü arttıran özellikleridir. Persistan yumurta alerjisi olan çocuklarda alerjisi geçmiş olanlara göre ovomukoid spesifik serum IgE düzeyleri daha yüksektir. Ayrıca yoğun ısıtılmış yumurta proteinini tolere eden kişilerde ovomukoide karşı daha düşük spesifik IgE değerleri saptanmıştır. Ovomukoid antikorlarının serumda ölçümü yumurta alerjisini öngörmede rutin olarak kullanılmasa da yapılan bir çalışmada 11 kU/L üzerindeki değerin yoğun ısıtılmış yumurta proteine karşı reaktiviteyi yüksek oranda desteklediği, 1 kU/L altındaki değerlerin ise yoğun ısıtılmış yumurta proteinine karşı toleransı desteklediği belirtilmiştir (176).

Yumurta sarısı ultrasantrifüj ile çöktürüldüğünde, üstte kalan kısımda LDL ve minör antijen olan lipovitellin (livetin, tavuk serum albumini, Gald5) ve fosvitin bulunur, geri kalan kısmı yağdır. Yumurta sarısının majör alerjen proteini lipovitellin (GALD 5)'dir. Yumurta alerjisi olanların çok az bir kısmında tavuk etine karşı da alerji olabilir. Gald 5 proteini bu çapraz reaksiyondan sorumludur. Yumurta alerjenleri ile hindi, ördek, kaz ve martı yumurta proteinleri arasında çapraz reaksiyon görülebilmektedir (177).

2.2.1.4. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması

GİS insan vücudunda en geniş yüzey alanına sahiptir ve tek sıralı silindirik epitel hücreleri ile döşenmiştir. Ana fonksiyonu sindirilmiş besinlerin emilerek, hücre büyümesi ve enerji için kullanımını sağlamaktır. Ancak bunun için intestinal immün sistemin zararlı ve zararsız proteinleri ayırt edebilmesi gerekmektedir. Alınan besinlerdeki antijenik yapılar GİS'te hem fizyolojik, hem de mekanik engellerle temizlenmeye çalışılır. Fizyolojik engeller; sindirilmiş antijenlerin gastrik asit, pepsinler, pankreatik enzimler, intestinal enzimler ve intestinal epitel hücre lizozom aktivitesi ile sindirimi ve intestinal mukus (glikokaliks), intestinal mikrovillus membran yapısı, sıkı bağlantılar ve intestinal peristaltizm yoluyla geçişin bloke edilmesi sonucu oluşmaktadır. İmmunolojik bariyer ise sindirilmiş antijenlerin geçişinin önlenmesi, bağırsak lümeninde bulunan antijen spesifik sekretuar IgA, serumda bulunan antijen spesifik IgA ve IgG, intestinal makrofajlar, alternatif kompleman yolları ile retiküloendotelyal sistem tarafından gerçekleşir (178).

Yenidoğanlarda mukozal immün sistem besinsel proteinlere ve zararsız bakterilere karşı tolerans oluştururken, aynı zamanda enterik patojenleri tanıyarak cevap oluşturmalıdır. Bu görev vücuttaki en büyük lenfoid organ olan *Gut Associated Lymfoid Tissue* tarafından üstlenilmiştir (158).

Yenidoğan döneminde; bağırsak epitelyal hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar tam işlev göremezler, erişkinlere göre bağırsak geçirgenliği daha fazladır. Bunun da anne sütü ile geçen antikörlerin ve trofik faktörlerin bebeğin mukozal savunma sisteminin gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Haftalar içinde bu bağlantılar sıkılaşıyor geçirgenlik azalır. Yenidoğanlarda ayrıca mukusun yapısının farklı olması, miktarının az olması, düşük gastrik asidite, düşük pankreatik enzim salınımı, bağırsak motilitesinin yavaş olması da bağırsak geçirgenliğini etkiler. Bağırsak bağışıklık sisteminde rol alan peyer plakları ve bunların çevresini saran M hücreleri, intraepitelyal lenfositler, lamina propriada bulunan lenfositler, eozinofiller, granülositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, IgA ve IgM sentezleyen plazma hücreleri de anne karnında gelişmeye başlayarak zamanla olgunlaşırlar (164).

Bağırsak epitel hücrelerinin apikal bölgelerinde özellikle peptidlerin, proteinlerin ve makromoleküler maddelerin paraselüler yoldan serbest difüzyonunu önleyen sıkı bağlantılar vardır. Lümendeki proteinlerin %1'inden azı bağırsak mukozasına geçebilir. Bunların %90'ı endolizozomal sistem ile hidrolize olur. Bağırsak epitelinde, endolizozomlarda tam yıkım gerçekleşemez, %40'ı immünreaktif bir peptid olarak kalır. Bağırsak epitel hücreleri profesyonel olmayan antijen sunan hücreler olarak kabul edilirler ve MHC (major histokompatibilite kompleksi) Sınıf 2 molekülleri ile bu peptidleri CD4+T hücrelere sunabilirler. Fizyolojik koşullarda bağırsak epitel hücreleri üzerindeki MHC Sınıf 2 molekülünün ekspresyonu düşüktür, ancak IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığında antijen sunum kapasitesi artar. Ayrıca bu peptitlerden az bir kısmı da, enterosit bazal membranındaki gözeneklerden, MHC Sınıf 2 peptid bileşiminden zengin ekzozomlar şeklinde salınarak lokal immün sistemin uyarılmasına neden olurlar (164, 179, 180). Bağırsak mukozasına geçen proteinlerin az bir kısmı transellüler yol ile enterositin serozal kısmına taşınır. Ayrıca dendritik hücrelerin, epitelyal hücrelerin sıkı bağlantıları arasından uzanarak epitelyal bütünlüğü bozmadan lümen içeriğini yakaladığı saptanmıştır ancak bu geçiş daha çok lümenal bakterilerin taşınmasında etkilidir, besinsel antijenik yapıların taşınmasındaki rolü ise kesin değildir (164,179).

Normalde, bağırsak mukozasındaki antijen sunan hücrelerde (dendritik hücreler), T hücre üzerindeki CD28 gibi reseptörlerle etkileşen CD80 ve CD86 gibi moleküller, diğer antijen sunan hücrelere göre daha düşük oranda bulunur. Böylece öncü T hücrelerine antijen sunumu azaltılarak, GİS'te antijene düşük yanıt sağlanır (164).

Mukozal immün sistemin besinlerle alınan ve normal florada bulunan çok sayıdaki antijene karşı yanıtızsız kalmasına oral tolerans denir. Bu yanıtızsızlık oral yolla alınan antijenin yok edilmesi ya da hücresel baskılanma ile oluşur. Tolerans gelişiminde etkili mekanizmalar gastrik asidite, mukus, epitelyal bütünlük gibi faktörler ve bağırsakta bulunan bağırsak epitel hücresi, dendritik hücreler ve T regülatör hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan TGF- β , IL-10 ve IL-4 toleransta önemli sitokinlerdir. Ayrıca alınan antijenin özellikleri, dozu, antijenle maruziyet sıklığı toleransı etkileyen diğer faktörlerdir. Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin

delesyonuna, düşük doz antijen ise süpresör etkiye sahip düzenleyici T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar. Ortamda TGF- β bulunduğu takdirde epitelin bariyer etkinliği güçlenmektedir (164,181). Bu mekanizmaların işleyişinde bozulma ya da yeterince olgunlaşmaması ve genetik faktörler varlığında besin proteinlerine duyarlanma ve besin alerjisi riski artar. İmmün yanıt; dendritik hücrenin tipi, üzerinde taşıdığı molekül ve sitoplazmasında bulunan sitokinler ile düzenlenir. Örneğin plazmositik lenfoid dendritik hücre Th2 yanıtını, myeloid dendritik hücre Th1 yanıtını uyarır. CD80/CD28 etkileşimi Th1 yanıtını, CD86/CD28 etkileşimi Th2 yanıtını oluşturur. Öncü T hücreleri olan düzenleyici T hücreleri, Th1/ Th2 dengesinde önemlidir (164,165).

2.2.1.5. Etyopatogeneze Göre Besin Alerjisinin Sınıflandırılması

Besin Alerjileri IgE aracılı, IgE aracılı olmayan (T hücre aracılı) ve hem IgE hem de IgE aracılı olmayan (karma) besin alerjisi şeklinde gelişebilir (57,148). Besin alerjilerinin çoğu IgE aracılıdır. Ani gelişen bulguların hepsi (akut ürtiker, anafilaksi gibi) IgE bağımlı alerjidir. Besine özgü gelişen IgE sıklıkla klinik reaksiyon olmadan vardır, yani kişi duyarlıdır. Klinik yanıtı etkileyen faktörler halen net değildir (164,165)

IgE aracılı olmayan besin alerjisinde immünolojik mekanizmalar halen net olarak açıklanmış değildir. IgE aracılı olmayan besin alerjisinde, besin proteinleri ile akciğer ve deride Th2 aktivasyonu, bağırsakta Th1 ve Th2 yanıtı vardır. Mast hücre ve eozinofillerin aktivasyonu önemlidir. Doku mast hücre degranulasyonu doku içinde olduğundan sistemik reaksiyonlar görülmeyebilir, lokal olarak IgE aracılı mukoza yanıtı oluşur. Mast hücrelerinden salınan ve Th2'nin major sitokinlerinden olan IL-5, eozinofil ve birçok sitokinin göçüne neden olur (164,165).

Eozinofilik özofajit, FPIES (Food protein induced enterocolitis syndrome) ve AD gibi alerjik hastalıklarda alerjik reaksiyon tipi her zaman ayrılamayabilir ve karma tip besin alerjileri başlığı altında incelenir. Karma ve IgE aracılı olmayan tip besin alerjilerinde IgE düzeyi artabilir ancak yokluğu tanıyı ekarte ettirmez.

2.2.1.5. Sistemlere Göre Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Bulgular

Besin alerjisi, sağlıklı kişiler tarafından tolere edilen dozlarda alerjen alımından sonra oluşan ve objektif olarak gözlenip tekrarlayabilen bulgulardır. Oral tolerans gelişiminde ortaya çıkan bir yetersizlik, besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. Besin alerjisi IgE molekülü aracılığıyla oluşuyorsa atopik besin alerjisi olarak tanımlanır. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde gözlenen bulgular genelde cilt ve GİS'te lokalize subakut ya da kronik bulgulardır.

2.2.1.5.1. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Besin alerjenleri ile ilk karşılaşılan yer GİS olması nedeniyle besinlere bağlı istenmeyen reaksiyonların en sık olduğu yer GİS'tir. IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ya da karma mekanizmalarla bu reaksiyonlar oluşabilir.

i. Akut Gastrointestinal Aşırı duyarlılık

IgE aracılı gelişen akut gastrointestinal aşırı duyarlılık, sorumlu besinlerin tüketilmesinden dakikalar sonra ya da ilk iki saat içinde ortaya çıkmaktadır. Deri ve akciğer bulgularının da eşlik edebileceği gibi bulgular bulantı, kusma, karın ağrısı, kolik ve/veya ishal olarak kendini göstermektedir (23). Besin alerjisi olan AD'li çocuklarda tekrarlayan besin alımının GİS'teki mast hücrelerinde kısmi desensitizasyona neden olarak iştah kaybı, kilo alımında azalma ve aralıklı karın ağrısı gibi subklinik reaksiyonları oluşturduğu düşünülmektedir (182).

ii. Oral Alerji Sendromu

IgE aracılı gelişen GİS bulgusudur. Oral alerji sendromu ya da polen-besin alerji sendromu bir kontakt alerji formudur (183). Bulgular polen alerjisi ile benzerlik gösteren meyve ve sebze antijenlerinin alımından sonra ortaya çıkmakta ve kısa sürede kaybolmaktadır (184). Çoğunlukla orofarinkste lokal IgE aracılı mast hücre aktivasyonuna bağlı olarak kısa sürede dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı, yanma ve anjiyoödem sebep olmakla birlikte nadiren kulak kaşıntısı, boğaz ağrısı ve boğazda şişlik görülebilmektedir (184). Bu yiyecekler pişmiş olarak

tüketildiğinde bulguların daha az sıklıkta olduğu gözlenmiştir.

iii. Besin Proteinine Bağlı Proktokolit

Erken süt çocukluğu döneminde dışkı içinde görülen noktasal ya da çizgisel şekilde hafif rektal kanamanın en sık görülen nedenlerindendir. Bulgular genelde hayatın ilk 6 ayı içerisinde, özellikle ilk 2-8 hafta içerisinde çıkmaktadır (185). Bağırsak hareketlerinin hafif artmasına bağlı huzursuzluk, yumuşak ve gevşek dışkılama, dışkıda mukus ve kan saptanabilir. Ancak genellikle büyüme geriliği ve kilo alımında sorun olmaz. Gayta incelemesinde gaytada gizli kan pozitifliği ve polimorfonükleer lökositler gözlenebilir. Besin proteinine bağlı proktokolitli hastaların çoğunda neden İSA olsa da daha az sıklıkta soya, yumurta, buğday, susam, balık, fıstık gibi diğer alerjik besinler de olabilmektedir. Bu hastaların büyük bölümü anne sütü ile beslenmektedir (186). Sıklıkla selim bir tablo olup tanısı klinik ile konulur. Anne sütü alan bebeklerde annenin eliminasyon diyeti yapması, formül süt ile beslenen çocuklarda hidrolize formül süt başlanması ile bulgular genellikle 3 gün içerisinde kaybolur (187). Ancak 2 hafta geçmesine rağmen bulgular devam ediyorsa annenin diyetinden soya ve yumurta da çıkartılmalıdır. Formül süt ile beslenen çocuklarda hidrolize formül süte rağmen %5-10'unda bulgular devam etmesi nedeni ile aminoasit bazlı formül süte geçiş yapılır (188). Deri prick test, spesifik IgE gibi testlerin negatif olması beklenir. Eliminasyona cevap vermeyen süt çocuklarında sigmoidoskopi-kolonoskopi yapılmalıdır (189). Yapıldığında hafif kolit, yamalı eritem ve vaskülaritede azalma saptanabilir (185). Lamina propria ve muskularis mukoza tabakasında eozinofil hakimiyeti gözlenir (190). Annenin diyetine tetikleyici ajan girmesi nedeni ile bulgular tekrarlayıcı olabilir. İnek sütü ile yeniden tanıştırma yaklaşık 1 yaşında yapılır ve genellikle başarılı olur (185). Altıncı ayda %50, dokuzuncu ayda %95 tolerans gelişir (186). Yeniden tanıştırma IgE aracılı olmadığı için evde yapılabilir. Besin tüketiminden 3 gün sonra bulgular tekrar edebilir. Bu durumda alerjenin diyete eklenmesi 6 ay sonra tekrar denenmelidir.

iv. Besin Proteinlerinin Uyardığı Enterokolit (FPIES)

Genellikle süt çocukluğu döneminde görülen IgE bağımsız besin alerjisi tiplerindendir. Beslenmeye inek sütü ya da soya eklendikten 1-4 hafta sonra klinik

bulgular gelişmeye başlar. En sık tetikleyici besinler inek sütü ve soya bazlı formül sütlerdir. Nadiren katı besinler ile de (yumurta, balık) gelişebilir (64).

Klinik iki farklı şekilde gözlenebilir. Akut formu alerjen tüketiminden yaklaşık 2-4 saat sonra ciddi kusma, ishal, dehidratasyon ve letarjinin geliştiği şok tablosudur. Akut formu sepsis ile karışabilir (148, 191). Akut formda sola kaymanın eşlik ettiği belirgin lökositoz görülür. Kronik formunda ise bulgular daha az belirgin olup regürjitasyon, ishal, kilo kaybı ve büyüme gelişme geriliği mevcuttur. Tanıda hikaye çok önemlidir. Akut formda sepsis dışlandıktan sonra tanıda altın standart eliminasyona alınan cevaptır. Bazen provokasyon testi gerekebilir (192). Spesifik bir laboratuvar ve ya radyolojik bulgusu yoktur. Deri prick test ve spesifik IgE pozitifliği gözlenmez. Endoskopi ve biyopsi her zaman rutin gerekmemekle birlikte alışılmadık klinik, eliminasyon ya da aminoasit bazlı formül sütlere cevap alınmadığı durumlarda ya da IgE bağlı GİS alerjisini dışlamak için yapılabilir. İnek sütü proteinleri haricinde soya, balık, pirinç, patates gibi besinlerin proteinlerine karşı da gelişebilir (193).

İnek sütü proteini ilişkili enterokolit 2-3 yıllık eliminasyon diyetinin ardından iyileşir, ancak katı besinlere bağlı olanlarda düzelleme uzun zaman gerektirebilir. Diyet açılmadan önce provokasyon yapılması gereklidir (194).

v. Eozinofilik Özofajit

Eozinofiller tarafından özofagusun infiltre edildiği, kronik/immün antijen bağımlı özofagus disfonksiyonu olarak tanımlanır (195). Bu hastalarda atopik hastalıklara yatkınlık yüksektir. Çocuk ve adolesanlarda genellikle karma besin alerjisi mekanizmasıyla oluşur. Bu hastaların %30-50'sinde astım, %20'sinde AD, %50-75'inde AR, %10-20'sinde besinin tetiklediği akut ürtiker, anafilaksi gelişebilir (196). Hastalığın, alerjenlerin tetiklediği enflamasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Çocuklarda klinik en sık gastroözofageal reflü hastalığına benzerdir ancak klasik tedavilere yanıt vermez. Diğer eşlik eden bulgular beslenme bozukluğu, karın ağrısı, kusma, regürjitasyon, ishal, kilo kaybı ya da izole büyüme geriliği olabilir.

Tanı klinik, endoskopik görünüm ve histolojik bulgulara göre koyulur.

Endoskopi nadiren özofageal striktürlerle birlikte olan yamalı kırmızı ya da beyaz bölgelere kadar değişebilen özellikler gösterebilir, özofagus trakeiform bir görüntüye bürünebilir. Biyopside özofageal duvarın eozinofillerle (her büyük büyütme alanında 15-20'nin üzerinde) yoğun infiltrate olduğu saptanır. Bu özofajit özofageal darlıkla komplike olabilmektedir (197). Tetikleyici alerjenin bulunabilmesi için spesifik IgE ve deri prick test yapılmalıdır. IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda atopi yama testi (APT) de tanı testlerine dahil edilmelidir.

Tedavide tetikleyici ajanın eliminasyonu ve/veya elemental formüllerin kullanılmasıyla çocukların %30-70'inde bulguların gerilemesine rağmen eğer neden olan alerjen bulunamadıysa ya da enflamasyon uzun süredir varsa topikal ya da sistemik steroid kullanılması gerekmektedir (198).

2.2.1.5.2. Cilt Tutulumu

Besin alerjisine bağlı görülen en sık bulgular bu gruptadır. IgE aracılı, hücreli aracılı ya da karma reaksiyonlar sorumlu olabilir.

i. Akut Ürtiker: Besin alerjilerinin %20'si akut ürtiker olarak bulgu verir (199). Besin alerjilerinde en sık görülen deri bulgusudur, besinin hızlı emilimine bağlı olarak dakikalar içinde görülebilir (200).

ii. Anjiödem: Çoğunlukla ürtiker ile birlikte görülür ve tipik olarak kaşıntısızdır. Alt hava yollarının tutulumu hayatı tehdit edici reaksiyonlara yol açabilir. Anjiödem ve akut ürtiker anafilaksinin önemli bulgularındandır (200).

iii. AD: AD besin alerjisi birlikteliği orta-ağır egzamalı bebeklerde sık görülür. Aşırı kaşıntılı ve kronik tekrarlayan seyir ile karakterizedir (200).AD hem IgE bağımlı hem IgE bağımsız oluşabilir. IgE bağımlı reaksiyonlarda bulgular birkaç dakika ile saat arasında gelişir. Fakat IgE bağımsız besin alerjilerinde bulguların belirginleşmesi saatler ve günleri alabilmektedir. Eğer besin sürekli alınırsa bulgular kronik hal almış olur. Çocuk ve genç çocuklarda ağır AD'de en sık etken tavuk yumurtası ve inek sütüne bağlı gelişmektedir (201).

iv. Kontakt Dermatit: Besinlere ya da içindeki kimyasal maddelere bağlı olarak hücreli aracılı reaksiyon ile gelişen egzama bulgusudur. Kaşıntı, kızarıklık,

ciltte sulanma ve ödem şeklinde bulgu verebilir (202).

v. Kontakt Ürtiker: IgE bağımlı ya da IgE bağımsız reaksiyon ile meydana gelebilir (148).

2.2.1.5.3. Solunum Sistemi Tutulumu

Sıklıkla sistemik alerjik reaksiyonlar esnasında görülen IgE aracılı meydana gelen bulgulardır ve şiddetli anafilaksinin ciddi bir göstergesidir. Bazen sistemik tutulumla eşlik etmeden rinit ya da bronkospazm şeklinde de bulgu verebilir (203).

a. Heiner Sendromu: Süt çocukları ve büyük çocuklarda görülen nadir bir hastalıktır. Tekrarlayan pulmoner infiltrasyon, üst solunum yolu bulguları, hemosiderozis, GİS bulguları, büyüme gelişme geriliği ile karakterizedir. IgE bağımsız reaksiyondur. Periferik kanda eozinofili, demir eksikliği anemisi sık görülür. Bazı vakalarda immünoglobulin ve C3 eksikliği gözlenebilir (39). Süt eliminasyonu sonrası bulgular günler içinde, pulmoner infiltrasyon bulguları haftalar içinde düzelme gösterir. Nadiren domuz ve yumurtaya bağlıda oluşabilir (80). Süt spesifik IgE'ye ait bir kanıt bulunamamıştır. Hastalığın patogenezi halen açıklanamamıştır.

2.2.1.5.4. Sistemik Tutulum (Anafilaksi)

Anafilaksi hızlı başlayan ve ölüme yol açabilecek ciddi bir alerji ya da aşırı duyarlılık reaksiyonudur (204). Mast hücreleri ve/veya bazofillerden ani, yoğun mediyatör salınımı sonucu deri, GİS, solunum sistemi ve bazen kardiyovasküler sistemin tutulumu sonucu oluşur. Bulgular besin alındıktan hemen sonra başlar, bazen bifazik olabilir. Ağır reaksiyonlarda deri bulguları görülmeyebilir. Besine bağlı egzersizin oluşturduğu anafilaksi ise nadir bir sendromdur. Oluşması için hem alerjen olan besinin yenilmesi hem de egzersiz gereklidir (204).

Anafilaksi Kriterleri:

Üç kriterden herhangi birinin varlığında anafilaksi muhtemeldir (205).

1. Deri ya da mukozal (yaygın ürtiker, kaşıntı ya da kızarıklık, şişmiş dudaklar/dil/uvula) akut başlangıçlı bulgular ile birlikte aşağıdakilerden en az bir tanesi:

a. Solunumsal tehlike (dispne, bronkospazm, stridor, düşük zirve akım hızı, hipoksemi)

b. Kan basıncı düşmesi ya da uç organ disfonksiyonu ile ilişkili bulgular (örn: hipotoni, senkop, inkontinans)

2. Hasta için muhtemel alerjen maruziyetinden sonra hızla ortaya çıkan (dakikalar-bir kaç saat) aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası:

a. Deri ya da mukozal tutulum (örn: yaygın ürtiker, kaşıntı ya da kızarıklık, şişmiş dudaklar/dil/uvula)

b. Solunumsal tehlike (örn: dispne, bronkospazm, stridor, düşük zirve akım hızı, hipoksemi)

c. Kan basıncı düşüklüğü ya da uç organ disfonksiyonu ile ilişkili bulgular (örn: hipotoni, senkop, inkontinans)

d. Persistan gastrointestinal bulgular (örn: kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)

3. Hasta için bilinen alerjen maruziyetinden sonra kan basıncının düşmesi (dakikalar-birkaç saat):

a. Bebekler ve çocuklar: Düşük sistolik KB (yaşa göre) ya da sistolik KB'de $> \%30$ düşüş

b. Erişkinler: Sistolik KB <90 mm Hg ya da hastanın bazaline göre $> \%30$ düşüş

2.2.1.6. Besin Alerjilerinin Tanısı

2.2.1.6.1. Öykü ve fizik muayene

Besin alerjilerinde tanı, öykü ve fizik muayene ile başlar. Hastalar anne sütü alırken anne sütünün yerine formül süt verildiğinde ya da 6-12. aylarda tamamlayıcı besin başladığı dönemlerde bulgular oluşabilir. Eğer hastalar belli bir alerjene karşı reaksiyon bildiriyorlarsa, tam bir öykü tanımı birçok yönden aydınlığa kavuşturabilir. Öyküde önemli noktalar:

- Başlangıç yaşı
- Bulguların özellikleri
- Bulguların ortaya çıkma sıklığı
- Yemek ve bulguların başlangıcı arasındaki süre
- Reaksiyonların tekrarlanabilirliği
- Son reaksiyondan bu yana geçen zaman
- Dış etkenlerin reaksiyonların tekrarındaki etkisi (hormonal değişiklikler, duygusal stres ya da egzersiz gibi)
- Büyüme kayıtları
- Geçmiş beslenmesi ile ilgili detaylar (anne sütü alma süresi, formül süt türü, ek besin ile karşılaşma zamanı)
- Diğer diyetlerin etkisi (soya, tedavi için kullanılan formül sütler, anne sütü alırken annenin diyeti) (57). Bulgular besin tüketiminden bir iki dakika ile birkaç saat sonrasında tekrarlıyorsa alerjeni bulmak kolaydır, ancak kronik maruziyetle oluşan lezyonlarda öykü yetersiz kalabilir. Anamnez besin alerjisi olasılığını dışlamıyorsa, tanı amaçlı hastaya ilk uygulanması gereken diyetten şüpheli besinin uzaklaştırılması ve takiben tekrar diyetine eklenmesidir. Eğer uzak durduğu süre ile bulgusuz süre çakışmıyorsa, tekrar verildiğinde bulgular oluşuyorsa alerjeni saptamada yararlı olur.

Tablo 1. Alerjik hastalık bulguları

Hedef organ	Bulgu
Cilt	Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, morbiliform döküntü, anjioödem, egzamatöz döküntü
Üst solunum yolu	Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık, öksürük, alerjik selam
Alt solunum yolu	Öksürük, hışıltı
Üst GİS	Dil, damak, dudakta şişlik, kaşıntı
Alt GİS	Bulantı, kusma, ishal, reflü, karın ağrısı
Kardiyovasküler sistem	Taşikardi, hipotansiyon
Göz	Kaşıntı, kızarıklık, sulanma, dane Morgan çizgileri

Katkı Pediatri Dergisi Allerji-II 2012'den alınmıştır.

İzole yenen besin sonrasında gelişen anafilaksi yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Hastalara ayrıntılı sistemik muayene yapılmalıdır. Mevcut olan bulguların değerlendirilmesi tanıda oldukça yol gösterici olup, alerjik reaksiyonun mekanizması hakkında bilgi verebilir (57).

2.2.1.6.2. Eliminasyon diyeti

Besin reaksiyonlarının tanısında şüphelenilen besinin diyetten çıkarılması ile bulguların gözlemlenmesine dayalı bir yöntemdir. Özellikle IgE bağımsız besin alerjilerinde oldukça yol göstericidir. Bu yöntemin başarısı sorumlu besinin diyetten tamamen çıkarılabilmesine, diyetle uyum sağlanmasına, diyet süresince benzer bulguları oluşturacak diğer faktörlerin tetiklemediği varsayımına bağlıdır. Eliminasyon süresi ortalama 1-2 hafta yapılması gerekmektedir. Amaç alerjiyi tetikleyen besinden uzak durmaktır. Bunun sağlanabilmesi için hasta eğitimi çok önemlidir. Bazı durumlar da tanı koyma güçleşirse diyet süresi uzatılabilir, yapılan

diğer tanı testlerine yanıt değerlendirilebilir ya da biyopsi alınması gerekebilir. Bulgulara neden olma ihtimali ile çapraz reaksiyon yapabilecek besinlerde diyetten çıkartılmalıdır. Uzun süreli ve fazla miktarda besin içeren eliminasyon diyetlerinin malnutrisyona sebep olabileceği unutulmamalıdır. Kesin tanı eliminasyon ile bulguların gerilemesi ve tekrar provokasyon yapıldığında bulguların yeniden belirmesi ile koyulur (57).

2.2.1.6.3. Deri prick testi

Klinik hikayesi olan, IgE bağımlı besin alerjilerinin tanısında kullanılan bir testtir. Besine karşı duyarlılığı taramak için sıklıkla başvuru alan kullanışlı bir yöntemdir. Bununla birlikte deri prick testi tek başına besin alerjisi için tanı koydurucu değildir. Çünkü pozitif belirleyici özelliği %50 negatif belirleyici özelliği %95 ile %100 oranında bulunmuştur (57). Deri prick testinin uygulanışı ve sonuçlarının değerlendirilmesi konusunda uluslararası bir standardın olmamasına rağmen besin alerjisi tanısında kullanılan bir yöntemdir (57). Testin pozitifliği 3 milimetreden geniş kabarıklık oluşmasıdır (206). Pozitif deri prick testi kutanöz mast hücre yüzeyine bağlı spesifik IgE ile ilişkilidir. Kabarıklık çapı ne kadar büyükse klinikten sorumlu olan alerjenin o olma olasılığı o kadar yüksektir. Oral alerji sendromunun tanısında ticari besin alerjen ekstraktlarının stabil olmaması nedeniyle taze meyve ve sebzelerin kullanılması daha doğru sonuçlar vermektedir (prick to prick) (148). Güvenli bir test yöntemi olmakla birlikte hayati tehlike yaratabilecek, anafilaktik reaksiyon gelişme riski nedeni ile gerekli medikal destek ve ekipmanın bulunduğu anafilaksi yönetimini yapabilecek bir hekim eşliğinde yapılmalıdır. Test öncesi antihistaminik ilaç kullanımı bırakılmalıdır.

2.2.1.6.4. Serumda alerjene spesifik IgE ölçümü

Spesifik IgE düzeyi alerjik duyarlılığı gösterir, alerjinin olması gerekmez. Birçok çalışmada spesifik IgE düzeyi ne kadar yüksek ise o besinin tüketiminde alerjik reaksiyona yol açma ihtimalinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir(57). IgE değerinde gözlenen düşme tolerans gelişimini göstergesi olabilir (207). Provokasyon testinde reaksiyon gözlenen hastalarda spesifik IgE'nin %10-33 oranında<0.35 kU/L çıkma olasılığı mevcuttur. Besin alerjisi kuvvetle düşünülen fakat negatif spesifik IgE değerleri saptanabilen olgularda, besine karşı alerjik

olmadığını ve besini tüketebileceğini belirtmeden önce ileri araştırma gereklidir (besin yükleme testi gibi). Besin spesifik IgE ölçümü özellikle ağır AD, dermografizm varlığı, antihistaminik tedavinin kesilemediği durumlar da kullanışlıdır.

2.2.1.6.5. Atopi yama testi (APT)

Atopi yama testleri, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır. Cilt alerjen ile uzun süre temas ettikten 48-72 saat sonra değerlendirilerek kaydedilir. Yama testleri kontakt alerjen duyarlılığının tanısında altın standarttır. Hem IgE bağımlı hem IgE bağımsız besin alerjisi tanısı için uygulanabilir. APT duyarlılığı solusyon yerine taze besin ile yapıldığında daha anlamlı olur. Test öncesi topikal, sistemik steroid tedavisi, antiinflamatuvar ilaç kullanımı yalancı negatifliğe neden olabilir. Çocuklarda AD tanısında kullanılabilirliğini denetleyen çalışmalar mevcuttur (208, 209). APT besin provokasyonunu azaltacak kadar anlamlı değildir ancak deri prick test ve IgE değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmada kullanılabilir (210, 211). Yöntemin uygulanma ve değerlendirme şekli yeteri kadar standardize edilememesi ve basit irritasyon reaksiyonlarının ayırt edilmesinin zorluğu nedeni ile pratik kullanıma çok girmemektedir (23, 212).

2.2.1.6.6. Besin yükleme (Provokasyon) testi

Besin alerjilerinin tanısında çift kör, plasebo kontrollü, besin yükleme testi (Double-blind, placebo-controlled food challenge) (DBPCFC) altın standart olarak kabul edilmektedir (57). Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testini uygulamak, pratikte çok zorluklar içerdiğinden bebeklere açık besin yükleme testi tercih edilen yöntemdir (213). Besin yükleme testi hastanede acil koşullar altında yapılmalıdır. Oluşacak reaksiyonlar için gerekli medikal destek ve ekipmanın bulunduğu anafilaksi yönetimini yapabilecek bir hekim eşliğinde yapılmalıdır. Şüpheli besinler besin yükleme testinden 2-8 hafta öncesinde (alerjik reaksiyonun tipine göre süre değişebilir) diyetten çıkarılmalıdır (212). Besin yükleme testi öncesi eliminasyon diyeti ile hastanın bulgularının tamamına yakınının düzelmiş olması gerekmektedir. Bulguları etkileyecek ilaçlar kesilmelidir. Alerjen besin düşük dozlardan başlanarak günlük ortalama tüketilecek doza kadar logaritmik

arttırılmalıdır. Gözlem süresinin uzunluğu şüpheli reaksiyonun tipine bağlı olup IgE aracılı reaksiyonlar için genellikle 2 saat, besin kaynaklı enterokolitler için 4-8 saat ve alerjik eozinofilik gastroenterit için 3-4 gün sürebilir. Bu testlerin sonunda objektif bulgular gözleniyor ve bu bulgular öykü ya da laboratuvar testleri ile de destekleniyor ise besin alerjisi tanısı konmaktadır. Testler sonucunda herhangi bir reaksiyon gözlenmiyorsa besin alerjisi tanısı dışlanmış olur (57). Besin yükleme testinin besin alerjisi tanısındaki yeri çok önemli olsa da uluslararası alanda kabul görmüş, standardize edilmiş belirli bir protokolü bulunmamaktadır (214). Beslenme sonrası egzersizle indüklenen reaksiyonlarda testler egzersizle devam ettirilmelidir (215).

Yapılan çalışmalarda besin alerjisinden şüphelenilen hastaların DBPCFC ile yalnızca üçte birinde gerçek alerji saptandığı gösterilmiştir (216). Aynı zamanda daha büyük çocuklarda hastadan ya da hekimden kaynaklanan yanılırları büyük ölçüde önlemektedir. Fakat DBPCFC negatif bulunursa açık besin yükleme ile mutlaka doğrulanmalıdır (57).

Çoğu IgE aracılı rahatsızlıkta; farklı besinler için denemeler, her 1-2 günde yapılabilir ancak IgE aracılı olmayan durumlarda, yeni besinlerle denemeler arasında en az 3-5 gün olmalıdır. Besine bağlı anafilaksi gibi hayati tehlike geçiren vakalarda besin yükleme, anamnez ve laboratuvar yöntemleri ile sorumlu antijenin bulunamadığı durumlarda ve alerjene tolerans gelişiminin değerlendirilmesi için yapılabilir (23, 183).

2.2.1.7. Besin Alerjilerinin Tedavisi

Besin alerjisinin tedavisi alerjiden kaçınmaktır. IgE bağımlı, IgE bağımsız ve karma tip hepsi için geçerli olan bulguların oluşmasını önleyen yöntem besinin çıkarılmasıdır. Alerjiden kaçınma randomize kontrollü çalışma ile kanıtlanmamış olmasına rağmen bulgulardan koruyan güvenli yöntemdir. Hastalara alerjiden kaçınmak için hazır besinler üzerindeki etiket okuma anlatılmalıdır. Gerekli durumlarda hidrolize ya da aminoasit bazlı formül sütler başlanmalıdır. Eliminasyon diyetinin büyümeye olan etkisi değerlendirildiğinde, eliminasyon diyetinin bu çocuklarda beslenme eksikliği riskini arttırdığı belirtilmektedir (217). Birden çok besin alerjisi olduğunda bu risk daha da artmaktadır. Bu nedenle

çocuklarda eliminasyon yapıldığında dengeli beslenme sağlanmalıdır.

Adrenalin kullanımı hayat kurtarıcı olduğundan otoenjektör temini ve kullanımı öğretilmelidir. Olası bir alerji durumunda hastaneye başvuru planları önceden yapılmalıdır (57). Oral kortikosteroidler kronik IgE bağımlı reaksiyonlarda (AD, astım) ve IgE aracılı olmayan gastroenteritte (alerjik eozinofilik özofajit, gastroenterit) kullanılmaktadır. Anti IgE tedavisinin ağır besin alerjilerinde kullanılabilmesine ait çalışmalar mevcut olsa da kullanımı tam netleşmemiştir (212, 218).

2.2.1.8. Besin Alerjilerinin Doğal Seyri

İyileşme süreci farklı besinlere ve kişilere bağlı olarak büyük bir değişiklik gösterse de çocukluk besin alerjileri genellikle zamanla kaybolur. Farklı besinlere karşı alerjileri olan çocuklar izlendiğinde inek sütü ve yumurta alerjisi geçme eğilimindeyken; fındık, fıstık alerjilerinin ileri yaşlarda da devam ettiği gözlenmiştir(219).

Spesifik IgE düzeyinin zamanla düşmesi klinik toleransın bir göstergesidir. Ancak bazı hastalarda sürekli yüksek spesifik IgE'ye rağmen besin toleransı geliştiği de bilinmektedir. Burada regülatör T hücreleri, IgG4 ve mukozal IgA'nın rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda daha sıkı eliminasyon diyeti yapmaktansa alerjen ile karşılaşmanın tolerans gelişimini hızlandıracağı düşünülmektedir (220, 221).

Küçük çocuklarda besin alerjisi varlığı atopik yatkınlığın işaretçisi olarak görülebilir. Pek çok çocukta besin alerjisi, AD, astım ve AR gibi diğer atopik durumlarla birlikte görülmektedir. Bu nedenle, besin alerjisi olan bireyler astım ve atopik hastalıkların gelişimi açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (31).

2.2.1.8.1. İnek sütü Alerjisi'nin doğal seyri

İSA olan çocukların büyük kısmında tolerans gelişir. IgE bağımsız olanlarda IgE bağımlı olanlara göre daha hızlı tolerans gelişir. Yapılan çalışmalarda IgE bağımlı İSA'da 3 yaşında yüksek oranda tolerans geliştiği söylene de geç çocukluk ve erişkinlik döneminde de devam ettiğini bildiren çalışmalar vardır. Bir kohort çalışmasında popülasyondaki İSA'lı hastaların ilk yıl içinde %56'sının, ikinci

yılda %77'sinin, üçüncü yılda %87'sinin, beşinci ve on yıl arasında %92'sinin ve on beşinci yılda %97'sinin alerjilerinin düzeldiği yayınlanmıştır (222).

Ailede atopik astım, rinit, egzama, cilt ve/veya gastrointestinal bulgularla birlikte erken dönemde solunum bulguların ağır olması persistan İSA için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Taze süt ile birlikte deri prick testte daha geniş kabarıklık çapı İSA süreğenliği ile anlamlı korelasyon gösterir (168).

İnek sütü spesifik IgE düzeyleri zamanla değişir ve bu da İSA süresiyle ilişkilidir (223). Yapılan bir çalışmada süreğen İSA'lı hastaların, hayatlarının ilk iki yılında tolerans geliştirenlere göre daha yüksek süt spesifik IgE seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada spesifik IgE düzeyi ile hastalık seyri arasında bağlantı saptanmış olup, IgE düzeyi 5 kU/l'nin altında olan çocuklar en iyi prognoza sahipken, 20 kU/l üzerinde olan çocukların prognozu daha kötü olarak takip edildiği bildirilmiştir (224). Özellikle de kazeine karşı spesifik IgE düzeyi, hastanın yaşından bağımsız olarak süreğen İSA ile ilişkilidir (224). Yapılan bir çalışmada farklı inek sütü proteinlerine karşı gelişen serum IgG ve IgA antikor düzeyleri ile klinik korelasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak serum IgE yüksekliğinin ve anti-alfa kazein IgG antikor yüksekliğinin İSA'ya karşı toleransın daha ileri yaşlarda gelişeceğinin bir göstergesi olarak bildirilmiştir (225). Düşük süt spesifik IgE düzeyleri toleransın erken başlaması ile ilişkilidir ve 12 ay içinde spesifik IgE konsantrasyonunda %99'luk bir azalmanın, inek sütü proteinine karşı %94'lük tolerans kazanma oranına karşılık geldiği ileri sürülmektedir (207).

2.2.1.8.2. Yumurta alerjisinin doğal seyri

Süt çocuklarının yaklaşık %0,5 ile %2,5'unda yumurta alerjisi görülmektedir (23, 226). Geçmiş çalışmalarda yumurta alerjisinin genellikle 3 yaşında gerilediği belirtilmekteyken, son çalışmalarda olguların %50'sinde bulguların 12 yaşına kadar sürebildiği ileri sürülmektedir (227). Yumurta alerjisi tanısı konulan hastalarda %70'e ulaşan oranda yoğun ısıtılmış yumurta proteine tolerans olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada 3-15 ay arası yumurta alerjisi tanılı çocukların %49,9'unda ortalama 72. ayda tolerans geliştiği saptanmıştır (228). Tolerans gelişiminde etkili bulunan faktörler; düşük spesifik IgE düzeyi, erken yaşta tanı koyulmuş olması, deri prick test endürasyonunun küçük olması,

bulguların hafif olması, ağırlıklı cilt bulgularının gözlenmesi ve pişmiş yumurtaya tolerans göstermesi olarak sıralanmaktadır (229, 230, 231).

2.2.2. Atopik Dermatit

AD; kronik, kaşıntılı, egzamatöz lezyonların olduğu relaps ve remisyonlar ile seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Atopinin ilk tezahür şekli olarak düşünülmektedir (232). Diğer bir deyişle alerjik yürüyüşün başlangıcıdır. AD tanılı hastada alerjik hastalık gelişme ihtimali normal popülasyona göre daha yüksektir. AD tanılı hastaların yaklaşık %80'inde ileride astım ya da AR gelişebileceği yapılan çalışmalar ile belirtilmektedir (233). AD tanılı hastalarda %10-20 besinin indüklediği ürtiker ya da anafilaksi (234) gözlenirken normal popülasyonda %1-3 oranında gözlenmektedir (235).

AD her yaşta görülebilmekle birlikte hastaların %85'inde 5 yaşından önce, %60'ında hayatın birinci yılında ve %45'inde ilk 6 ayda başlamaktadır (236).

2.2.2.1. AD Patogenezi

AD'nin etyopatogenezinde genetik zemin, çevresel faktörler, deri bariyer defektleri, kişisel/psikososyal etmenler (kaşıntı-kaşıma kısır döngüsü), enfeksiyöz ajanlar ve immünolojik bozukluğun karmaşık bir ilişkisi söz konusudur (237).

Epidermal bariyerdeki savunmanın ilk basamağını stratum korneum oluşturur. Stratum korneumun çevreden koruma ve su kaybının önlenmesi gibi temel görevleri vardır. Stratum korneumdaki primer bir hasarın AD'nin inflamatuvar kaskadını tetikleyerek transepidermal su kaybının artmasına, iritan ve alerjenlerin girişine, sekonder enfeksiyona ve enflamasyonun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (238).

Kanıtlanmış genetik faktörlerden ilk sırayı cilt doğal bariyerini oluşturan filagrin proteinindeki (1. kromozomun q21) mutasyonlar oluşturmaktadır (239). Ayrıca AD'de SPINK5 gen ekspresyonu ile oluşan proteinlerin (LEKTI1) artışı gösterilmiştir (240).

AD'li olgularda cildin antimikrobiyal peptidler açısından sağlıklı bireylere göre yoksun olduğu da gösterilmiştir. AD hastalarının bakteriyel, viral ve fungal

deri enfeksiyonlarına duyarlılığı artmıştır (241). Yaklaşık olarak %90'ında lezyonlarda *S. aureus* varlığı görülür. AD şiddetiyle *S. aureus* kolonizasyonu arasındaki korelasyon iyi bilinmektedir ve bazı hastalarda hastalığın tetiklenmesinde kolonizasyon önemli bir mekanizmadır.

2.2.2.2. Klinik Seyir

İlk iki yaş da AD: Tipik olarak 2. aydan sonra başlar, 1,5-2 yaşında son bulabilir ya da çocukluk döneminde de devam edebilir. Sıklıkla yanaklarda ödemli papüler ve papüloveziküler şeklinde başlayan lezyonlar sızıntılı ve kurutlu geniş plaklara dönüşebilir. Saçlı deri, boyun, gövde ve ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde lezyonlar görülür. Bez bölgesi ile yüzde perioral ve perinazal alanlar sıklıkla korunmuştur. Lezyonların bu dağılımı bebeğin kaşıntısını sürtme yoluyla ekstensör bölgelerde daha rahat yaşaması ile ilişkili olarak gelişmektedir. Emekleme ile birlikte dizler de etkilenir. Kaşıntı vücudu zararlı dış etkenlerden korumak için geliştirilen fizyolojik korunma mekanizması olarak işlev gören rahatsız edici duyu olarak tanımlanabilir. Hastanın yaşam kalitesinde önemli etkisi olan kaşıntı AD'nin temel bir özelliğidir (237).

Çocukluk dönemi AD: Bebeklik döneminin hemen ardından ya da yıllar sonra da başlayabilir. 10-12 yaşlarında kaybolabilir ya da buluş ve erişkin dönem ile birleşir. Bu dönemde lezyonlar daha az eksudatiftir ve likenifiye olmaya eğilimlidir. En çok antekübital ve popliteal fossa gibi fleksör yüzlerde lezyonlar görülür. Ek olarak baş, boyun, el-ayak bileği, eller ve ayaklar da çoğunlukla etkilenir. Hastaların %30'unda bulgular erişkin yaşta da devam eder. Bakteriyel ve viral deri enfeksiyonların gelişimine yatkındırlar. *Staphylococcus aureus* hastaların neredeyse %100'ünde kolonize olur. Ancak toplum kaynaklı metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* nadir gözlenir. *Egzema herpeticum*, *herpes simplex* gibi viral enfeksiyonu %3 oranında gözlenmektedir (242).

2.2.2.3. Laboratuvar

Komplike olmamış AD'nin rutin değerlendirmesinde laboratuvar testlerine gerek yoktur. Total serum IgE, spesifik IgE ve deri prick testleri sadece kişinin atopik doğası olduğunu gösterir. AD'li hastaların %20'sinde total IgE normal ve

spesifik IgE testi negatiftir ancak sağlıklı kişilerin %15'inde total serum IgE'si yüksektir. AD'li hastaların yaklaşık olarak %70-80'inde serum IgE seviyesi yüksektir. Şiddetli AD'si olan küçük çocuklarda besin alerjenlerine karşı deri prick testi pozitifliği ve serum IgE yüksekliği ilerde gelişebilecek alerjik solunum yolu hastalığı için yüksek riskli olduğunu gösterir (237).

2.2.2.4. Tanı

AD'de tanı öykü ve klinik özelliklere dayanarak konmaktadır. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka kriterleridir (Tablo 2). Buna göre majör 4 kriterden 3 tanesi ve 3 minör kriteri olan hastalarda AD tanısı kesinleşir (243). AD başlıca atopik dermatit ağırlık ölçeğine (Score in Atopik dermatit-SCORAD) göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. En yaygın kullanılan SCORAD ölçeği ile hastaların ölçeklendirilmesi tedavinin belirlenmesinde yardımcı olduğu gibi bilimsel çalışmalarda da kullanılmaktadır. Lezyonların yaygınlığı, şiddeti ve kaşıntının kişinin uykusunu, günlük yaşantısını etkilemesine göre sınıflama yapılmaktadır (244).

2.2.2.5. AD'de Besin Duyarlanmasının Tanımlanması

Tedavisiz düzelen cilt lezyonlarında besin alerjisi tanısı olası değildir. Besin alerjisinde bazen cilt bulgularına, kusma, ishal, büyüme gelişme geriliği eşlik edebilir. Duyarlanmayı göstermek için deri prick test ya da spesifik IgE kullanılabilir. Eozinofili bu hastalarda saptanabilir. AD tanılı hastalarda %30-80 besin alerjisi gözlenirken (23, 245), normal populasyonda çok daha düşüktür.

AD tanılı süt çocuklarında IgE bağımlı besin alerjisi prevalansı DBPCFC ile doğrulandığında %33-63 oranında gözlenmektedir (246, 247). Üç aydan önce başlayanlarda ağır AD inek sütü, yumurta ya da fıstık alerjisi ile ilişkili olabilir (248). AD tanılı hastalarda yumurta, fıstık, toz duyarlılığının gösterilmesi bulguların 5 yaş sonrasında da devam edeceğinin bir göstergesi kabul edilmektedir (249). AD genellikle yüksek IgE seviyeleri ve yumurta alerjisi ile birlikte seyretmektedir.

Tablo 2. Hanifin-Rajka tanı kriterleri

Major kriterler (En az üç major kriter bulunmalıdır)	
1.	Kaşıntı
2.	Tipik morfoloji ve dağılım (bebek ve çocuklarda yüz ve ekstansör bölge tutulumu)
3.	Kronik ya da tekrarlayan dermatit
4.	Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
Minör kriterler (En az üç minör kriter bulunmalıdır)	
1.	Kuruluk
2.	İktiyoz, palmar çizgilerde belirginleşme, keratozis pilaris
3.	Erken (Tip I) deri testi reaktivitesi
4.	Serum IgE düzeyinde yükselme
5.	Erken başlangıç yaşı
6.	Özgül olmayan el ve ayak dermatitlerine yatkınlık
7.	Çevresel ya da duygusal faktörlerin etkilediği klinik seyir
8.	Deri enfeksiyonlarına eğilim/Hücrel immünitede zayıflık
9.	Anterior subkapsüler katarakt
10.	Fasiyal eritem ve solgunluk
11.	Meme başı egzaması
12.	Beyaz dermografizm
13.	Besin intoleransı
14.	İnfracorbital Dennie-Morgan çizgileri
15.	Keratokonus
16.	Periorbital koyulaşma
17.	Ağızda keilitis(dudaklarda çatlaklar, desquamasyon)
18.	Boyun anteriorunda deri katlantısı
19.	Yün ve lipit çözücülere intolerans

Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji Şekerel B.E. (ed) 2015'den alınmıştır.

Bir doğum kohortunda ilk 6 ayda AD geliştiren çocukların %52'si ilk 6 yaşta en az bir besin alerjenine duyarlılık geliştirdiği saptanmış olup sadece %15'i provokasyonla doğrulanabilmiştir (245). IgE bağımsız besin alerjisi tanısında standart bir yaklaşım yoktur. Bu hastalarda şüphelenilen besin ile provokasyon yapılırsa gereksiz eliminasyon diyetinden uzak durulur ve malnütrisyon riski önlenmiş olur. Besin alerjisi ile tetiklenen AD'de %1-3 çocukta hafif, %5-10'unda orta, %20-33'ünde ağır cilt lezyonları gelişebilir (235).

Kvenshagen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AD oranını %22 saptamıştır. AD tanılı hastalara yapılan ileri tetkiklerde %32'sinin en az bir besin alerjenine duyarlı olduğu gösterilmiştir. Çocukların 8'ine IgE bağımlı besin alerjisi tanısı koyulurken 6 çocuğa IgE bağımsız besin alerjisi tanısı koyulmuştur. Yapılan SCORAD ölçeğine göre besin alerji tanılı hastalarda daha ağır bir klinik izlendiği belirtilmektedir (250).

Yapılan bir meta analiz besin alerjisi kanıtı olmayan AD hastaları için eliminasyon yapılmasının yararı olmadığı gösterilmiştir (251). Ancak bu meta analizde yer alan 10 çalışmanın biri hariç diğerleri hastada besin alerjisi öyküsü ya da testinin pozitifliğini değerlendirmemiştir. Alerji öyküsünü değerlendirerek yumurta eliminasyonu yapan tek çalışmada cilt lezyonlarının şiddeti ve yaygınlığı %50 hastada azaldığı belirtilmektedir.

Besin eliminasyonu klinik şüphe, in vivo ya da in vitro duyarlılık gösterilmesi durumunda yapılmalıdır. Klinik hikaye ve test sonuçları bazen DBPCFC ve eliminasyon/provokasyon ile doğrulanmalıdır. Eliminasyon yapılan hastalar tolerans gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi için sık aralıklar ile değerlendirilmelidir.

2.2.3. Solunumsal Alerji

2.2.3.1. Tekrarlayan Hışıltı ve Astım

Bronş hiperaktivitesi, farklı endojen ve egzogen uyarılara karşı havayolu düz kaslarında artmış bronkokonstriksiyon yanıtının ortaya çıkması olarak

tanımlanmaktadır (252). Hışıltı, daralmış hava yollarından geçen hava akımının bronşiyal duvarlarda türbülan akıma yol açması sonucu oluşan ve oskültasyon ile duyulan muayene bulgusudur. Tekrarlayan hışıltı 3 ve daha fazla tekrarlayan hışıltı atağında kullanılmaktadır. Astım değişken hava yolu daralması ve bronş aşırı duyarlılığıyla ilişkili kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile kendini gösterir (253). Yakınmalar hastadan hastaya değişebilmekle birlikte alt solunum yollarında tıkanıklığın varlığı ortak özelliiktir (254). Havayolu duvarındaki yapısal değişikliklere paralel olan enflamatuvar değişiklikler remodelling olarak ifade edilir. Remodelingde birçok yapısal hücre aktive olur ve bunların etkisi ile subbazal membranlarda kalınlaşma, subepitelyal fibrozis, havayolu düz kas hücre hipertrofi ve hiperplazisi, kan damarlarının proliferasyonu ve dilatasyonu, muköz bezlerin hiperplazi ve hipersekresyonunu içerir. Gelişen kalıcı değişiklikler sonucu havayolunun virüsler ve iritanlar tarafından tetiklenmesi ile tıkanıklığı, aşırı duyarlılığı artar ve hastalar tedaviye yeterli yanıt vermez (255).

Çocukların neredeyse %50'sinde hayatlarının ilk 6 yılında hışıltı bildirilmesine rağmen, bu çocukların sadece %40'ı, daha sonraki çocuklukta devam eden hışıltı bulguları yaşamaktadır (256). Çocuklarda hışıltı ve astım fenotiplerini ve her bir fenotiple ilişkili risk faktörlerini tespit etmek, uzun dönem sonuçları öngörmeye ve ikincil önleme metodlarından yararlanabilecek yüksek riskli çocukları belirlemeye yardımcı olabilir.

Erken çocuklukta tekrarlayan hışıltı atakları viral enfeksiyonlarla özellikle de *respiratuar sinsityal virüs* (RSV), *rhinovirüs*, *influenza virüs*, adenovirüs, *parainfluenza* ve *human metapnömo virüs* ile ilişkili bulunmuştur. Duyarlı kişinin özellikleri viral ajana verilen immünolojik ve enflamatuvar yanıtı etkileyerek havayollarındaki hasarın şiddetini belirlemektedir. Ayrıca hastaneye yatış gerektirebilecek pnömoni ve bronşiolit atakları çocuklarda persistan astım riskini de arttırmaktadır (257, 258).

Tablo 3. Modifiye Astım Prediktif İndeks

Major
1. Anne ya da babada doktor tanılı astım
2. Çocukta doktor tanılı AD
3. En az bir aeroalerjen duyarlılığı

Minör
1. Besin alerjisi
2. Periferik kanda eozinofili $\geq\%4$
3. Soğuk algınlığı olmadan hışıltılı olması

Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji Şekerel B.E. (ed) 2015'den alınmıştır.

Hışıltılı çocuklarda geniş popülasyonlu, prospektif ilk araştırma 1980-1984 tarihleri arasında Martinez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Doğum kohort çalışmasında 1246 yenidoğan 6 yaşın sonuna kadar izlenmiş, kord kanında ve postnatal 9. ayda serum IgE düzeyleri ile solunum fonsiyon testlerine bakılmıştır. Bu çalışma ile hışıltılı çocuklar arasındaki farkların ve astım gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır (256). Çalışmanın sonunda ortaya çıkan ve astım gelişme riskini belirleyen klinik indeks oluşturulmuştur. Bu indeks Expert Panel Report 3 ile 2007 yılında yeni risk faktörlerine göre düzenlenmiş ve modifiye astım prediktif indeks oluşturulmuştur (Tablo 3). Klinik indekse göre 3 yaşından küçük çocuklarda son bir yıl içinde bir günden uzun süren ve uykuyu etkileyen 3'ten fazla hışıltılı atağı olan çocuklarda bir major ya da iki minör kriter olması pozitif kabul edilmektedir (259). Bu indeks duyarlılığı düşük, negatif prediktif değeri yüksektir.

2.2.3.1.1. Hışılı Tipleri

Çocukluk çağı hışılı fenotiplerinin saptanması amacıyla Martinez ve arkadaşlarının ‘Tucson Respiratory Study’ çalışmasında altı yaşına kadar olan özelliklerine bakarak farklı hışılı fenotipleri tanımlanmıştır (Tablo 4) (256, 260):

a) Hiç hışılı olmayanlar: Üç yaşına kadar alt solunum yolu hastalığına eşlik eden hışılı tanımlanmayan ve altı yaşına geldiğinde hiç hışılı atağı geçirmemiş olan çocuklardan oluşmaktadır (%51,5).

b) Erken geçici hışılı olanlar: Üç yaşına kadar alt solunum yolu hastalığına eşlik eden en az bir hışılı atağı olan, ancak altı yaşına geldiklerinde hışılı saptanmayan hastalardan oluşmaktadır (%19,9). Annenin sigara kullanması ve prematürite ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

c) Persistan erken başlangıçlı hışılı olanlar: Hayatın ilk üç yılında alt solunum yolu hastalığına eşlik eden en az bir hışılı atağı olan ve altı yaşına geldiğinde hala hışılı devam eden hastalardan oluşmaktadır (%13,7). Tekrarlayan epizodlara sıklıkla akut viral enfeksiyonlar eşlik eder, kişisel ve ailesel atopi öyküleri yoktur. Büyük çoğunluğunda 12 yaşına geldiklerinde de bulgular devam etmektedir. İki yaşından küçüklerde RSV sıklığı yüksek iken, büyük çocuklarda diğer virüsler çoğunlukla etken olmaktadır. Persistan hışılı olan hastalarda, geçici hışılı olan gruba göre süt çocukluğu döneminde çok daha sık atak görülmekte ve soğuk algınlığı olmadığı dönemlerde de hışılı atakları saptanabilmektedir.

d) Geç başlangıçlı hışılı olanlar: Hayatın ilk üç yılında alt solunum yolu hastalığına eşlik eden hışılı olmayan ancak altı yaşında hışılı şikayeti başlayan hastalardan oluşmaktadır (%15). Sıklıkla egzamanın eşlik ettiği atopik bir zeminleri vardır. Hiç hışılı olmayan grup ile kıyaslandığında annede astım olması, erkek cinsiyet ve ilk bir yaşta rinit oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İlerleyen yıllarda persistan hışılı olan çocuklar tek bir grupta toplanarak ileride çıkabilecek atopi durumuna göre altı yaşında tekrar değerlendirilerek üç fenotipe ayrıldılar (261).

Tablo 4. Tucson çalışma grubundaki hışıltı fenotipleri

Fenotip	Risk Faktörleri	Hışıltı başlama zamanı	Altı yaşında hışıltı varlığı	Doğumda solunum fonksiyonu	Altı yaşında solunum fonksiyonu	Altı yaşta astım tanısı oranı (%)
Hiç hışıltısı olmayan	Yok	Yok	Yok	Normal	Normal	
Erken geçici hışıltı	Annenin sigara içmesi, premature doğum	<3	Yok	Azalmış	Azalmış	
Persistan hışıltı	Atopi öyküsü, AD, ailede astım öyküsü	<3	Var	Normal	Azalmış	46
Geç başlangıçlı hışıltı	Viral alt solunum yolu enfeksiyonları	>3	Var	Normal	Normal	22,5

Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji Şekerel B.E. (ed) 2015'den alınmıştır.

a) Erken Geçici Hışıltı: Hayatın ilk bir yılında hışıltısı olan çocukların %80'i, ikinci yılında hışıltısı olanların %60'ı, üçüncü yılında hışıltısı olanların %35'inde üç yaşından sonra hışıltı görülmemektedir. Genellikle, bu çocuklarda alerjik duyarlılığı gösteren AD, eozinofili, IgE yüksekliği ve ailesel astım öyküsü bulunmamaktadır. Geçici hışıltı için en önemli risk faktörleri, alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmeden önce var olan düşük akciğer fonksiyonu, annenin hamilelikte sigara içimi, prematürite, kreşte ya da evde çocuklarla temas ve düşük anne yaşı gibi görünmektedir (262).

Dikkat çekici bir nokta, bu çocuklarda doğumdan itibaren saptanan düşük

akciğer fonksiyonunun zamanla düzelmesine rağmen hiç hışıltısı olmayan gruptakilerin seviyesine ulaşamadığıdır. Erişkin hayattaki prognozlarını tahmin etmek zor olsa da, daha küçük hava yolları olması sebebiyle bu hastaların sigara içmeleri halinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı için artmış risk taşıdığı saptanmıştır (263).

b) Non-atopik hışıltı: Alt solunum enfeksiyonunu takiben hışıltısı olan ve üç yaşından sonra da bulguları devam eden persistan hışıltılı çocuklar altı yaşında incelendiğinde, yaklaşık %60'ının atopik, %40'ının ise non-atopik olduğu görülmektedir. Atopisi olmayan çocuklarda klinik daha çok erken yaşta geçirilen viral enfeksiyonlarla ilişkili bulunmaktadır. Özellikle ilk üç yaşta RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda altı yaşında hışıltı sıklığı üç ile beş kat daha fazla tespit edilmektedir. Bu riskin yaş ile birlikte giderek azaldığı ve on yaşına geldiğinde hışıltı için ek bir risk faktörü oluşturmadığı görülmektedir (264). RSV enfeksiyonu geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında alerji sıklığı ve IgE seviyeleri arasında fark saptanmamaktadır. Ancak RSV enfeksiyonu ile alt solunum yolu hastalığı geçiren non-atopik hışıltılı çocukların 6 ve 11 yaşındaki solunum fonksiyonları enfeksiyon geçirmeyenlere göre daha düşük ve on bir yaşlarındaki bronkodilatör cevapları daha yüksektir. Buna göre non-atopik hışıltılı çocuklarda havayolu tonus kontrolündeki değişikliklere bağlı olarak viral enfeksiyonlara sekonder akut havayolu tıkanıklığı gelişme riskinin arttığı ve yaşla bu tonus anormalliğinin azaldığı düşünülmektedir.

c) Atopik hışıltı: Tucson çalışması ve diğer çalışmalar atopik astımlı çocukların yaklaşık yarısında bulguların üç yaşından önce, %80'inde ise altı yaşından önce başladığını göstermektedir. Atopik hışıltılı çocuklar bulgularının başlangıç yaşına göre erken (<3 yaş) ve geç (>3 yaş) olarak ikiye ayrılabilirler. Her iki grubun altı yaşındaki atopik duyarlanma özellikleri benzer bulunmaktadır. Ancak bulguları erken başlayan çocukların 6 ve 11 yaşlarındaki solunum fonksiyon testleri daha düşük, IgE seviyeleri daha yüksek saptanmaktadır. Bulguların erken başlaması ve erken alerjik duyarlanma, ağır astım ve solunum fonksiyonlarında ciddi azalma için risk faktörü olarak görünmektedir (265).

Bildirilen üç hışıltı fenotipine ek olarak 2007 yılında 'ağır aralıklı hışıltı'

fenotipi tanımlanmıştır (266). Egzama, eozinofili ve alerjik duyarlanma gibi atopik özelliklere sahip olan bu çocukların nadir ancak her defasında oral steroid gerektirecek kadar ağır hışıltı atağı geçirdiği bildirilmiştir.

Martinez ve arkadaşları tarafından tanımlanan hışıltı fenotipleri ile retrospektif sınıflama olması nedeniyle 2008 yılında Branda ve arkadaşları tarafından okul öncesi çocuklarda hışıltı fenotipleri yeniden sınıflandırılmış ve ERS Task Force yayınlanmıştır (267). Bu raporda, hışıltının süresi ve zamanına göre iki fenotipe ayrılmıştır.

a) Epizodik (viral) hışıltı: Birbirinden ayrı dönemlerde görülen hışıltı atakları vardır ve epizodlar arasında çocuklar tamamen sağlıklıdır. Sadece okul öncesi dönemde görülmemekle beraber bu yaş grubunda en sık karşılaşılan fenotip olduğu bildirilmektedir. Sıklıkla viral solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. En sık rol oynayan ajanlar rinovirüsler, RSV, *coronavirüs*, *human metapnömovirüs*, *parainfluenza* ve *adenovirüs* 'lerdir. Atakların sıklık ve şiddetini belirleyen etkenler tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da ilk atağın şiddeti, atopi, prematürite ve sigara dumanına maruziyetin epizodik hışıltı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İlk atağa yol açan patojen ile uzun dönem prognoz arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak RSV ve rinovirüs enfeksiyonlarının persistan hışıltı gelişimi için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda RSV bronşioliti sonrası erken ve geç okul çağı döneminde astım gelişimi açısından risk %4-20 olarak saptansa da, *rinovirüs* bronşioliti sonrası bu risk %52-58'e yükselmektedir. Epizodik (viral) hışıltının zaman içinde azalarak sıklıkla altı yaşından sonra görülmediği bildirilmekle beraber okul çağında da aynı karakterde devam edebileceği, çoklu tetikleyicili hışıltı karakterine dönüşebileceği ya da daha büyük yaşlarda kaybolabileceği belirtilmektedir (268).

b) Çoklu tetikleyicili hışıltı: Birbirinden ayrı dönemlerde hışıltı atakları vardır ancak bu epizotlar arasında da hastalarda bulgular görülmektedir. Okul öncesi çocuklarda en sık tetikleyici etken viral solunum yolu enfeksiyonu olmasına rağmen bazı küçük çocuklarda başka tetikleyicilerle de şikayetler ortaya çıkabilir. Bu tetikleyiciler: sigara dumanı ve alerjen maruziyeti, ayrıca bazı çocuklarda hava kirliliği, gülme, kahkaha atma ve egzersizin de hışıltıyı tetikleyebileceği

belirlenmektedir. Uzmanların büyük bir kısmı, okul öncesi çocuklardaki çoklu tetikleyicili hışıltının, kronik alerjik havayolu enflasyonunun (astımın) bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (269).

Okul öncesi dönemde hışıltı fenotiplerinin ortak bazı özellikleri olsa da birbirinden oldukça farklı risk faktörleri ve seyirleri vardır. Bazı fenotipler zamanla birbirine dönebilmektedir. Okul öncesi dönemde ortaya çıkan hışıltı ne kadar erken dönemde ortaya çıkar ve ne kadar şiddetli olursa erişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında düşme ihtimali o kadar fazla olmaktadır. Erken çocukluk döneminde sık acile başvurusu olan çocuklarda geri dönüşümsüz olabilen akciğer hastalığı ortaya çıkma ihtimali artmaktadır (263). Bu nedenle okul öncesi dönemde hışıltı sıklığını ve şiddetini azaltacak, kontrol altına alabilecek uygun tedaviyi vermek çok önemlidir.

2.2.3.2. Alerjik Rinit

Rinit nazal mukozanın enflamasyonu olup burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ya da hapşırık gibi bulgulardan bir ya da daha fazlasının görüldüğü durumdur. Hekime başvuran hastaların %50'si alerjik olmakla birlikte alerjik olmayan, enfeksiyöz, hormonal, mesleksel ve diğer etkenlere bağlı olarak gelişebilmektedir (270).

AR bulguları çoğunlukla iki taraflıdır, tek taraflı olduğunda septum deviasyonu, koanal polip, papillom, yabancı cisim, koanal atrofi ve malignite olasılığı akla gelmelidir. Yüz gelişim anormallikleri, dental maloklüzyon ve alerjik bakma-(hayretle ve ağzı açık) ya da sürekli ağızdan nefes almaya bağlı çatlamış dudaklar gözlenebilir. Gözaltlarında kronik konjesyona bağlı olarak "allergic shiner" olarak adlandırılan deri renginde koyulaşma ve beraberinde gözaltlarında çizgilenme (Dennie Morgan çizgileri) oluşur. Burnun sürekli kaşınması nedeni ile hastanın yüzünü buruşturması, elinin ayası ile burnunu yukarı ve geriye iterek havayolunu genişletmeye ve kaşıntıyı dindirmeye çalışmasına alerjik selam denilir. Bu nedenle burun alt 1/3'lük kısmında yatay çizgi oluşur. Çocuklarda AR'nin en sık bulgularından biride öksürüktür. Sinüzit ve AR'de öksürüğün nedeni geniz akıntısı

ve larinks irritasyonudur (271).

AR geleneksel olarak mevsimsel ve perennial (yıl boyu) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır ancak bu sınıflamanın yetersiz kalması nedeni ile DSÖ işbirliği içinde Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma başlıklı çalışmada AR tanım ve sınıflaması yapılmıştır. Bulgu süresi ve şiddeti yaşam kalitesi üzerindeki etkisi esas alınarak aralıklı (intermitan) ya da sürekli (persistan), bulguların şiddetine göre hafif ya da orta/ağır olarak ayrılmıştır.

Haftada 4 günden az ya da toplamda 4 haftadan az görülmesi halinde intermittant AR tanısı konulurken, persistan hastalık tanısında haftada 4 günden uzun ve en az 4 hafta süre ile semptomların varlığı gerekmektedir. Bulguların hayat kalitesi üzerine etkisine göre de hastalık hafif ya da orta/ağır olarak sınıflandırılmaktadır (272) (Tablo 5).

Tablo 5. Alerjik Rinit Sınıflaması

Intermitan semptomlar <4 gün / hafta veya <4 hafta/yıl	Persistan semptomlar >4 gün/hafta ve >4 hafta/yıl
Hafif -Uyku, günlük etkinlikler ve spor normal - iş ve okul ortamı normal -rahatsız edici semptomlar yok	Orta - Ağır -uyku düzensizliği -günlük etkinlikler ve sporda etkilenme -iş ve okulda problemler -rahatsız edici semptomlar

Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji Şekerel B.E. (ed) 2015'den alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, TC Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (MÜPEAH) ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İÜTF) Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği'nde izlenmekte olan Ocak 2011-Aralık 2012 yıl aralığında doğan ortalama 28 aylık çocuklar dahil edildi.

Araştırma prospektif izlenmekte olan iki doğum kohortunun verilerinin retrospektif olarak taranması ile yapıldı. Gelişen alerjik hastalıklar ve olası risk faktörlerinin belirlenmesi için ISAAC anketine besin alerjisi bulgularını da içeren sorular eklenerek yeni bir anket formu oluşturuldu. Anket formu Ek-1'de sunulmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Grup

1. 2012-2013 yılları arasında Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde miadında doğmuş olması

2. Çocuk Sağlığı İzlemi Poliklinik takiplerine düzenli gelip, yumurta beyazının 6-12 ay arasında beslenmesine eklenmesi

2. Grup

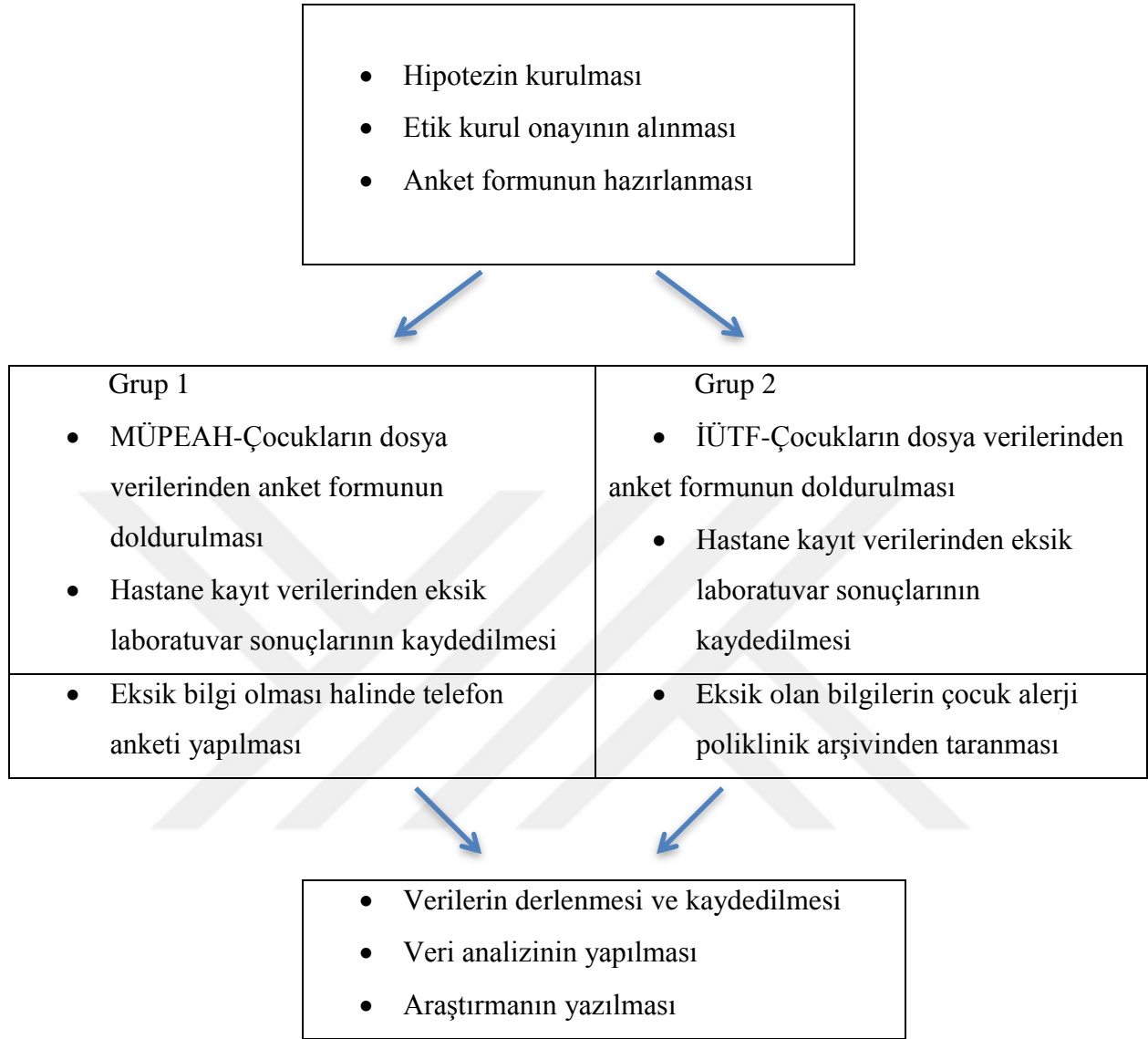
1. 2012-2013 yılları arasında miadında doğan sağlam çocuk izlemi için ilk 6 ay içerisinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğine başvurmuş olup, düzenli takibe gelmesi

2. Yumurta beyazının beslenmesine 12. aydan sonra eklenmesi

Çalışmadan hariç tutma kriterleri:

Prematüre doğan, ilk 15 ay takiplerine düzensiz gelen ve kronik hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için 09.2014.0308 no ile Marmara Üniversitesi etik kurulundan onay alındı. Etik kurul onayı Ek-3'te sunulmaktadır. Çalışma Temmuz 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında yapıldı.



Şekil 4. Çalışma Tasarımı

3.1. Poliklinik İzlemleri

İstanbul'da Sosyal Pediatri bilim dalı olan iki Üniversite Hastanesi'nin çocuk sağlığı izlem polikliniğinde her çocuk için ayrı dosya oluşturularak, ilk altı ay aylık, 18 aya kadar üç ayda bir, daha sonra altı ayda bir 5 yaşına dek izlenmektedir. Poliklinikte büyüme takibinin yanı sıra yaşa özgü önleyici danışmanlık hizmetleri de

verilmekte, ayrıca gelişimleri objektif ölçüm yöntemleriyle değerlendirilerek desteklenmektedir.

3.1.1. İlk Vizitte

Ailelerin ilk başvurusunda önceden düzenlenmiş olan dosyalardaki bilgiler poliklinik hemşireleri tarafından aile ile görüşme yapılarak doldurulmaktadır. Ailelerin iletişim bilgileri, çocukların doğum tarihi, cinsiyeti, doğum şekli, doğum kilosu, doğum boyu, anne ve babanın yaşı, eğitim durumu, mesleği, doğum yeri, akrabalık olup olmadığı, gebelik öyküsü, aile tipi, ailedeki kişi sayısı, kronik hastalık, ameliyat, kaza, evde sigara kullanımı ve ev, araba, ısınma şekli, aylık gelir sorularının cevapları kaydedilmektedir. Ancak grup 2'deki çocukların ısınma şekli ve evde sigara içen birey sorusu olmadığı için bu verilere sadece grup 1 dosyalarından ulaşılmıştır.

3.1.2. Her Kontrolde

Her muayenede aynı hemşireler tarafından yaşa uygun yöntemlerle çocuk çıplak olarak kilo, boy ve baş çevresi ölçümleri yapılmaktadır. Hastanemiz pediatri asistan hekimleri tarafınca her kontrolde son kontrolden beri doktora başvuru sayısı, geçirilmiş hastalık öyküsü, acil başvuru sayısı, geçirdiği hastalıklar, anne-babanın çocukla ilgili kaygısı, geçirilmiş alerji öyküsü, kullandığı ilaçlar, beslenme şekli (anne sütü sayı/gün, formül süt ile beslenme, ek besin ile besleme sorgulanmaktadır), idrar sayısı, gayta kıvam ve sayısı, ayına uygun nöromotor gelişiminin değerlendirilmesi, aşılarının sorgulanması yapılmaktadır. Çocukların ayrıntılı sistemik muayenesi yapılarak, patolojik bulgular kaydedilip gerekli ileri incelemeler yapılmaktadır. Altı-on iki ay arasında anemi taraması yapılmaktadır. Tüm bebeklere D vitamin profilaksisi uygulanmakta, demir profilaksisi birinci grupta anne sütü alan bebeklere 4. aydan itibaren verilmektedir.

3.2. Sosyo Ekonomik Statü Sınıflaması

Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından gerçekleştirilen 2011 Türkiye Aile Yapısı Araştırması, aile kurumunu sosyal, ekonomik, kültürel açıdan değerlendirmeye imkân sağlayacak şekilde çok boyutlu ve kapsamlı olarak ele aldığı anket doğrultusunda hesaplanmıştır. Hanede anne ve babanın öğrenim düzeyine dayalı ortalama eğitim puanı, çalışma biçim ve konumlarına dayalı ortalama çalışma puanı, yaşanan konutun nitelikleri ve mülkiyet durumu, aile geliri göz önünde bulundurularak sınıflandırma yapıldı. Yüksek, orta ve düşük olmak üzere üç gruba ayrıldı (273).

3.3. Beslenme özellikleri

Tüm çocukların SAS aldıkları süre, tamamlayıcı beslenmeye geçiş, toplam anne sütü aldıkları süre ve beslenmesinde formül süt kullanan bebeklerin kaçınıcı ay kullanmaya başladıkları kaydedildi.

3.4. Alerjik Hastalıkların Tanısı

3.4.1. Besin Alerjisi Tanısı

Çocukların dosyalarından herhangi bir zamanda besin alerjisini düşündürecek bulgular (kanlı, mukuslu dışkılama, besin alımı sonrası döküntü, kusma, AD) dosyalardan belirlendi. Hastane kayıt sistemlerinden doğrulanarak yapılmış testler kaydedildi.

IgE bağımlı besin alerjisi tanısında:

Besin alımı sonrasında ani gelişen bulgu tarifleyen hastalarda,

1. Anafilaksi, anjioödem kliniği gelişen
2. Besin spesifik IgE düzeyi ≥ 0.35 kU/L i olan ya da
3. Deri prick testi ödem çapı ≥ 3 mm ve üzeri olan hastalar alındı.

IgE bağımsız ve karma tip besin alerjisi tanısında:

Besin tüketimi ile bulguları olan ya da bulgularında ağırlaşma tariflenen hastalarda şüpheli besinin eliminasyonu ile şikayetlerde azalma gösteren hastalar alındı.

Alerjik yakınması bir defa olup sonrasında tekrarlamayan, eliminasyon ihtiyacı duyulmayan hastalar besin alerji tanısına dahil edilmedi.

3.4.2. Atopik Dermatit Tanısı

Muayene sırasında kaydedilen cilt bulguları, muayene eden hekimin koyduğu tanı ve verdiği tedaviye göre hasta dosyaları ayrıldı. Hastane kayıtlarından yapılan test sonuçları doğrulanarak Hanifin-Rajka tanı kriterlerine göre hastalar değerlendirildi. Buna göre majör 4 kriterden 3 tanesi ve 3 minör kriteri olan hastalarda AD tanısı kesinleştirildi. Ancak rutin göz muayenesi yapılmadığından keratokonus ve anterior subkapsüler katarakt dosyalara kaydedilmediğinden kullanılmadı.

3.4.3. Solunumsal Alerji Tanısı

Tekrarlayan hışıltı: Son 1 yılda 3 ve daha fazla tekrarlayan hışıltı geçiren çocuklar bu gruba alındı.

Alerjik Rinit: Tekrarlayan rinit yakınmaları olan bu nedenle AR tedavisi başlanan hastalar bu gruba alındı.

3.5. Z Skoru Hesaplanması

Z skoru bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Vücut ölçümlerinin Z skoru olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişiklikleri de gösterilebilmesi açısından en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir. Normal ortalama ve standart değer (SD) değerleri için tartı ve boy tablolarından yararlanılır. Normal çocuklarda boy

ölçümleri çan eğrisine uyan simetrik bir dağılım gösterdiğinden ortalama yerine medyan 50. persentil değeri kullanılabilir. Yaşına göre ortalama uyan bir çocukta Z skoru sıfırdır. +2SD ve -2SD arası değerler normal üst ve alt sınırlar olarak kabul edilir. Bu çalışmada çocukların boy ve kiloları, yaşa göre boy z skoru (HAZ height-for-age Z scores), yaşa göre kilo z skoru (WAZ weight for age Z scores) DSÖ antropometrik verilerine göre hesaplandı. Büyüme karşılaştırmaları 6. Ay ve 12. Ay z skoru üzerinden yapıldı.

3.6. Laboratuvar

Hastalardan 6-12 ay arasında anemi taraması nedeniyle alınan hemogramda hemoglobin ve eozinofil yüzdesi değerlendirildi.

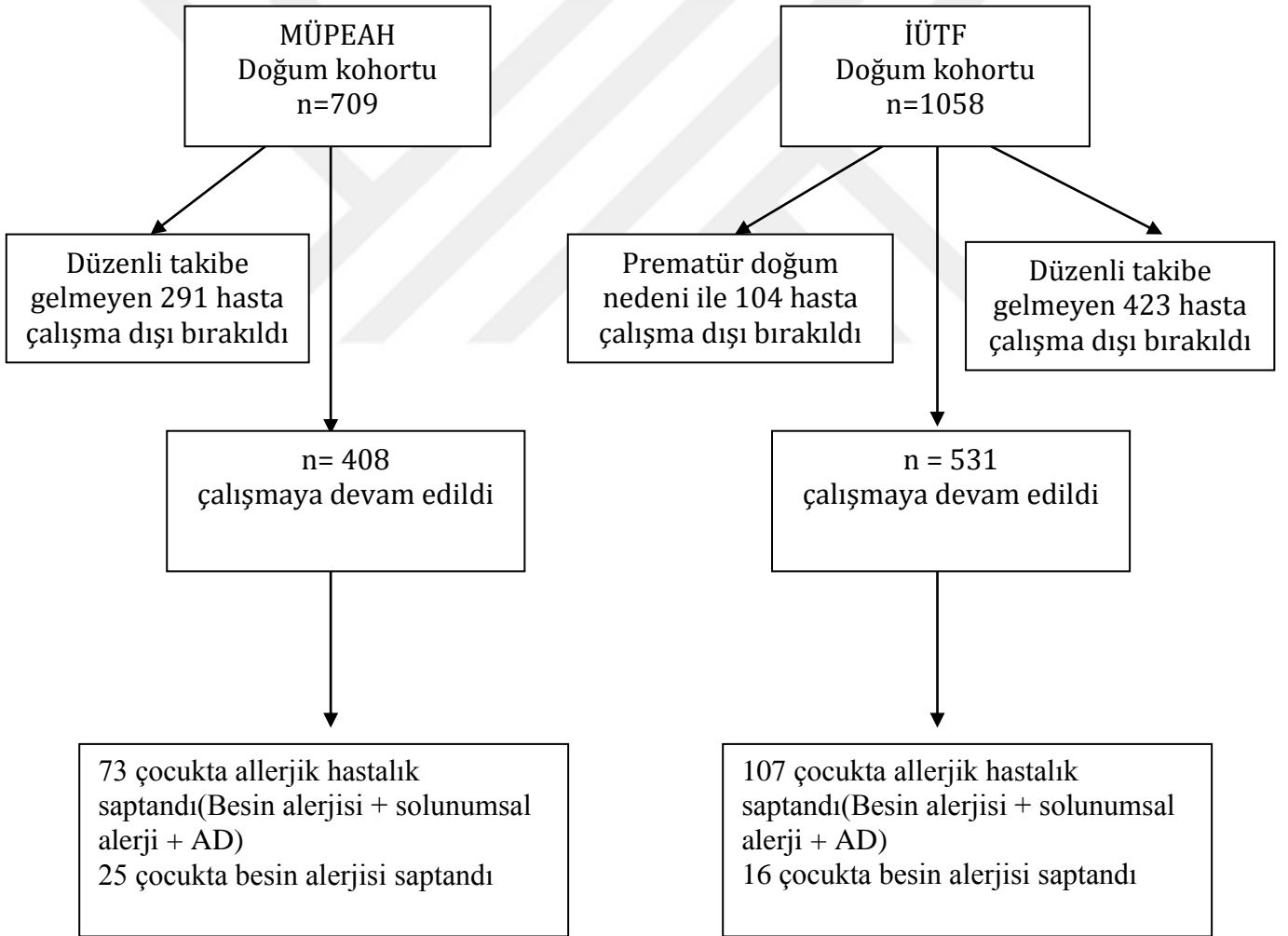
Hemoglobin için ilk 1 yaş için 10,5 g/dl altındaki değerler anemi olarak kabul edildi. Eozinofili olarak %4 ve üzerindeki değerler yüksek olarak değerlendirildi. Ferritin için 15 ng/ml, vitamin B12 için 205 pg/ml altındaki değerler eksiklik olarak kabul edildi. Total IgE için >35 kU/l değerler atopi pozitif olarak kabul edildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler ile ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri hesaplandı. Bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Student's t-test, dağılımın normal olmadığı bağımsız iki grup karşılaştırılmasında ise non parametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Ki Kare testi, gözde beklenen sayı küçük olduğunda ise Fisher's exact testi uygulandı. İstatistiksel anlamlı fark olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Parametrik değerler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak toplam alerji riski ve besin alerji risklerini öngörmedeki bağımsız prediktörleri enter yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizi ile incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

Bu çalışma, TC Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinde izlenmekte olan Ocak 2011-Aralık 2012 yıl aralığında doğan çocuklar ile yapılmıştır. Çocukların seçimi Şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5. Çocukların seçimi

4.1. Çocukların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen çocukların sosyodemografik özellikleri ve beslenme şekli Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 6. Çocukların Sosyodemografik Özellikleri ve Beslenme Şekilleri

		Grup 1	Grup 2	Toplam	
		n (%)	n (%)		
Hasta sayısı		418	531	949	p
Yaş		28±7	28±6	28±6	1
Cinsiyet	Kız	203 (48,6)	228 (42,9)	431 (45,4)	0,088
	Erkek	418 (51,4)	303 (57,1)	518 (54,6)	
Doğum şekli	NSD	184 (44,2)	158 (31,7)	342 (37,4)	0,000*
	C/S	232 (55,8)	341 (68,3)	573 (62,6)	
SES	Orta	144 (35)	159 (30,2)	303 (32,3)	0,122
	Yüksek	268 (65)	368 (69,8)	636 (%67,7)	
Aile tipi	Çekirdek	352 (84,5)	429 (88,3)	781 (86,6)	0,117
	Geniş	64 (15,4)	57 (11,7)	121 (13,4)	
İlk 6 ay SAS ile beslenme	Evet	189 (45,3)	172 (33)	361 (38,4)	0,000*
	Hayır	228 (54,7)	350 (67)	578 (61,6)	
İlk 4 ay SAS ile beslenme	Evet	323 (77,5)	314 (60,2)	637 (67,8)	0,000*
	Hayır	94 (31,1)	208 (68,9)	302 (32,2)	
İlk 6 ayda formül süt tüketilmesi	Yok	274 (48,2)	295 (51,8)	569 (%60)	0,002†
	Var	144 (34,4)	236 (44,4)	380 (%40)	

(* = p<0,001 , † = p<0,05)Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir.

Yaş, cinsiyet, SES ve aile tipine göre iki grup arasında fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla p=1, p=0,08, p=0,122, p=0,117). Doğum şekli grup 2’de C/S doğum hakimiyetinde olduğu gözlenmiştir (p<0,001).

Çocukların beslenme şekli, grup 1’deki çocukların 323 (%77,5)’ü ilk 4 ay SAS ile beslenirken, grup 2’deki çocukların 314 (%60,2)’ü ilk 4 ay SAS ile beslenmiştir. Grup 1’deki 361 (%38,4) çocuk ilk 6 ay boyunca SAS ile beslenirken grup 2’deki çocukların 172 (%33)’si ilk 6 ay SAS ile beslenmiştir. SAS süreleri grup 1’de daha uzun saptanmıştır (p değerleri sırası ile p<0,001 p<0,001). Her iki grupta ilk 6 ay içinde beslenmeye formül süt eklenmesine bakıldığında grup 1’de 144 (%34,4) çocuk formül süt kullanmışken, grup 2’de 236 (%44,4) çocuk formül süt kullanmıştır. Grup 2’de formül süt kullanımı daha fazla saptanmıştır (p=0,002).

4.2. Alerjik Hastalıkların Dağılımı

İki ayrı doğum kohortunda farklı zamanlarda eklenen yumurta beyazının alerjik hastalık gelişimi üzerine etkisi Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Alerjik Hastalık Dağılımı

	Grup 1		Grup 2		p
	Hastalık var n (%)	Hastalık yok n (%)	Hastalık var n (%)	Hastalık yok n (%)	
Alerjik hastalık (AD, BA†, SA¶)	73 (17,5)	345 (82,5)	107 (20,2)	424 (79,8)	0,317
Atopik dermatit	50 (12)	368 (88)	76 (14,3)	455 (85,7)	0,335
Besin alerjisi	25 (6)	393 (94)	16 (3)	515 (97)	0,035* OR=2,048
Solunumsal alerji	22 (5,3)	396 (94,7)	36 (6,8)	495 (93,2)	0,34

(† = Besin alerjisi, ¶ = Solunumsal alerji, * = p<0,05)



Şekil 6. Hastalıkların şematik gösterilmesi

Alerjik hastalık AD ve/veya besin alerjisi ve/veya solunumsal alerji olarak alındığında, iki grup arasında alerjik hastalık gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,317$). Solunumsal alerji grup 1’de %5,3, AD %12, besin alerjisi %6 saptanırken grup 2’de solunumsal alerji %6,8, AD %14,3, besin alerjisi %3 saptanmıştır. Grup 1’deki hastalarda besin alerji gelişme ihtimali grup 2’den 2 kat fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$, $OR=2,048$). Gelişen alerjik hastalıkların dağılımı Şekil 6’da gösterilmektedir.

4.3. Besin Alerjili Hastaların Değerlendirilmesi

Besin alerjisi gelişen çocukların sosyodemografik özellikleri, sigara maruziyeti ve beslenme şekli Tablo 8’de verilmektedir

Tablo 8. Besin Alerjili Hastaların Özellikleri

		Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
Hasta sayısı		25	16	
Yaş		31,4±7	27,8±6	0,12
Cinsiyet	Kız	7 (28)	4 (25)	1
	Erkek	18 (72)	12 (75)	
Doğum şekli	NSD	13 (52)	4 (26,7)	0,187
	C/S	12 (48)	11 (73)	
SES	Orta	7 (29)	2 (13)	0,437
	Yüksek	17 (71)	13 (87)	
Aile tipi	Çekirdek	19 (76)	12 (92,3)	0,385
	Geniş	6 (24)	1 (7,7)	
İlk 6 ay SAS ile beslenme	Evet	19 (76)	12 (75)	1
	Hayır	6 (24)	4 (25)	
İlk 4 ay SAS ile beslenme	Evet	18 (72)	8 (50)	0,194
	Hayır	7 (28)	8 (50)	
İlk 6 ay beslenmeye formül süt eklenmesi	Var	14 (56)	9 (56,2)	1
	Yok	11 (44)	7 (43,8)	
Ailede allerji öyküsü	Var	11 (52)	4 (33)	0,469
	Yok	10 (48)	8 (67)	
Sigara dumanı mazuriyeti	Var	15 (68)	4 (44)	0,253
	Yok	7 (32)	5 (56)	

Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir.

Her iki grupta besin alerjisi geliştiren çocuklar olası risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında cinsiyet, doğum şekli, SES, aile tipi, ilk 6 ay SAS ile beslenme, ilk 4 ay SAS ile beslenme ve ilk 6 ayda formül süt kullanma açısından fark saptanmamıştır (p değerleri sırası ile p=1, p=0,187, p=0,437, p=0,385, p=1, p=0,194, p=1). Ailede alerji öyküsü ve sigara dumanı maruziyeti açısından da fark saptanmamıştır (p değerleri sırası ile p=0,469, p=0,253).

Gelişen besin alerjisinin hangi besine karşı geliştiği Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Besin Alerjisi Hastalarının Etkene Göre Dağılımları

	Grup 1	Grup 2
Besin alerjisi	%6	%3
Yumurta alerjisi	%4,78	%1,31
Süt alerjisi	%2,15	%2,5
Süt ve yumurta alerjisi	%0,95	%0,75

Gelişen besin alerjilerinin kendi içinde dağılımları ve tipleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Besin Alerjisi Hastaların Etkene Göre Dağılımları ve Besin Alerji Tipleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	OR	p
Hasta sayısı	25	16		
Yumurta alerjisi	20 (80)	7 (43,8)	5,14	0,023*
Süt alerjisi	9 (36)	13 (81,2)	0,13	0,009†
Hem süt hem yumurta alerjisi	4 (17)	4 (25)		
Ig E bağımlı besin alerjisi	7(28)	5 (31)		
IgE bağımsız/ karma tip besin alerjisi	18(72)	11 (69)		1

(* = p<0.05 , † = p<0.01)

Besin alerjisi tanısı alan grup 1'deki hastaların %80 (n=20)'inin yumurta alerjisi olduğu gözlenirken, grup 2'de bu oran %43,7 (n=7)'idi. Yaşamın ilk bir yılında beslenmesine yumurta beyazı eklenen ve besin alerjisi geliştiren çocuklarda yumurta alerjisi görülme riski diğer gruba göre 5 kat artmış bulundu.

Süt alerjisi gelişimi açısından grup 1'de %36 (n=9) hasta, grup 2'de %81,2(n=13) hastada süte karşı alerji gelişmiş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede grup 2'de fazla saptanmıştır (p=0,009).

Hastaların ilk klinik yakınmaları ve hastalığın tuttuğu sisteme göre dağılımı Tablo 11'de verilmektedir. Grup 1'de cilt bulguları %68, GİS bulguları %32 oranında gözlenmiş olup, grup 2'de cilt bulguları %67,5, GİS bulguları %18,5, anafilaksi %6 oranında gözlenmiştir Etkene göre sistemlere baktığımızda grup 1'de yumurtaya karşı %56 cilt bulgusu gözlenirken, süte karşı %20'dir. Grup 2'de yumurtaya bağlı cilt bulgusu %18,5 iken süte karşı ise %43,5 oranında cilt bulgusu gözlenmiştir.

Tablo 11. Besin Alerji Hastalarının İlk Etkilenen Sistemleri

Hasta sayısı	Grup 1 n=25			Grup 2 n=16			
	Yumurta	Süt	Süt- ymrta	Yumurta	Süt	Süt- ymrta	
Ürtiker	7 (28)	2 (8)	-	2 (12,5)	2 (12,5)	-	
Cilt	AD	6 (24)	-	1 (6)	4 (25)	2(12,5)	
n (%)	Anjioödem	1 (4)	-	0	1 (6)	-	
GİS n (%)		2 (8)	3 (12)	3 (12)	-	1 (6)	2(12,5)
Anafilaksi n (%)		-	-	-	1 (6)	-	

Hastaların bulgularının başlama ve düzelme zamanları Tablo 12’de gösterilmiştir. İki grup arasında klinik bulguların başlaması ve tolerans gelişime ve şikayetlerin kaybolma zamanları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların tolerans gelişimi değerlendirildiğinde, grup 1’deki hastaların %92’si tolerans geliştirmişken grup 2’de %87,5’i tolerans geliştirmiştir. Eliminasyonu devam eden grup 1’de iki hasta mevcut olup biri süte karşı diğeri yumurtaya karşı alerjiktir. Süte alerjisi olan hasta 18 aylık olup süt ürünleri tüketirken sütü direkt kullanmamaktadır. Yumurtaya alerjik olan hasta ise 23 aylık olup yumurta beyazı eliminasyon diyeti devam etmektedir. Grup 2’de eliminasyonu devam eden 2 hasta mevcut olup her ikisi de süte karşı alerjiktir. Hastalardan biri 6 aylıkken süt ürününe karşı oral alerji geliştirmiş olup 27 aylıkken yapılan provokasyon testinde 16 ml ile ağız kenarında kızarıklık gelişmesi nedeni ile bir üst deneme dozu verilmeden gözlenen hastada 30. dakikada ağız çevresinde, sol göz kapağında, sol kulağında ve gövdenin üst kısmında kızarıklık gelişmesi ve hastanın öksürük şikayetide başlaması nedeni ile test sonlandırılmış olup eliminasyon diyetine devam edilmiştir. Diğer hasta 5 aylıkken süt ürünü sonrası anafilasi ile tanı almış olup 20 aylıkken diyeti açmak için yapılan provokasyon testinde 4 damla süt ile ağız etrafında minimal kızarıklık gelişen hastanın 4 ml süt sonrasında ses kısıklığı ve solunum sıkıntısı gelişmesi nedeni ile adrenalin uygulanarak test sonlandırılmış olup bir yıl daha eliminasyon diyetine devam etmesi planlanmıştır. Tolerans geliştirme zamanları değerlendirildiğinde grup 1 için ortalama 21 ay olup, grup 2 için ise 20 ay olarak tespit edilmiştir.

Besin alerjili hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Ek-2’de sunulmuştur.

Tablo 12. Besin Alerjisi Olan Hastalarının Bulgularının Başlama ve Düzeltme Zamanları

	Grup 1		Grup 2		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Bulguların başlama zamanı	6,52	±3,478	6,00	±3,83	0,656
Bulguların düzeltme zamanı	21,64	±9,49	20,07	±6,75	0,590
Aktif hastalık süresi	15,12	±8,84	13,71	±6,99	0,612

4.4. Yumurta Beyazının Büyümeye Etkisinin Değerlendirilmesi

Yumurta beyazının beslenmeye ilk bir yılda eklenmesi ile 12. ay sonrasında eklenmesi ile çocukların 12 ile 6 ay arasındaki HAZ, WAZ farkı Tablo 13’de sunulmaktadır. İki grup arasında büyüme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 13. İki Grubun Büyüme Karşılaştırılması

		Ortalama Z			
		skor	SS	n	p
Δ HAZ (12-6)	Grup 1	+0,06	$\pm 1,49$	365	0,85
	Grup 2	+0,04	$\pm 1,13$	483	
Δ WAZ (12-6)	Grup 1	+0,16	$\pm 0,88$	365	0,23
	Grup 2	+0,23	$\pm 0,63$	483	

Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir

4.5. Alerjik Hastalık Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Alerjik hastalık gelişimi açısından olası risk faktörleri sadece grup 1 verilerinden çıkarılabildiği için alerjik hastalık gelişimi açısından risk faktörleri grup 1 doğum kohortunda değerlendirilerek Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. Alerjik Hastalık Gelişimine Etki Eden Faktörler

		Alerjik hastalar	Sağlıklı çocuklar	P
Hasta Sayısı		73	345	
Cinsiyet n (%)	Kız	25 (34,2)	178 (51,6)	0,01*
	Erkek	48 (65,8)	167 (48,4)	OR=2,04
Doğum şekli n (%)	NSD	33 (45,2)	151 (44)	
	C/S	40 (54,8)	192 (56)	0,87
SES n (%)	Orta	17 (24,3)	127 (37,1)	0,04*
	Yüksek	53 (75,7)	215 (62,9)	OR=0,5
Anne yaş	Ortalama	28,79±5,55	29,41±5,42	0,38
Baba yaş	Ortalama	32,29±5,32	32,86±5,42	0,412
Anne eğitim yılı	Ortalama	9,37±3,942	8,61±3,947	0,138
Baba eğitim yılı	Ortalama	10,08±3,722	9,32±3,822	0,119
Aile tipi n (%)	Çekirdek	58 (79,5)	294 (85,7)	
	Geniş	15 (20,5)	49 (14,3)	0,21
İlk 6 ay SAS ile beslenme n (%)	Evet	28 (38,4)	161 (46,8)	
	Hayır	45 (61,6)	183 (53,2)	0,198
İlk 4 ay SAS ile beslenme n (%)	Evet	54 (74)	269 (78,2)	
	Hayır	19 (26)	75 (21,8)	0,443
İlk 6 ayda beslenmeye formül süt eklenmesi n (%)	Var	34 (46,6)	110 (31,9)	0,02*
	Yok	39 (53,4)	235 (68,1)	OR=1,8
Ailede alerjik hastalık öyküsü	Var	28 (38,4)	87 (25,2)	0,03*
	Yok	45 (61,6)	258 (74,8)	OR=1,8
Soba ile ısınma	Var	12 (19,7)	49 (15,7)	
	Yok	49 (80,3)	263 (84,3)	0,451
Sigara dumanına maruziyet	Var	36 (54,5)	154 (49,4)	
	Yok	30 (45,5)	158 (50,6)	0,499

(* = p<0,05) Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir.

Erkek cinsiyet, yüksek SES, ilk 6 ayda formül süt kullanımı alerjik hastalık gelişimi açısından risk faktörleri olarak saptandı (p değerleri sırası ile p=0,01, p=0,04, p=0,02). Alerjik hastalığı olan ve sağlıklı çocuklardan alınan kan tetkiklerinde anemi, ferritin ve B 12 vitamin düzeyleri Tablo 15’te verilmektedir. Alerjik hastalıkları olan ve sağlıklı çocukların nutrisyonel değerlendirmesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 15. Alerjik Hastalar ve Sağlıklı Çocukların Nutrisyonel Değerlendirmesi

		Alerjik hastalar	Sağlıklı çocuklar	p-değeri
Hasta Sayısı		73	345	
Anemi	Hb \geq 10,5	47 (72,3)	210 (72,2)	1
	Hb <10,5	18 (27,7)	81 (27,7)	
Ferritin	\geq 15	53 (93)	242 (88,6)	0,478
	<15	4 (7)	31 (11,4)	
B 12 vitamin düzeyi	\geq 205	28 (38,9)	107 (32,8)	0,338
	<205	44 (61,1)	219 (67,2)	

Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir.

Univaryant analizde anlamlı çıkmasına rağmen çok değişkenli analizde erkek cinsiyet, yüksek SES, ilk 6 ayda formül süt kullanımı ve aile alerji öyküsü değerlendirilerek alerji riskini öngörmedeki lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde erkek cinsiyet ve ilk 6 ayda beslenmeye formül süt eklenmesi anlamlı bulundu (p değerleri sırası ile p<0,02, p<0,03). Erkek olmak alerjik hastalık gelişim riskini 1,9 kat arttırdığı, ilk 6 ayda formül süt kullanımı ise alerjik

hastalık gelişim riskini 1,8 kat arttırdığı saptandı. Alerjik hastalık risk faktörleri multivaryant lojistik regresyon tets sonuçları Tablo 16’da gösterilmektedir.

Tablo 16. Multivaryans Lojistik Regresyon ile Alerjik Hastalık Gelişmesinde Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Risk Faktörü	RR (%95 GA)	p-değeri
Erkek cinsiyet	1.92 (1.12-3.30)	0.02*
İlk 6 ayda formül süt kullanımı	1.81 (1.1-3.1)	0.03*
Aile alerji öyküsü	0.62 (0.31-1.03)	0.06
SES	1.72 (0.98-2.98)	0.056

(* = $p < 0,05$)

Alerjik hastaların ve sağlıklı çocukların 6-12-18-24. aylardaki HAZ ve WAZ değerleri Tablo 17’de sunulmuştur. Alerjik hastalığı olan ve sağlıklı çocukların 6-12-18-24. aylarda bakılan boy kilo ölçümlerine göre hesaplanan z skorlarında bir fark saptanmamıştır.

Tablo 17. Alerjik Hastalığı Olan Çocuklar ile Sağlıklı Çocukların Z Skor Karşılaştırması

		Ortalama			
		Z skor	SS	n	p
Δ HAZ6	Alerjik hastalar	0,718	$\pm 1,66$	68	0,907
	Sağlıklı çocuklar	0,743	$\pm 1,56$	332	
Δ WAZ6	Alerjik hastalar	0,390	$\pm 0,98$	69	0,320
	Sağlıklı çocuklar	0,271	$\pm 0,88$	332	
Δ HAZ12	Alerjik hastalar	0,704	$\pm 1,13$	65	0,374
	Sağlıklı çocuklar	0,834	$\pm 1,06$	324	
Δ WAZ12	Alerjik hastalar	0,582	$\pm 1,12$	65	0,456
	Sağlıklı çocuklar	0,477	$\pm 1,00$	324	
Δ HAZ18	Alerjik hastalar	0,526	$\pm 1,11$	56	0,537
	Sağlıklı çocuklar	0,630	$\pm 1,14$	264	
Δ WAZ18	Alerjik hastalar	0,600	$\pm 1,12$	56	0,295
	Sağlıklı çocuklar	0,446	$\pm 0,96$	264	
Δ HAZ24	Alerjik hastalar	0,685	$\pm 1,11$	50	0,936
	Sağlıklı çocuklar	0,672	$\pm 1,03$	211	
Δ WAZ24	Alerjik hastalar	0,608	$\pm 1,16$	50	0,361
	Sağlıklı çocuklar	0,456	$\pm 1,02$	211	

Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir.

4.6. Besin Alerjisi Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Besin alerjisi gelişimi açısından olası risk faktörleri sadece grup 1 verilerinden çıkarılabildiği için besin alerjisi açısından risk faktörleri grup 1 doğum kohortunda değerlendirilerek Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18. Besin Alerjisi Gelişimine Etki Eden Faktörler

		Besin alerjili hastalar	Besin alerjisi gelişmeyen	p
Hasta sayısı		25	393	
Cinsiyet	Kız	7 (28)	196 (49,9)	0,039*
	Erkek	18 (72)	197 (50,1)	OR=2,5
Doğum şekli	NSD	13 (52)	171 (43,7)	
	C/S	12 (48)	220 (56,3)	0,534
Ses	Orta	7 (29,2)	137 (35,3)	
	Yüksek	17 (70,8)	251 (64,7)	0,661
Aile tipi	Çekirdek	19 (76)	333 (85,2)	
	Geniş	6 (24)	58 (14)	0,248
İlk 6 ay SAS ile beslenme	Evet	6 (24)	183 (46,7)	0,037*
	Hayır	19 (76)	209 (53,3)	OR=2,8
İlk 4 ay SAS ile beslenme	Evet	18 (72)	305 (77,8)	
	Hayır	7 (28)	87 (22,2)	0,468
İlk 6 ayda beslenmeye formül süt eklenmesi	Var	14 (56)	130 (33,1)	0,028*
	Yok	11 (44)	263 (66,9)	OR=2,5
Ailede alerjik hastalık öyküsü	Var	11 (44)	104 (26,5)	
	Yok	14 (56)	289 (73,5)	0,066
Soba ile ısınma	Var	1 (4,5)	69 (17)	
	Yok	21 (95,5)	291 (83)	0,147
Sigara dumanına maruziyet	Var	15 (68,2)	175 (49,2)	
	Yok	7 (31,8)	181 (50,8)	0,123

(* = p<0,05) Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü tutmamaktadır.

Erkek cinsiyet, ilk 6 ay SAS ile beslenme ve beslenmesine formül süt eklenmesi besin alerjisi gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (p değerleri sırası ile p=0,039, p=0,037, p=0,028). Erkek çocuk olma besin alerji gelişimini 2,5 kat arttırdığı saptanmıştır. İlk 6 ayda diyetle formül süt eklenmesi besin alerjisi gelişimini 2,5 kat arttırdığı saptanmıştır. İlk 6 ay anne sütü ile beslenmeyen çocuklarda besin alerji gelişme ihtimalinin 2,8 kat artmış olduğu saptanmıştır. Univaryant analizde anlamlı çıkmasına rağmen multivaryant analizde erkek cinsiyet, ilk 6 ay SAS ile beslenme ve ilk 6 ayda formül süt kullanımını değerlendirilerek besin alerji riskini öngörmedeki lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde erkek olmak besin alerjisi gelişim riski için anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırası ile p<0,02 p<0,03). Erkek olmak besin alerji gelişim riskini 2,52 kat arttırdığı saptanmıştır. Besin alerji gelişiminde risk faktörlerinin multivaryans lojistik regresyon değerleri Tablo 19’da verilmektedir.

Tablo 19. Multivaryans Lojistik Regresyon ile Besin Alerjisi Gelişmesinde Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Risk Faktörü	RR(%95 GA)	P değeri
Erkek cinsiyet	2.52 (1.02-6.21)	0.044*
Formül Süt	1.78 (0.62-5.19)	0.285
SAS 6 ay	1.79 (0.53-6.09)	0.348

(* = p<0,05)

Besin alerji tanımlı çocuklar ile besin alerjisi gelişmeyen çocukların z skorları Tablo 20’de gösterilmektedir. Besin alerjisi gelişen çocuklar ile besin alerjisi gelişmeyen çocukların büyümelerinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 20. Besin Alerji Hastaları ile Sağlıklı Çocukların Büyüme Karşılaştırması

		Ortalama Z			
		Skor	SS	n	p
Δ WHZ 6	Besin allerjili hastalar	- 0,180	\pm 0,97	24	0,901
	Sağlıklı çocuklar	- 0,155	\pm 0,96	371	
Δ HAZ 6	Besin allerjili hastalar	+ 0,849	\pm 1,02	24	0,721
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,731	\pm 1,61	376	
Δ WAZ 6	Besin allerjili hastalar	+ 0,265	\pm 1,00	24	0,880
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,293	\pm 0,89	377	
Δ WHZ 12	Besin allerjili hastalar	+ 0,329	\pm 1,44	22	0,657
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,188	\pm 1,07	367	
Δ HAZ 12	Besin allerjili hastalar	+ 0,539	\pm 1,22	22	0,22
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,829	\pm 1,06	367	
Δ WAZ 12	Besin allerjili hastalar	+ 0,482	\pm 1,43	22	0,966
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,496	\pm 1,00	367	
Δ WHZ 18	Besin allerjili hastalar	+ 0,495	\pm 1,24	18	0,400
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,237	\pm 1,14	302	
Δ HAZ 18	Besin allerjili hastalar	+ 0,376	\pm 1,37	18	0,368
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,626	\pm 1,12	302	
Δ WAZ 18	Besin allerjili hastalar	+ 0,543	\pm 1,40	18	0,759
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,468	\pm 0,97	302	
Δ WHZ 24	Besin allerjili hastalar	+ 0,203	\pm 1,22	16	0,793
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,131	\pm 1,05	245	
Δ HAZ 24	Besin allerjili hastalar	+ 0,634	\pm 1,19	16	0,875
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,677	\pm 1,03	245	
Δ WAZ 24	Besin allerjili hastalar	+ 0,505	\pm 1,43	16	0,937
	Sağlıklı çocuklar	+ 0,484	\pm 1,02	245	

Eksik veriler nedeni ile sayılar toplamı bütünü vermemektedir.

5. TARTIŞMA

Günümüzde, alerjik hastalıklar, son yıllarda hızla artarak bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son yüzyılın yeni epidemisi olarak tarif edilmektedir (274). Sık görülmesinin yanı sıra, besin alerjilerinde eliminasyon diyetine rağmen kazara olan maruziyetler ile meydana gelebilen anafilaksi sorunun ciddiyetini ve önemini arttırmaktadır. Alerjik hastalıklar küçük yaşlarda AD ve besin alerjisi kliniği ile kendini gösterirken ileri yaşlarda astım ve AR olarak izlenmektedir. Atopik yürüyüş olarak adlandırılan bu durum, atopik yatkınlığı olan kişide yaşamının her döneminde klinik şekli değişse bile alerjik hastalık görülmesine yol açmaktadır.

Tanı yöntemi olarak besin provokasyon yönteminin kullanıldığı Almanya'dan 1082 çocuğun katılımı ile yapılan doğum kohort çalışmasında doktor tanımlı besin alerji prevalansı 2 yaşta %6,6 , 3-9 yaşta %3,9 olarak saptanmış olup 2 yaşta yumurta alerji prevalansı %4,3 İSA prevalansı ise %3,1 bulunmuştur (275). Çin'den yapılan 1604 çocuktan oluşan doğum kohortunda ise besin alerji prevalansı %5,5-7,3 arasında tespit edilmiş olup, yumurta alerjisi sıklığı %3-4,4, İSA sıklığı %0,8-3,5 olarak bildirilmiştir (276). İngiltere'den 969 çocuğun dahil edildiği doğum kohort çalışmasında besin alerji prevalansı %6 bulunmuştur. En sık alerjinin süt ve yumurtaya karşı geliştiği belirtilmektedir (277). On farklı Avrupa ülkesinde yapılan çalışmaya göre alerji prevalansının en yüksek olduğu ülke Avusturya'dır (278). Avusturya'dan yapılan HealthNuts doğum kohort çalışmasında besin alerji prevalansı %10 saptanmış olup, besin alerjenleri %3 yer fıstığı, %8,9 çiğ yumurta, ve %0,8 susama olarak belirlenmiştir (279). Avusturya'da yapılan bir başka doğum kohortu çalışmasında 2 yaşta alerjen duyarlılığı %19,8 olarak saptanmış, duyarlanmanın gösterildiği besin %68,2 yumurta, %60 fıstık, %25,4 süt olarak saptanmıştır (45). ABD'de yapılan bir çalışmada besin alerjisinin geliştiği en sık alerjen %2.5 ile inek sütü, %1.3 ile yumurta olarak belirlenmiştir (16). Avrupa'da yumurta alerjisi sıklığının değerlendirildiği 12.000 katılımcı ile yapılan EuroPrevall çalışmasında ilk 2 yıl içindeki yumurta alerji insidansı %1,23 olarak bulunmuştur. Yumurta alerjisi insidansının en yüksek saptandığı ülkeler sırası ile İngiltere

(%1,95), Hollanda (%1,49), Almanya (%0,84), İspanya (%0,78), Polonya (%0,6), İtalya (%0,44), Litvanya (%0,15), Yunanistan (%0,11)'dir. Yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük insidans çıkmasının nedeni ise tanı yöntemi olarak DBPCFC kullanılmış olmasına bağlanmıştır (280).

Ülkemizde tüm ülke genelini yansıtan çalışmalar bulunmamakla birlikte çeşitli illerde yapılan yerel prevalans çalışmalarında besin alerjisi prevalansı kullanılan tanı yöntemi ve yaş aralığına göre %1 ile %8 arasında bildirilmektedir. Karadeniz yöresinde 6-8 yaş çocuklarda DBPCFC ile tanının doğrulandığı çalışmada besin alerjisi prevalansı %0,8 olarak saptanmış, besin alerjisi etkeni ise %18,1 sıklıkla süt ve %13,6 sıklıkla yumurta olarak bulunmuştur (281). Ege'de 0-17 yaş arasındaki çocuklarda besin alerji prevalansı %8,1 (genel çocuk polikliniğindeki hastalarda %4,1 alerji poliklinik hastalarında %14,5) olarak bildirilmiş, en sık besin alerjisi etkeni 0-17 yaş grubunda yumurta, 0-5 yaş grubunda ise süt olarak bulunmuştur. Adana'da 1377 bebekten oluşan doğum kohortunda ilk 1 yılda DBPCFC ile tanı koyulan besin alerjisi sıklığı %2,4 olarak bildirilmiştir. Yumurta alerjisi sıklığı %1,37, süt alerjisi sıklığı ise %0,85 olarak saptanmıştır (25).

Bu çalışmada besin alerji sıklığı birinci merkezde %6, ikinci merkezde ise %3 olarak tespit edilmiştir. Yumurta alerji sıklığı ise birinci merkezde %4,15, İSA sıklığı %2,15, hem süt hem yumurta alerji sıklığı ise %0,95 olarak saptanmıştır. İkinci merkezde yumurta alerji sıklığı %1,31 ile daha düşük saptanmış, süt alerji sıklığı %2,44, hem süt hem yumurta alerjisi sıklığı ise %0,75 olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları tanı kriteri olarak eliminasyona verilen cevap değerlendirilmesine ve DBPCFC'nin yapılmamış olmasına karşın besin alerjisi sıklığı ve yumurta alerjisi sıklığı ile dünya literatürüyle uyumlu, Europrevall çalışmasına göre ise yüksek olarak görülmektedir (274, 275, 276, 279). Yine ülkemizde yapılan tek doğum kohortu çalışmasına göre de yüksek olan sıklık tanı kriteri olarak eliminasyona verilen cevabın değerlendirilmesi ve DBPCFC'nin yapılmamış olması ile açıklanabilir.

Almanya'da yapılan bir doğum kohortunda doktor tanılı AD sıklığı 2 yaşta %16-17 olarak bildirilmektedir (282). DARC doğum kohort çalışmasında Hanifin-Rajka tanı kriterleri kullanılarak AD tanısı koyulmuş olup 1 yaşta %10,3, 6 yaşta %22,8 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 18. ayda nokta prevalans en yüksek

düzyeyde saptanmış olup %10 olarak bildirilmiştir (283). İsveç'te yapılan bir doğum kohort çalışmasında 2 yıllık atopik dermatit kümülatif insidansı %25 olarak saptamışlardır (284).

Civelek ve arkadaşlarının 10-11 yaş grubunda yaptığı ISAAC faz II çalışmasında son bir yıldaki hışiltı sıklığı %15,8, AD sıklığı ise %8,1 olarak bulunmuştur (285). Hastane kayıtlarından yapılan bir çalışmada 6300 çocuk hastada AD sıklığı %11,8 olarak bildirilmektedir (286). Denizli'de 7-15 yaş çocuklarda yapılan bir çalışmada AD sıklığı %4,5 olarak verilmektedir (287). Diyarbakır'da ISAAC kriterleri kullanılarak hayat boyu AD sıklığı %7,8 bulunmuştur (288). İstanbul'da 9991 çocukta yaşam boyu AD sıklığı %18,2 olarak bildirilmiştir (289). Adana'da yapılan doğum kohortu çalışmasında ilk 1 yılda bir defa olan hışiltı sıklığı %17, AD sıklığı ise %4,3 olarak saptanmıştır (25).

Bu çalışmada AD sıklığı birinci merkezde %12, ikinci merkezde ise %14,3 olarak tespit edilmiştir. Solunumsal alerji sıklığı ise birinci merkezde %5,3 , ikinci merkezde ise %6,8 olarak tespit edilmiştir. Ulusal literatürde ki doğum kohortu çalışma sonucuna göre yüksek olmakla birlikte, diğer çalışma sonuçlarıyla ve dünya literatürüyle benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Atopik hastalıkların gelişimi ve fenotipik ekspresyonu genetik ve alerjenler, sigara dumanı, hava kirliliği ve enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar. Atopik hastalıklardan birincil koruma önlemleri ise özellikle erken postnatal beslenmenin düzenlenmesi ve çevresel alerjenlerden korunmayı içerir. Özellikle gelişmiş ülkelerde son dönemde gözlenen besin alerjisi epidemisi, erken immüntolerans mekanizmalarında ki giderek artan yetmezlik ile açıklanmaktadır ve bu durum erken çocukluk dönemi beslenme önerilerinin tekrar gözden geçirilmesini sağlamıştır. Beslenmede özellikle yüksek riskli çocuklarda alerjen besinlerin geciktirilmesi önerilerinin yerini bebeğin halen anne sütü aldığı dönemde geciktirilmeden eklenmesinin tolerans gelişimini arttırarak ileride alerjik hastalık gelişimi riskini azaltacağı önerileri almıştır.

Alerjenin diyete erken eklenmesi ile daha az alerji geliştiğini gösteren ilk çalışma 4-11 ay arası 630 süt çocuğunun dahil edildiği ve yer fıstığı alerjisinin araştırıldığı LEAP çalışmasıdır. Duyarlanması olmayan grupta her hafta yer fıstığı alanlarda yer fıstığı alerjisi %1,6, yer fıstığı tüketmeyenlerde %13,7 olarak

bildirilmiştir. Duyarlanması olan grupta ise yer fıstığı alerjisi yer fıstığı tüketenlerde %10,6 tüketmeyenlerde %35 olarak bulunmuştur (147). Benzer olarak Nwaru ve arkadaşları tip 1 diabet çalışması için prospektif takip ettikleri bir doğum kohortunda çocukların beslenme kayıtları diyetle eklenme zamanlarının tutulduğu çalışmada katı gıdaların beslenmeye geç eklenmesinin 5 yaşta hem besin hem inhaler alerjen duyarlılığını arttırdığını belirtmiştir (290). Avusturya'dan 11-15 ay arası 2589 süt çocuğunun dahil edildiği kesitsel çalışmada yumurta beyazına duyarlanma çocukların %17'sinde saptanmış, provokasyon testinden sonra çocukların %9,2'si yumurta alerjisi tanısı almıştır (150). Çalışmanın sonucunda beslenmeye yumurtanın 4-6 ay arasında eklenmesine kıyasla 10-12 ay arasında eklenmesinin alerji gelişim riskini 1.6 kat, 12 aydan sonra eklenmesinin ise 3.4 kat arttırdığı saptanmış, bu etkinin risk faktörü olmayan çocuklarda da devam ettiği görülmüştür. Dört altı ay arasında yumurtanın tam pişmiş olarak tüketilmesi, fırınlanmış (kek, bisküvi) besinler içerisinde tüketilmesine göre daha koruyucu olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada emzirme süresi ya da diğer katı besinlerin beslenmeye eklenmesi ile yumurta alerjisi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışma sonucunda, potansiyel olarak alerjik besinlerin 4-6 ay arasında ki kritik pencere döneminde verilmesinin oral toleransı sağladığı belirtilmiştir. Bu ve takip eden çalışmalardan elde edilen kanıtlar doğrultusunda alerji konusunda ki otoriteler tarafından hamilelik ve emzirme boyunca annenin diyetinde (major alerjen besinler dahil) kısıtlama yapılmaması ve 4-6 ay arasında potansiyel alerjen besinler de dahil olmak üzere tamamlayıcı beslenmeye eklenmesi önerilmektedir (150).

Bu çalışmada yaşamın ilk bir yılında beslenmesine yumurta beyazı eklenen çocuklarda besin alerjisi gelişme riski eklenmeyenlere göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Diyetle yumurta beyazının eklenmesi gelişen besin alerjisinin yumurta alerjisi olma ihtimalini 5 kat arttırdığı tespit edilmiştir. EuroPrevall çalışmasında da beslenmeye yumurtanın eklenmesi ile yumurta alerji gelişiminin paralel olarak artmış olduğu ve bu etkinin yaklaşık 15 aya kadar sürdüğü gösterilmiştir (279). Ancak, çalışmamızda beslenmede ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme asıl amaç olduğundan, alerjen besinin kritik pencere dönemi olarak kabul edilen 4-6 aylık dönemde verilmediği unutulmamalıdır. Koplin ve ark çalışmasında yumurtanın 4-6 ay arasında eklenmesine kıyasla 10-12 ay arasında eklenmesinin

alerji gelişim riskini 1.6 kat, 12 aydan sonra eklenmesinin ise 3.4 kat arttırdığı saptanmıştır (150).

Besin alerjilerinin genelde prognozunun iyi seyrettiği süt için iki yaşında %60-76, 3 yaşında %85-90, 15 yaşından önce %97 iyileşmekte olduğu bildirilmektedir (291, 292). Yumurta alerjisi de süt gibi selim seyirli olup %50 3 yaşında, %66 5 yaşında düzelmektedir (226). Ancak üçüncü düzey bazı merkezlerde besin alerjilerinin daha geç iyileştiği bildirilmektedir (224, 227). EuroPrevall çalışmasında yumurta alerjisinin %50'sinde 1 yıl içinde tolerans gelişmekte olup iyi prognozlu olarak değerlendirilmektedir. Literatürdeki diğer çalışmalardan daha kısa bir süre bildirmesini de tanının DBPCFC ile doğrulanmasına bağlanmıştır (279).

Bu çalışmada hastaların tolerans gelişimi değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların %92'si tolerans geliştirmişken grup 2'de %87,5'i tolerans geliştirmiştir. Tolerans geliştirme zamanları değerlendirildiğinde grup 1 için ortalama 21 ay, grup 2 için ise 20 ay olarak tespit edilmiştir. Besin alerjisine tolerans gelişim zamanı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Yumurta beyazının diyetten eklenmesi ve eklenmemesinin büyümeye olan etkisi değerlendirildiğinde de her çocuğun 6. ve 12. ayda ki boy ve kilo farkının z skoru karşılaştırılması ile büyümede fark geliştirmede tespit edilmiştir.

Besin alerji bulguları ilk yılda daha çok cilt ve GİS tutulumu şeklinde gözlenirken ileri yıllarda özellikle GİS semptomları azalarak solunumsal ve sistemik etkili reaksiyonlar gözlemlendiği belirtilmektedir (276).

Bu çalışmada grup 1'de cilt bulguları %68, GİS bulguları %32 oranında gözlenmiş olup, grup 2'de cilt bulguları %67,5, GİS bulguları ise %18,5 oranında gözlenmiştir. Anafilaksi gelişimi ise sadece grup 2'de 1 vakada süt ürününe karşı gözlenmiştir. Bu hasta anafilaksi sonrası besin alerjisi tanısı almıştır. Yaşamın ilk bir yılında yumurta beyazının beslenmeye eklendiği birinci grupta anafilaksi saptanmamıştır.

Fransa'da bir çalışmada toplumda besin alerjisi sıklığı %3 verilmekte olup yaklaşık 4 yaş civarında bu çocuklarda %6 oranında astım ve rinit benzeri solunumsal şikayetlerin geliştiği belirtilmektedir (45). Alerjik yürüyüş nedeni ile besin alerjisi gelişen çocuklarda ileri yaşlarda daha yüksek oranda solunumsal alerji geliştiği yapılmış bir çok çalışmada ileri sürülmektedir. Çalışmamızın önemli

sonuçlarından biri ise iki grup arasında besin alerjisi açısından fark saptanmış olmasına karşın genel alerji sıklığının farklı olmaması, diğer alerjik hastalıklar açısından fark saptanmamasıdır. Besin alerjisi tanılı hastaların %17'sinde (n=7) solunumsal alerji şikayetleri gelişmiştir. Bu hastaların 4'ü grup 1 hastaları oluştururken 3'ünü grup 2 deki hastalar oluşturmaktadır. Artmış besin alerji prevalansına rağmen solunumsal alerjide bu fark izlenmemiş, iki grup arasında solunumsal alerji gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Besin alerjilerinde spesifik alerjene karşı duyarlanma olması halinde semptomatik tedavinin yanı sıra hastalara immünoterapi uygulanması önerilmektedir. Amaç alerjen besinin düşük dozdan başlanarak belirli aralıklar ile tedricen arttırılan dozlarda düzenli oral alımı sonrası tolerans gelişmesidir. Bu sayede kazara maruz kalma durumunda gelişecek anafilaksi önlenebilmektedir. Spesifik oral tolerans indüksiyonunun hastalığın doğal seyrini etkilemese bile alerjik reaksiyon oluşturacak doz eşiğini arttırdığı ve eliminasyon diyetine göre daha üstün olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda besin alerjisi bulgularının şiddetli olmaması, tolerans gelişme süresinin diğer grupla aynı olması ve diğer alerjik hastalıkların gelişme riskini yaş grubu erken olmakla birlikte arttırmaması dikkate alındığında uzun dönemde immüntoleransı tetiklemiş olabileceği ileri sürülebilir.

Cinsiyetin alerjik hastalık gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda ilk 10 yaşta olmak üzere erkeklerde daha sık gözleendiği bildirilmektedir. Yapılan bir prospektif doğum kohort çalışmasında yaş ve cinsiyete göre deri prick testi, IgE düzeyleri ve astım kliniği ilişkisi incelendiğinde 11 yaşa kadar giderek azalan bir oranda erkek çocuklarda daha sık gözleendiği kaydedilmiştir (43). Alerjik hastalıkların erkek cinsiyette daha sık görülmesi tam olarak açıklanamamakla birlikte farklı mekanizmalar ileri sürülmektedir. Astımlı hastalarda erkek çocukların hava yollarının ve akciğer hacimlerinin aynı yaştaki kızlara kıyasla daha küçük olmasının etken olabileceği, ayrıca erkek çocukların hava yolu direncinin kızlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (39, 41). Seks hormonlarının immün sistem üzerine olan etkisi incelendiğinde testesteronun immatür B hücrelerinde apoptozisi hızlandırıp farklılaşmasını engelleyerek Ig üretimini azaltırken, östrojenin B hücre farklılaşmasını ve Ig üretimini uyardığı bilinmektedir.

Ancak çocukluk döneminde yapılan çoğu araştırmada erkek hakimiyeti gözlenmekte olup genetik olarak atopik ve alerjik hastalıklara daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Özellikle yetişkin yaşta kadın hakimiyetinde olan hastalıklarda hormonların yanı sıra yaşam şeklinin genetiğe olan etkisi ile açıklanmaktadır (293). Erkek çocuklarda artmış histamin salınımı mast hücrelerinin daha gelişmiş olmasına bağlanmaktadır (42). IgE aracılı besin alerjisi prevalans çalışmalarının incelendiği bir çalışmada adolesan döneme kadar olan erkek çocuklarda besin alerjisi sıklığının kızlara göre anlamlı derecede yüksek bulunduğunu (erkek/kız oranı 1,8) bildirilmiştir (47). Bir başka çalışmada ise erkeklerde besin alerjisinin 2 kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (44). Besin alerjileri ile ilgili yapılan bir çok kohort çalışmasında erkek hakimiyetinde olduğu saptanmıştır (45). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak alerjik hastalık gelişme riski erkeklerde 1.9 kat, besin alerjisi gelişme riski ise 2.5 kat fazla bulunmuştur.

Literatürde SES'in alerjik hastalık gelişimi üzerine etkileri açısından çok farklı sonuçlar bildirilmektedir. Düşük SES'e bağlı yetersiz beslenme, kalabalık ortam, kötü çevre koşulları, evde rutubet olması ve artmış sigara dumanı maruziyeti nedeni ile astım ve tekrarlayan hışıltı gibi hastalıkların arttığı ileri sürülmektedir (73, 74, 75). Diğer yandan artan SES ile küçülen aile yapısı, ev içi konforda düzelleme, kişisel temizlik standartlarında yükselme, aile bireyleri arasındaki çapraz enfeksiyonun azalması nedeni ile alerjik hastalık prevalansının arttığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (294,295). Finlandiya'da 40118 annenin kayıtlarından yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında SES ile 1-6 yaş arasında alerjik hastalık gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (296). URECA doğum kohortunda SES içinde değerlendirilen verilere ayrı ayrı bakılmış ve sadece annenin eğitim düzeyinin yüksek olması ile alerjik duyarlanma arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (297). Bu çalışmada da univaryans analizlerde yüksek SES'in alerjik hastalıkları arttırdığı izlenmiş olmasına rağmen multivaryans analizlerde risk faktörü olarak bulunmamıştır. Genel alerji üzerine etkisi saptanmazken, besin alerjisi gelişimi açısından da etkisi gösterilmemiştir.

Alerjik hastalık gelişiminde genetik faktörlerin etkisi bilinmektedir. Aynı çevrede yaşayan monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmaları ile bu kanıtlanmıştır (55, 56). Ailede anne, baba ya da kardeşten herhangi birinde alerjik hastalığın olması

çocukta alerjik hastalık riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Bu çalışmada da ailede alerjik hastalık öyküsü olması univaryans analizlerde alerjik hastalık gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiş olmasına karşın multivaryans analizlerde bu etki ortadan kalkmıştır. Bu bulgu ailelerin alerji öyküsünü verirken söylememiş olabileceği ile açıklanabilir. Besin alerjisinde de ailede alerjik hastalık öyküsünün etkisi gösterilememiştir.

Anne sütünün bilinen birçok koruyucu etkisine rağmen besin alerjilerinden koruyucu etkisi tartışmalıdır. Alerji gelişimi açısından koruyucu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (298, 299). Besin alerjisi gelişiminde koruyucu etkisi olduğu 1995 yılında Lancet'te yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir (300). Muraro ve arkadaşları en az 3-6 ay emzirmek , katı gıdaları 4 aydan önce vermemek ile 3 yaşa kadar besin alerji ve AD gelişimini engellediği, tekrarlayan hışıltı ve astımı ise 6-17 yaşa kadar azalttığını belirtmektedir (301). Wright ve arkadaşları en az 4 ay anne sütü almanın 36 aya kadar tekrarlayan hışıltıdan koruduğunu saptamıştır (302). Yine bir doğum kohortunda ilk 4 ay SAS ile beslenmenin AD'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (303). Başka bir doğum kohortunda ise anne sütü almayan çocuklarda besin alerjisi gelişimi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (146). Hong Kong'da atopi üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi amacı ile yapılan çalışmada 3 ay SAS alınmasının koruyucu olduğu vurgulanmıştır (44). DSÖ de alerjiden korunma olarak ilk 6 ay SAS ile beslenmesini önermektedir. Lancet'te 2016'da yayınlanan bir metaanalizde ise emzirmenin alerjik hastalıktan koruyucu etkisi gösterilememiştir (304).

Bu çalışmada sağlıklı çocuklarda SAS ile 6 ay beslenme oranı %46,8 iken, alerjik hastalığı olanlarda %38,4 oranında saptanmış olup oransal olarak sağlıklı çocuklarda daha yüksek olmakla birlikte alerjik hastalık gelişimi için bu etki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Besin alerjisi gelişimine anne sütünün etkisine baktığımızda ilk 6 ay anne sütü ile beslenmeyen çocuklarda besin alerji gelişme riski 2.8 kat artarken multivaryans analizlerde bu etki ortadan kalkmıştır. Ancak beslenmeye ilk 6 ay içerisinde formül süt eklenmesinin alerjik hastalık gelişme riskini 1.8 kat arttırdığı saptanmıştır.

Besin alerjisi olan çocukların eliminasyona bağlı yetersiz beslenmesi nedeniyle büyüme geriliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak bazı

çalışmalarda süt alerjisi haricinde yer fıstığı gibi beslenmede çok önemli olmayan alerjen nedeni ile kısıtlama yapılan çocukların büyümelerinin geri kalması kronik enflamasyona bağlanmaktadır (305). Yapılan bir çalışmada besin alerjisi ve AD tanılı hastaların 1 ve 4 yaşlarında karşılaştırıldığında 1 yaşta hem HAZ hem WAZ geri iken 4 yaşta sadece HAZ'ın daha geri kaldığı belirtilmektedir. Besinden kaıman çocukların ileride fazla kilolu olma ihtimallerinin olmadığı gibi düşük kiloluda olmayacakları belirtilmektedir (306). Yapılan başka bir çalışmada besin alerjisi olan ve olmayan çocukların ağırlık ve boy ortalamalarının hafif düşük olsa da normal persantillerde olacağı belirtilmiştir (307). Bu çalışmada alerjik hastalığı olan çocuklar ve sağlıklı çocukların 24 aya kadar olan büyümelerinde fark saptanmamıştır. Yumurta beyazının diyete eklenmesi ve eklenmemesinin büyümeye olan etkisi değerlendirildiğinde de her çocuğun 6. ve 12. ayda ki boy ve kilo farkının z skoru karşılaştırılması ile büyümede fark geliştirmede tespit edilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri retrospektif olması nedeni ile hastalara DBPCFC yapılamamış olmasındır. Ancak Europrevall gibi çok geniş bir çalışmada bile çocukların %42'sine bu test ailelerin reddetmesi ya da anafilaksi yksu nedeni ile uygulanamamıştır (279). Ayrıca alışmamızda alerji bulgusu olan, tanı almış, ya da şüpheli olguların dosyaları ocuk alerji uzmanları ile birlikte tekrar değerlendirilerek tanısı doğrulanmıştır. Katılımcıların rastgele örnekleme yöntemi seçilmemiş olması bir kısıtlılık olarak görülebilir ancak bunun yerine sosyodemografik özellikleri farklı olmayan iki doğum kohortu çalışmaya dahil edilmiştir. Diğer kısıtlılığı ise ikinci merkezde alerjik hastalıklar dahil kronik hastalık yksu sorgulanmış olmasına karşın, ebeveynlerin özellikle alerjik hastalık yksu sorulmadığından bunu belirtmemiş olabileceği ve bu etkinin analizlerde karıştırıcı etkenler arasında yer almamış olabileceğidir. nc kısıtlılık ise solunumsal alerji gelişimi açısından  yaş grubunun erken olması ve atopik yürüyüşün gösterilememiş olmasındır. Çalışmamızın iki geniş doğum kohortunu içeriyor olması, DBPCFC testi yapılmamış olmasına karşın alerji bulguları saptanan ya da şüpheli olan dosyaların ocuk alerji uzmanlarıyla tekrar değerlendirilip tanının doğrulanması, alerji gelişimi açısından risk faktörlerinin, olası tüm faktörlerin sorgulandığı birinci grupta bakılmış olması ve solunumsal alerji gelişimi açısından her iki grubunda aynı yaş grubunu içermesi güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Yaşamın ilk yılında altıncı aydan sonra beslenmeye yumurta beyazı eklenen birinci merkezde besin alerji sıklığı %6, yumurta alerji sıklığı %4,15, İSA sıklığı %2,15, hem süt hem yumurta alerji sıklığı ise %0,95 olarak saptanmıştır.

2. Yaşamın ilk yılından sonra beslenmeye yumurta beyazı ekleyen ikinci merkezde besin alerjisi sıklığı %3, yumurta alerji sıklığı %1,31, İSA sıklığı %2,44, hem süt hem yumurta alerjisi sıklığı ise %0,75 olarak saptanmıştır.

3. Yaşamın ilk bir yılında altıncı aydan sonra beslenmeye yumurta beyazı eklenmesi besin alerjisi gelişme riskini 2 kat arttırmaktadır.

4. Yumurta beyazının beslenmeye 6-12 ay arasında eklenmesi durumunda gelişen besin alerjisinin yumurtaya karşı olma riski 5 kat fazladır.

5. Yumurta beyazının beslenmeye 12 ay sonrasında eklendiği grupta da İSA anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

6. Grup 1'de cilt bulguları %68, GİS bulguları %32 oranında gözlenmiş olup, grup 2'de cilt bulguları %67,5, GİS bulguları ise %18,5 oranında gözlenmiştir.

7. Anafilaksi gelişimi ise sadece grup 2'de 1 vakada süt ürününe karşı gözlenmiştir. Yaşamın ilk bir yılında yumurta beyazının beslenmeye eklendiği birinci grupta anafilaksi saptanmamıştır.

8. Tolerans geliştirme zamanları grup 1 için ortalama 21 ay, grup 2 için ise 20 ay olarak tespit edilmiştir. Besin alerjisine tolerans gelişim zamanı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

9. Birinci merkezde AD sıklığı %12, ikinci merkezde %14,5 olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

10. Solunumsal alerji sıklığı birinci merkezde %5,3, ikinci merkezde %6,8 olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

11. İlk 6 ay SAS ile beslenmek besin alerjisi gelişimine karşı 2.8 kat koruyucudur. Bu etki cinsiyet, SES ve ilk 6 ayda mama kullanımı faktörleri eklendiğinde ortadan kalkmaktadır.

12. İlk 6 ay içerisinde beslenmeye formül süt eklenmesi besin alerji gelişim riskini 2.5 kat arttırmaktadır. Ancak bu etki SES, cinsiyet ve ilk 6 ay SAS ile beslenme faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde ortadan kalkmaktadır.

13. İlk 6 ay içerisinde beslenmeye formül süt eklenmesi alerjik hastalık gelişim riskini 1.8 kat arttırmaktadır.

14. Yumurta beyazının diyeteye geç eklenmesinin büyümeye etkisi saptanmamıştır.

15. Erkek olmak alerjik hastalık gelişme riskini 1.9 kat, besin alerji gelişim riskini 2.5 kat arttırmaktadır.

16. Yüksek SES 'in alerjik hastalık gelişim riskini 0.5 kat arttırdığı saptanmış, ancak multivaryans analizlerde bu etki ortadan kalkmıştır.

17. Ailede alerjik hastalık öyküsünün mevcut olmasının alerjik hastalık gelişim riskini 1.8 kat arttırdığı saptanmış, ancak multivaryans analizlerde bu etki ortadan kalkmıştır.

18. Doğum şekli, anne yaşı, baba yaşı, anne eğitim yılı, baba eğitim yılı, aile tipi, soba ile ısınma, sigara dumanına maruziyet ile alerjik hastalık gelişimi arasında etki bulunmamıştır.

19. Alerjik hastalığı olan çocuklar ile diğer çocukların büyümeleri arasında fark saptanmamıştır.

20. Alerjik hastalığı olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında anemi gelişimi, ferritin eksikliği, B12 eksikliği açısından fark saptanmamıştır.

21. Doğum şekli, SES, aile tipi, ailede alerjik hastalık öyküsü, soba ile ısınma, sigara dumanına maruziyet ile besin alerji gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

22. Besin alerjisi gelişen çocuklar ile diğer çocukların büyümeleri arasında fark saptanmamıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 2004; 469-478.
2. Beasley R. and The International Study of Asthma. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC." *The Lancet* 351(9111), 1998; 1225-1232.
3. Paramesh H. Epidemiology of asthma in India. *The Indian Journal of Pediatrics*, 69(4), 2002; 309-312.
4. Civelek, E., Cakir, B., Boz, A. B., et al. 2 Extent and Burden of Allergic Diseases in Elementary Schoolchildren: A National Multicenter Study. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 20(4), 2010; 280.
5. Bousquet J., Bousquet P. J., Godard P., Daures J. P. The public health implications of asthma. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(7), 2005; 548-554.
6. Barnett S. B. L., Nurmagambetov T. A. Costs of asthma in the United States: 2002-2007. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(1), 2011; 145-152.
7. Beyhun N. E., Soyer Ö. U., Kuyucu S., et al. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey–I: The cost and its determinants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 20(1), 2009; 72-80.
8. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003664. Review. PubMed PMID: 17054180.
9. Kramer M. S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 9(2), 2014; 447-483.

10. Asher M. I., Keil U., Anderson H. R., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European respiratory journal*, 8(3), 1995; 483-491.
11. Beasley R., The International Study of Asthma. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet*, 351(9111), 1998; 1225-1232.
12. Weiland S. K., Björkstén B., Brunekreef B., et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *European Respiratory Journal*, 24(3), 2004; 406-412.
13. Ellwood P., Asher M. I., Beasley R., et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods [Research Methods]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9(1), 2005; 10-16.
14. Lai C., Beasley R., Crane J., et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 64, 2009; 476-483.
15. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R., et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 62(9), 2007; 758-766.
16. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric allergy and immunology*, 8(4), 1997; 161-168.
17. Björkstén B., Clayton T., Ellwood P., et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(2), 2008; 110-124.
18. Asher M. I., Montefort S., Björkstén B., 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. *The Lancet*, 368(9537), 2006; 733-743.

19. Flohr C., Weiland S. K., Weinmayr G., et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *Journal of allergy and clinical immunology*, 121(1), 2008; 141-147.
20. Saraçlar Y., Kuyucu S., Tuncer A., et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 91(5), 2003; 477-484.
21. Civelek E., Sahiner U., Yüksel H., et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(4), 2011; 270-277.
22. Güler N., 'Alerjik Rinit'. Şekerel B.E.(ed.) *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji*, (2015); 495-508.
23. Sicherer S. H., and Sampson H. A. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2) 2010; 116-125.
24. Mustafayev R., Civelek E., Orhan F., et al. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergologia et immunopathologia*, 41(6), 2013; 387-396.
25. Doğruer D. Alerjik Hastalıkların Sıklığı ve Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri, Doğum Kohort Çalışması. CUTF Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Adana 2012.
26. Oryszczyn M. P., Bouzigon E., Maccario J., et al. Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 119(1), 2007; 57-63.
27. Wahn U. What drives the allergic march?. *Allergy*, 55(7), 2000; 591-599.
28. Branum A. M., Lukacs S. L. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*, 124(6), 2009; 1549-1555.
29. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 113(1), 2004; 8-14.

30. Peters S. .The impact of comorbid atopic disease on asthma: clinical expression and treatment. *Journal of Asthma*, 44(3), 2007; 149-161.
31. Nickel R., Kulig M., Forster J., et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *Journal of allergy and clinical immunology*, 99(5), 1997; 613-617.
32. Rhodes H. L., Sporik R., Thomas P., et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(5), 2001; 720-725.
33. Lau S., Nickel R., Niggemann B., et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatric respiratory reviews*, 3(3), 2002; 265-272.
34. Punekar Y. S., Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(12), 2009; 1889-1895.
35. Lowe A. J., Carlin J. B., Bennett C. M., et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(5), 2008; 1190-1195.
37. Prescott S. L., Macaubas C., Holt B. J., et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *The Journal of Immunology*, 160(10), 1998; 4730-4737.
38. Martinez F. D.. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respiratory research*, 2(3), 2001; 129.
39. Tepper R. S., Morgan W. J., Cota K., et al. Physiologic Growth and Development of the Lung during the First Year of Life 1, 3. *American Review of Respiratory Disease*, 134(3), 1986; 513-519.
40. Nicolai T., Illi S., Tenbörg J., et al. Puberty and prognosis of asthma and bronchial hyper-reactivity. *Pediatric allergy and immunology*, 12(3), 2001; 142-148.
41. Weiss S. T., Tosteson T. D., Segal M. R., et al. Effects of asthma on pulmonary function in children. *Am Rev Respir Dis*, 145, 1992; 58-64.

42. Ben-Shoshan M., Soller L., Harrington D. W., et al. Eczema in early childhood, sociodemographic factors and lifestyle habits are associated with food allergy: a nested case-control study. *International archives of allergy and immunology*, 166(3), 2015; 199-207.
43. Mohammad H. R., Belgrave D., Kopec Harding K., et al. Age, sex, and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016
44. Yung J., Yuen J. W., Ou Y., Loke A. Y. Factors Associated with Atopy in Toddlers: A Case-Control Study. *International journal of environmental research and public health*, 12(3), 2015; 2501-2520.
45. Alduraywish S. A., Lodge C. J., Vicendese D., et al. Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: A longitudinal study of a cohort at risk of allergic disease. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015
46. Peters R. L., Allen K. J., Dharmage S. C., et al. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(5), 2015; 953-963.
47. Kelly C., Gangur V. Sex disparity in food allergy: evidence from the PubMed database. *Journal of allergy*, 2009.
48. Liu A. H., Jaramillo R., Sicherer S. H., et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(4), 2010; 798-806.
49. Koplin J. J., Dharmage S. C., Ponsonby A. L., et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy*, 67(11), 2012; 1415-1422.
50. Walker W. A. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(Suppl. 2), 2013; 8-15.
51. Penders J., Thijs C., van den Brandt P. A., et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*, 56(5), 2007; 661-667.

52. Renz-Polster H., David M. R., Buist A. S., et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(11), 2005; 1466-1472.
53. Martinez F. D., Holberg C. J. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. *Clinical & Experimental Allergy*, 25(s2), 1995; 68-70.
54. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(3), 2004; 381-386.
55. Edfors-Lubs, M. L. Allergy in 7000 twin pairs. *Allergy*, 26(4), 1971; 249-285.
57. Burks A. W., Tang M., Sicherer S., et al. ICON: food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4), 2012; 906-920.
58. Høst A., Koletzko B., Dreborg S., et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*, 81(1), 1999; 80-84.
59. Greer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 121(1), 2008; 183-191.
60. Barnes K. C. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *Journal of allergy and clinical immunology*, 106(5), 2000; 192-200.
61. Ober C., Hoffjan S.. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes and immunity*, 7(2), 2006; 95-100.
62. Van Eerdewegh P., Little R. D., Dupuis J., et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*, 418(6896), 2002; 426-430.
63. Baldini M., Carla Lohman I., Halonen M., et al. A Polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14

levels and with total serum immunoglobulin E. *American journal of respiratory cell and molecular biology*,20(5), 1999; 976-983.

64. Arruda L. K., Sole D., Baena-Cagnani C. E., Naspitz C. K..Risk factors for asthma and atopy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5(2), 2005; 153-159.

65. Birben E., Kalaycı C.Ö., Alerjik Hastalıklarda Genetik Faktörler Ve Gen-Çevre Etkileşimi. Kale G, Tuncer A (ed.) *Katkı Alerji-I*, 2011; 607-621.

66. Krämer U., Altmann,V., Behrendt H., et al. Comparison of the influence of socioeconomic factors on air pollution health effects in West and East Germany. *Air pollution epidemiology report series*. Brussels, The European Commission, 1997; 41-48.

67. Zaman K., Takeuchi H., Yunus M., et al. Asthma in rural Bangladeshi children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 74(6), 2007; 539-543.

68. Karmaus W., Botezan C. .Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *Journal of epidemiology and community health*, 56(3), 2002; 209-217.

69. Smith G. D., Bartley M., Blane D..The Black report on socioeconomic inequalities in health 10 years on. *BMJ: British Medical Journal*,301(6748), 1990; 373.

70. Basagaña X., Sunyer J., Kogevinas M., et al. European Community Respiratory Health Survey. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol*. 2004 Jul 15;160(2):178-88.

71. Cesaroni G., Farchi S., Davoli M., et al. Individual and area-based indicators of socioeconomic status and childhood asthma. *Eur Respir J*. 2003 Oct;22(4):619-24.

72. Mungan, D., Celik, G., Sin, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 53(9), 1998; 870-873.

73. Cope S. F., Ungar, W. J.,Glazier, R. H. Socioeconomic factors and asthma control in children. *Pediatric pulmonology* 43(8), 2008: 745-752.

74. Weitzman, M., Gortmaker, S., Sobol, A. Racial, social, and environmental risks for childhood asthma."American Journal of Diseases of Children 144(11), 1990; 1189-1194.

75. Bruce, N., Perez-Padilla, R., Albalak, R..Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. Bulletin of the World Health Organization, 78(9),2000; 1078-1092.

76. Mattes, J., Karmaus, W., Moseler, M., et al. Accumulation of atopic disorders within families: a sibling effect only in the offspring of atopic fathers. Clinical and Experimental Allergy, 28, 1998; 1480-1486..

77. World Health Organization. "Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals." 2009 ; 9-19.

78. Cunningham, A. S., Jelliffe, D. B., Jelliffe, E. P.. Breast-feeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review. The Journal of pediatrics, 118(5), 1991; 659-666.

79. Uauy R, Quan R, Gil A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. J Nutr. 124(8Suppl), 1994;1436-1441.

80. Hay W.,Levin M., Sondheimer J., et al. Pediatri Tanı ve Tedavi Kitabı Lage (çev: Sarılioğlu F., Varan A., Yazıcı N., et al.) Güneş Tıp Kitapevleri, 2013; 273-299.

81. Jones, Andrew D., et al. "World Health Organization infant and young child feeding indicators and their associations with child anthropometry: a synthesis of recent findings." Maternal & child nutrition 10(1) 2014; 1-17.

82. Hambraeus, Leif. "Proprietary milk versus human breast milk in infant feeding. A critical appraisal from the nutritional point of view." Pediatric Clinics of North America 24(1) 1977; 17.

83. Goldman A. S., Garza C., Nichols B. L., et al. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. The Journal of pediatrics, 100(4), 1982; 563-567.

84. Chandra R. K. "Immunological aspects of human milk." Nutr Rev 36.9 (1978): 265-272.

85. Emödi G., and M. Just. "Interferon production by lymphocytes in human milk." *Scandinavian journal of immunology* 3(2) 1974; 157-160.
86. Filteau S. M. "Role of breast-feeding in managing malnutrition and infectious disease." *Proceedings of the Nutrition Society* 59.(04) 2000; 565-572.
87. Hanson LA, Mattsby-Baltzer I, Engbert I. Antiinflammatory capacities of human milk: Lactoferrin and secretory IgA inhibit endotoxin-induced cytokine release. In: Mestecky JC, ed. *Advances in Mucosal Immunity*, New York: Plenum Press, 1995;669.
88. Hanson L. Å., Ahlstedt S., Carlsson B., et al. New knowledge in human milk immunoglobulin. *Acta Paediatrica*, 67(5), 1978; 577-582.
89. Goldman A. S. "The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties." *The Pediatric infectious disease journal* 12(8), 1993; 664-672.
90. Rennels M. B. "Influence of breast-feeding and oral poliovirus vaccine on the immunogenicity and efficacy of rotavirus vaccines." *Journal of Infectious Diseases* 174.Supplement 1, 1996; 107-111.
91. Nuhoglu, A. "Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Beslenme." *KTÜ tıp fak., Trabzon* (1989).
92. Miller T. E. Killing and lysis of gram-negative bacteria through the synergistic effect of hydrogen peroxide, ascorbic acid, and lysozyme. *Journal of Bacteriology* 98(3), 1969; 949-955.
93. Hamosh M. "Protective function of proteins and lipids in human milk." *Neonatology* 74.(2), 1998; 163-176.
94. Kanyshkova T. Y. G., Babina S. E., Semenov D. V., et al. Multiple enzymic activities of human milk lactoferrin. *European Journal of Biochemistry*, 270(16), 2003; 3353-3361.
95. Newburg D. S. "Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 30, 2000; 8-17.
96. Matsuki, T., Watanabe, K., Tanaka, R., et al. "Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers." *Applied and Environmental Microbiology* 65(10), 1999; 4506-4512.

97. Snijders, B. E., Damoiseaux, J. G., Penders, J., et al. Cytokines and soluble CD14 in breast milk in relation with atopic manifestations in mother and infant (KOALA Study). *Clinical & experimental allergy*, 36(12), 2006;1609-1615.
98. Gdalevich M., Mimouni D., Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *The Journal of pediatrics*, 139(2), 2001; 261-266.
99. Letterio J. J., Geiser A. G., Kulkarni A. B., et al. Maternal rescue of transforming growth factor-beta 1 null mice. *Science*, 264(5167), 1994; 1936-1938.
100. Petitprez K., Khalife J., Cetre C., et al. Cytokine mRNA expression in lymphoid organs associated with the expression of IgA response in the rat. *Scandinavian journal of immunology*, 49, 1999; 14-20.
101. LeBouder, E., Rey-Nores, J. E., Raby, A. C., et al. Modulation of neonatal microbial recognition: TLR-mediated innate immune responses are specifically and differentially modulated by human milk. *The Journal of Immunology*, 176(6), 2006; 3742-3752.
102. Newburg D S., and Walker W. A. "Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk." *Pediatric research* 61(1), 2007; 2-8.
103. Oddy W. H., Halonen M., Martinez F. D., et al. TGF- β in human milk is associated with wheeze in infancy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 112(4), 2003; 723-728.
104. Odijk J. V., Kull I., Borres M. P., et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*, 58(9), 2003; 833-843.
105. Rigotti, E., Piacentini, G. L., Ressa, M., et al. Transforming growth factor- β 1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(5), 2006; 614-618.
106. Staples K. J., Bergmann M., Barnes P. J., et al. Stimulus-specific inhibition of IL-5 by cAMP-elevating agents and IL-10 reveals differential mechanisms of action. *Biochemical and biophysical research communications*, 273(3), 2000; 811-815.

107. Royer B., Varadaradjalou S., Saas P., et al. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(5), 2001; 694-704.
108. Waal M. R., Haanen J. B. A. G., Spits, H., et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *The Journal of experimental medicine*, 174(4), 1991; 915-924.
109. Tournoy K. G., Kips J. C., Pauwels R. A. Endogenous interleukin-10 suppresses allergen-induced airway inflammation and nonspecific airway responsiveness. *Clinical and Experimental Allergy*, 30(6), 2000; 775-783.
110. Hobbs K., Negri J., Klinnert M., et al. Interleukin-10 and transforming growth factor- β promoter polymorphisms in allergies and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(6), 1998; 1958-1962.
111. Ohmen J. D., Hanifin J. M., Nickoloff B. J., et al. Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis. Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *The Journal of Immunology*, 154(4), 1995; 1956-1963.
112. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 46(1), 2008; 99-110.
113. Friedman N. J., and Robert S. Z. "The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115.(6), 2005; 1238-1248.
114. Høst A., Halken S., Muraro A., et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatric allergy and immunology*, 19(1), 2008; 1-4.
115. Liao S. L., Lai S. H., Yeh K. W., et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(5), 2014; 456-461.
116. Flohr C., Nagel G., Weinmayr G., et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *British journal of dermatology*, 165(6), 2011; 1280-1289.

117. Han Y., Chung S. J., Kim J., et al. High sensitization rate to food allergens in breastfed infants with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 103(4), 2009; 332-336.

118. Udall J. N., Colony P., Fritze L., et al. Development of gastrointestinal mucosal barrier. II. The effect of natural versus artificial feeding on intestinal permeability to macromolecules. *Pediatric Research*, 15(3), 1981; 245-249.

119. Elliott L., Henderson J., Northstone K., et al. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(1), 2008; 49-54.

121. Howie P. W., Forsyth J. S., Ogston S. A., et al. Protective effect of breast feeding against infection. *Bmj*, 300(6716), 1990; 11-16.

122. Nagel G., Büchele G., Weinmayr G., et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *European Respiratory Journal*, 33(5), 2009; 993-1002.

123. Oddy W. H., Sherriff J. L., de Klerk N. H., et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *American Journal of Public Health*, 94(9), 2004; 1531-1537.

124. Matheson M. C., Erbas B., Balasuriya A., et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(5), 2007; 1051-1057.

125. Yang, Y. W., C. L. Tsai, and C. Y. Lu. "Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies." *British journal of dermatology* 161(2), 2009; 373-383.

126. Wright A. L., Holberg C. J., Taussig L. M., et al. Maternal asthma status alters relation of infant feeding to asthma childhood. In *Short and Long Term Effects of Breast Feeding on Child Health* Springer US. 2002; 131-137

127. Gdalevich M., Mimouni D., David M., et al. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of

prospective studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(4),2001; 520-527.

128. Diaz-Sanchez D., Penichet-Garcia M., Saxon A. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106(6), 2000; 1140-1146.

129. Belanger K, Gent JF, Triche EW, Bracken MB, Leaderer BP. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 297-30

130. Smith BJ, Nitschke M, Pilotto LS. Health effects of dailly indoor nitrogen dioxide exposure in people with asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 879-85

131. Alberg, T., Nilsen, A., Hansen, J. S., Nygaard, U. C., & Løvik, M. (2011). Nitrogen dioxide: no influence on allergic sensitization in an intranasal mouse model with ovalbumin and diesel exhaust particles. *Inhalation toxicology*, 23(5), 268-276.

132. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996; 348: 1060-4 128

133. Hanrahan Jp, Tager IB, Segal MR. The effect of maternal smoking during pregnancy an early infant lung function. *Am Rev Respir Dis*145:1992; 1129-1135.

134. Hofhuis W, Jongste JC, Merkus PJFM. Advers health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 88: 2003; 1086-1090.

135. Gern J. E., Reardon C. L., Hoffjan S.,et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(2), 2004; 307-314.

136. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 52: 1997; 1081-94.

137. Gilliland, F. D., Berhane, K., McConnell, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*, 55(4), 2000; 271-276.

138. Platts-Mills J. A., Custis N. J., Woodfolk, J. A., et al. Airborne endotoxin in homes with domestic animals: implications for cat-specific tolerance. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(2), 2005; 384-389.

139. Wright G. R., Howieson S., McSharry C., et al. Effect of improved home ventilation on asthma control and house dust mite allergen levels. *Allergy*, 64(11), 2009; 1671-1680.

140. Sim T, Grant A, Rich RR, Fleisher TA, et al. Anaphylaxis In. *Clinical Immunology Principles and Practice*. 1st Ed Vol 1, St. Louis: Mosby 1996;863. 75.

141. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Hypersensitivity Reactions*. Kuby Immunology. 4th Ed. New York: W.H. Freeman Co. 2000: 395-420.

142. Soyer Ö., 'Hipersensitivite mekanizmaları'. Şekerel B.E. (ed.) *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji*, 2015; 683-692.

143. Abbas A.K. 'Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları'. Camcıoğlu Y. (ed.) *Temel İmmünoloji* 2007;193-209

144. Birben E., Saçkesen C., 'Alerjik Hastalıkların İmmünopatogenezi'. Kale G., Tuncer A. (ed.) *Katkı Alerji-I*, 2011; 579-604.

145. Yükselen A., *Alerjik Hastalıklardan Korunma*. Şekerel B.E.(ed.) *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji*, 2015; 347-357.

146. American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulae. *Pediatrics* 2000; 106:346 – 9.

147. Rosário F. N. "Early introduction of food to prevent food allergy. The LEAP study (Learning Early about Peanut)." *Revista Paulista de Pediatria* 33(4), 2015; 493-494.

148. Boyce J. A., Assa'ad A., Burks A. W., et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 126(60), 2010; 1.

149. Prescott S. L., and Mimi L.K.T. "The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children." *Medical Journal of Australia* 182.9 2005; 464.

150. Koplin J. J., Osborne N. J., Wake M., et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(4), 2010; 807-813.
151. World Health Organization, and World Health Organization. "Complementary feeding: report of the global consultation, and summary of guiding principles for complementary feeding of the breastfed child." 2000; 1
152. Bahl R., J. C. Martines and C. G. Victora. "Evidence on the long-term effects of breastfeeding." Geneva: World Health Organization 2007; 3.
153. Devecioğlu E., and Gülbin G., Tamamlayıcı Beslenme. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi* 12.(4) 2012.
154. World Health Organization. "Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals." 2009; 18-28.
155. World Health Organization. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. 2005; 10-32.
156. World Health Organization, and UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding. World Health Organization, 2003; 5-18.
157. Young E., Stoneham M. D., Petruckevitch A., Barton, et al. A population study of food intolerance. *The Lancet*, 343(8906), 1994; 1127-1130.
158. Sicherer, S. H., Sampson, H. A. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), 2010; 116-125.
159. Bruijnzeel-Koomen C. A. F. M., Ortolani C., Aas K., et al. Adverse reactions to food*. *Allergy*, 50(8), 1995; 623-635.
160. Jackson K. D., Howie L. D., Akinbami L. J.. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS data brief*, 121, 2013; 1-8.
161. Sapan N., Demir E., Tamay Z., et al. Çocuk alerji ve astım akademisi besin alerjisi tanı ve tedavi yöntemi. *Türk Pediatri Arşivi*, 48(4) 2013; 270-274.
162. Eggesbø M., Halvorsen R., Tambs K., et al. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatric allergy and immunology*, 10(2), 1999; 122-132.

163. Kulig M., Bergmann R., Klettke, U., et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(6),1999; 1173-1179.
164. Bischoff S. and Sheila E. C.. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Current opinion in gastroenterology* 20(2), 2004; 156-161.
165. Beyer K., and Suzanne T.. The mechanism of food allergy: what do we know today?. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 4(3), 2004; 197-199.
166. Sampson H. A. Legumes, eggs, and milk. *Allergy* 53.s46 1998; 38-43.
167. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(Suppl 21), 2010; 1-125.
169. Nowak-Wegrzyn A., Bloom K. A., Sicherer S. H., et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(2), 2008; 342-347.
170. Ehn B. M., Ekstrand B., Bengtsson U., Ahlstedt, S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen β -lactoglobulin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(5), 2004; 1398-1403.
171. Natale M., Bisson C., Monti G., et al. Cow's milk allergens identification by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Molecular nutrition & food research*, 48(5), 2004; 363-369.
172. Bellioni-Businco B., Paganelli R., Lucenti P., et al. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(6),1999; 1191-1194.
173. Businco L., Giampietro P. G., Lucenti P., et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(5), 2000; 1031-1034.
174. Martorell A., Alonso E., Boné J., et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergologia et immunopathologia*, 41(5),(2013; 320-336.
175. Benhamou A. H., Caubet J. C., Eigenmann P. A., et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy*, 65(3), 2010; 283-289.

176. Cavkaytar Ö., Şekerel B.E., ‘Yumurta Alerjisi’. Kale G., Tuncer A. (ed.) *Katkı Alerji-II*, (2012);91:98
177. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Allergy*, 38(6), 1983; 399-412.
178. Yakaşır S., Saçkesen C., Besin Alerjileri Immünopatogenezi Sınıflandırma ve Tanı. Kale G., Tuncer A. (ed.) *Katkı Alerji-II*, (2012);69:80
179. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *European journal of gastroenterology & hepatology* 17(12) 2005; 1279-1285.
180. Brandtzaeg P. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 964(1) 2002; 13-45.
181. Ko J., and Lloyd M. Oral tolerance: lessons on treatment of food allergy. *European journal of gastroenterology & hepatology* 17(12), 2005; 1299-1303.
182. Mont G. D., Beach R. C., Menzies, I. S. Gastrointestinal permeability in food-allergic eczematous children. *Clinical & Experimental Allergy*, 14(1), 1984; 55-59.
183. Bircher A. J., Melle G. V., Haller E., et al. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 24(4), 1994; 367-374.
184. Ortolani C., Ispano M., Pastorello E. A., et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*, 83(3), 1989; 683-690.
185. Lake A. M. Food-induced eosinophilic proctocolitis." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 30(1), 2000; 58-60.
186. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome." *Acta paediatrica* 91(10) 2002; 1044-1049.
187. Baldassarre M. E., Laforgia N., Fanelli M., et al. *Lactobacillus GG* improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis

compared with extensively hydrolyzed formula alone. *The Journal of pediatrics*, 156(3), 2010; 397-401.

188. Vanderhoof J. A., Murray N. D., Kaufman S. S., et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas:: An underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *The Journal of pediatrics*, 131(5), 1997; 741-744.

189. Xanthakos, Stavra A., et al. "Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 41.1 (2005): 16-22.

190. Goldman H. and Roy P.. Allergic proctitis and gastroenteritis in children: clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *The American journal of surgical pathology* 10(2) 1986; 75-86.

191. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 69(8), 2014; 1008-1025.

192. Powell G. K. Milk-and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. *The Journal of pediatrics* 93(4), 1978; 553-560.

193. Mehr S., Kakakios A., Frith, K., Kemp A. S. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*, 123(3), 2009; 459-464.

194. Sicherer S. H., Eigenmann, P. A., Sampson H. A. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *The Journal of pediatrics*, 133(2), 1998; 214-219.

195. Liacouras C. A., Furuta G. T., Hirano I., et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(1), 2011; 3-20.

196. Assa'ad A. H., Putnam P. E., Collins M. H., et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(3), 2007; 731-738.

197. Furuta G. T., Liacouras C. A., Collins M. H., et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment: sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of

Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroenterology*, 133(4), 2007; 1342-1363.

198. Liacouras C. A., Furuta G. T., Hirano I., et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(1), 2011; 3-20.

199. Champion R. H., Roberts S. O. B., Carpenter R. G., et al. Urticaria and Angio-Oedema. *British Journal of Dermatology*, 81(8), 1969; 588-597.

200. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 111, (Supplement 3) 2003; 1617-1624.

201. Sicherer S. H., and Hugh A. S. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 104, (3)1999; 114-122.

202. Gehrig K. A., and Erin M. W. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: epidemiology, responsible allergens, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 58 (1),2008; 1-21.

203. James J. M. "Respiratory manifestations of food allergy." *Pediatrics* 111, (Supplement 3) 2003; 1625-1630.

204. Sampson H. A., Muñoz-Furlong A., Bock S. A., et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(3), 2005; 584.

205. Kliegman R.M., Stanton B., Geme J. M. *Nelson textbook of pediatrics*. 19 .Baskı (Çev: Akçay T). Nobel Tıp Kitapevleri 2015; 816-819.

206. Bock S. A., Buckley J., Holst A., et al. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clinical & Experimental Allergy*, 7(4), 1977; 375-383.

207. Shek L. P., Soderstrom L., Ahlstedt S., et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 114(2), 2004; 387-391.

208. Niggemann B., Reibel S., Wahn U. (The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*, 55(3), 2000; 281-285.

209. Kalach N., Soulaines P., de Boissieu D., Dupont, C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallerstest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(6), 2005; 1321-1326.
210. Devillers A. C. A., Waard-van der Spek D., Mulder P. G. H., Oranje, A. P. Delayed-and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 20(1), 2009; 53-58.
211. Mehl A., Rolinck-Werninghaus C., Staden U., et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *Journal of allergy and clinical immunology*, 118(4), 2006; 923-929.
212. Burks W., Sampson H. A. Diagnostic evaluation of food allergy. Uptodate, Oct 20.2015. (http://0210c9i64.y.http.www.uptodate.com.proxy2.marmara-elibrary.com/contents/diagnostic-evaluation-of-food-allergy?source=search_result&search=food+allergy&selectedTitle=2%7E150)
213. Saarinen K. M., Suomalainen H., Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(3), 2001; 423-429.
214. Sampson H. A., Louis Mendelson, and James P. Rosen. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 327(6) 1992; 380-384.
215. Kidd J. M., Cohen S. H., Sosman A. J., Fink, J. N. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 71(4), 1983; 407-411.
216. Sampson H. A., Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 74(1), 1984; 26-33.
217. Agostoni C., Fiocchi A., Riva E., et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatric Allergy and Immunology*, 18(7), 2007; 599-606.

218. MacGlashan D. W., Bochner B. S., Adelman D. C., et al. Down-regulation of Fc (epsilon) RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *The Journal of Immunology*, 158(3), 1997; 1438-1445.
219. Danneaus A., Inganäs M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE-and IgG-antibody levels to milk, egg and fish. *Clinical & Experimental Allergy*, 11(6), 1981; 533-539.
220. Koplin J. J., Dharmage S. C., Ponsonby A. L., et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy*, 67(11), (2012) 1415-1422.
221. Lieberman J. A., Huang F. R., Sampson H. A., Nowak-Węgrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(6), 2012; 1682-1684.
222. Høst A., Halken S., Jacobsen H. P. et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, 13(s15), 2002; 23-28.
223. Levy Y., Segal N., Garty B., Danon Y. L. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatric Allergy and Immunology*, 18(7), 2007;589-593.
224. Skripak J. M., Matsui E. C., Mudd K., Wood R. A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(5), 2007; 1172-1177.
225. Hidvegi E., Cserhati E., Kereki E., et al. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatric allergy and immunology*, 13(4), 2002; 255-261.
226. Eggesbø M., Botten G., Halvorsen R., Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*, 56(5), 2001; 403-411.
227. Savage J. H., Matsui E. C., Skripak J. M., Wood R. A. The natural history of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6), 2007; 1413-1417.

228. Sicherer S. H., Wood R. A., Vickery B. P., et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 2014; 492-499.
229. Vila L., Beyer K., Järvinen K. M., et al. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(10), 2001; 1599-1606.
230. Nwaru B. I., Hickstein L., Panesar S. S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 2014; 992-1007.
231. Ricci G., Patrizi A., Baldi E., et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(5), 2006; 765-771.
232. Karakoç E. A., Barış S., ve Özdemir C. Çocukluklarda Atopik Dermatit Tedavisinde Gncel ve Gelecek Yaklaşımlar." *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri* 9(1), 2011; 39:43.
233. Von Kobyletzki L. B., Bornehag C. G., Hasselgren M., et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC dermatology*, 12(1), 2012; 1.
234. Bantz S. K., Zhu Z., and Tao Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Journal of clinical & cellular immunology* 5 (2), 2014.
235. Forbes L. R., Saltzman R. W., Spergel J. M. Food allergies and atopic dermatitis: differentiating myth from reality. *Pediatric annals*, 38(2), 2009.
236. Kay J., Gawkrödger D. J., Mortimer M. J., Jaron A. G. .The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30(1), 1994; 35-39.
237. Kliegman R.M., Stanton B., Geme J. M. *Nelson textbook of pediatrics*. 19 .Baskı (Çev: Akçay T). Nobel Tıp Kitapevleri 2015; 801:807.

238. Morar N., Willis-Owen S. A., Moffatt M. F., Cookson W. O. The genetics of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(1), 2006; 24-34.
239. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*, 38(4), 2006; 441-446.
240. Burks A. W., James J. M., Hiegel A., et al. (Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *The Journal of pediatrics*, 132(1), 1998; 132-136.
241. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 347(15), 2002; 1151-1160.
242. Soyer Ö, Tuncer A. 'Atopik Dermatit'. Kale G, Tuncer A (ed.) *Katkı Alerji-III*, 2013;123-137.
243. Hanifin J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta derm venereol (Stockh)*, 92, 1980; 44-47.
244. Schmitt J., Langan, S. Williams, H. C., Network E. D. E. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6), 2007; 1389-1398.
245. Eller E., Kjaer H. F., Høst A., et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*, 64(7), 2009; 1023-1029.
246. Eigenmann P. A., Calza A. M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology*, 11(2), 2000; 95-100.
247. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A., et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(5), 2004; 817-824.
248. Hill D. J., Hosking C. S., De Benedictis F. M., et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(1), 2008; 161-168.
249. Horwitz A. A., Hossain J., Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 103(2), 2009; 146-151.

250. Kvenshagen B., Jacobsen M., Halvorsen R. Atopic dermatitis in premature and term children. *Archives of disease in childhood*, 94(3), 2009; 202-205.
251. Bath-Hextall F., Delamere F. M., Williams H. C. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 1. 2008.
252. Sterk P. J., Fabbri L. M., Quanjer P. H., et al. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *European Respiratory Journal*, 6(Suppl 16), 1993; 53-83.
253. Ducharme F. M., Lemire C., Noya F. J., et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *New England Journal of Medicine*, 360(4), 2009; 339-353.
254. Mitra A. D., Ogston S., Crighton A., Mukhopadhyay S. Lung function and asthma symptoms in children: relationships and response to treatment. *Acta Paediatrica*, 91(7), 2002; 789-792.
255. Holgate S. T., Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *The Lancet*, 368(9537), 2006; 780-793.
256. Martinez F. D., Wright A. L., Taussig L. M., et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *New England Journal of Medicine*, 332(3), 1995; 133-138.
257. Sigurs N., Gustafsson P. M., Bjarnason R., et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(2), 2005; 137-141.
258. Holt P. G., Strickland D. H., Sly P. D. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection?. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 12(2), 2012; 151-157.
259. National Asthma Education, Prevention Program (National Heart, & Blood Institute). Second Expert Panel on the Management of Asthma. (1997). Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. DIANE Publishing.
260. Taussig L. M., Wright A. L., Holberg C. J., et al. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(4), 2003; 661-675.

261. Stein R. T., Martinez F. D. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatric respiratory reviews*, 5(2), 2004; 155-161.
262. Henderson J., Granell R., Heron J., Sherriff et al. Associations of wheezing phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax*. (2008).
263. Ducharme F. M., Sze M. T., Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet*, 383(9928), 2014; 1593-1604.
264. Stein R. T., Sherrill D., Morgan W. J., et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*, 354(9178), 1999; 541-545.
265. Martinez F. D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*, 109(Supplement E1), 2002; 362-367.
266. Bacharier L. B., Phillips B. R., Bloomberg G. R., et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *Journal of allergy and clinical immunology*, 119(3), 2007; 604-610.
267. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal*, 32(4), 2008; 1096-1110.
268. Kappelle L., Brand P. L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5–10 years. *European journal of pediatrics*, 171(6), 2012; 947-954.
269. Sonnappa S., Bastardo C. M., Wade A., et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 2010; 519-526.
270. Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I., et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of allergy and clinical immunology*, 122(2), 2008; S1-S84.
271. Kliegman R.M., Stanton B., Geme J. M. *Nelson textbook of pediatrics*. 19 .Baskı (Çev: Akçay T). Nobel Tıp Kitapevleri 2015; 775-780.
272. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008*. *Allergy*, 63(s86), .2008; 8-160.

273. Uslu, I. Türkiye'de aile yapısı araştırması Ankara: TC Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı (2011).
274. Isolauri E., Huurre A., Salminen S., et al. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(7), 2004; 1007-1010.
275. Schnabel E., Sausenthaler S., Schaaf B., et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clinical & Experimental Allergy*, 40(3), 2010; 450-457.
276. Chen J., Liao Y., Zhang H. Z., et al. [Prevalence of food allergy in children under 2 years of age in three cities in China]. *Zhonghua er ke za zhi. Chinese journal of pediatrics*, 50(1), 2012; 5-9.
277. Venter C., Pereira B., Voigt K., et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*, 63(3), 2008; 354-359.
278. De Benedictis F. M., Franceschini F., Hill D., et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy*, 64(2), 2009; 295-303.
279. Osborne N. J., Koplin J. J., Martin P. E., et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 2011; 668-676.
280. McBride D., Keil T., Grabenhenrich L., et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(3), 2012; 230-239.
281. Orhan F., Karakas T., Cakir M., et al. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(7), 2009; 1027-1035.
282. Negele K., Heinrich J., Borte M., et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatric allergy and immunology*, 15(1), 2004; 48-54.

283. Eller E., Kjaer H. F., Høst A., et al. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(2p1), 2010; 307-314.
284. Kull I., Wickman M., Lilja G., et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Archives of disease in childhood*, 87(6), 2002; 478-481.
285. Civelek E., Sahiner U., Yüksel H., et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21(4), 2011; 2002; 270-277.
286. Tamer E., Ilhan M. N., Polat M., et al. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *The Journal of dermatology*, 35(7), 2008; 413-418.
287. Ece A., Ceylan A., Saraclar Y., et al. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*, 43(4), 2000; 286-292.
288. Ergin Ş., Özşahin A., Erdoğan B. Ş., et al. Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren in Turkey. *Pediatric dermatology*, 25(3), 2008; 399-401.
289. Akcay A., Tamay Z., Ergin A., et al. Prevalence and Risk Factors of Atopic Eczema in Turkish Adolescents. *Pediatric dermatology*, 31(3), 2014; 319-325.
290. Nwaru B. I., Erkkola M., Ahonen S., et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics*, 125(1), 2010; 50-59.
291. Høst A., Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy*, 45(8), 1990; 587-596.
292. Høst A., Jacobsen H. P., Halken S., et al. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *European journal of clinical nutrition*, 49, 1995; S13-8.
293. Keselman A., Heller N. Estrogen Signaling Modulates Allergic Inflammation and Contributes to Sex Differences in Asthma. *Frontiers in immunology*, 6. 2015 .

294. Mullins R. J., Clark S., Camargo C. A. Socio-economic status, geographic remoteness and childhood food allergy and anaphylaxis in Australia. *Clinical & Experimental Allergy*, 40(10), 2010; 1523-1532.
295. Strachan D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ: British Medical Journal*, 299(6710), 1989; 1259.
296. Harju M., Keski-Nisula L., Georgiadis L., et al. Maternal socioeconomic status and the risk of asthma among offspring. *BMC public health*, 15(1), 2015; 1.
297. McGowan E. C., Bloomberg G. R., Gergen P. J., et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 2015; 171-178.
298. Muraro A., Dreborg S., Halken S., et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity*. *Pediatric allergy and immunology*, 15(2), 2004; 103-111.
299. Iyengar S. R., Walker W. A. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(6), 2012; 641-647.
300. Saarinen U. M., Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *The Lancet*, 346(8982), 1995; 1065-1069.
301. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(4):291–307.
302. Wright A. L., Holberg C. J., Taussig L. M., et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*, 56(3), 2001; 192-197.
303. Kull I., Wickman M., Lilja G., et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Archives of disease in childhood*, 87(6), 2002; 478-481.
304. Victora C. G., Bahl R., Barros A. J., et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*, 387(10017), 2016; 475-490.

305. Beck C., Koplin J., Dharmage S., et al. Persistent Food Allergy and Food Allergy Coexistent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. . (2015).

306. Mukaida K., Kusunoki T., Morimoto T., et al. The effect of past food avoidance due to allergic symptoms on the growth of children at school age. *Allergology International*,59(4), 2010; 369-374.

307. Mehta H, Ramesh M, Feuille E, Groetch M, Wang J. Growth comparison in children with and without food allergies in 2 different demographic populations. *J Pediatr* 165: 2014; 842-848.



8. EKLER

Ek-1 Anket Formu

HASTANIN ADI SOYADI:

TEL:1)

DOĞUM TARİHİ:

2)

CİNSİYETİ:

KIZ

ERKEK

DOĞUM ŞEKLİ:

C/S

NSD

EĞİTİM	ANNE					BABA				
	YOK	İLK	ORTA	LİSE	ÜNİ	YOK	İLK	ORTA	LİSE	ÜNİ
MESLEK	EVHANIMI	iŞÇİ	MEMUR	DİĞER		iŞÇİ	MEMUR	DİĞER		
YAŞ										
AKRABALIK	VAR					YOK				
DOKTOR TANILI ALLERJİ	ASTİM ALLERJİK RİNİT	EGZEMA	ANAFİLAKSİ	BESİN ALLERJİSİ		ASTİM ALLERJİK RİNİT	EGZEMA	ANAFİLAKSİ	BESİN ALLERJİSİ	
DİĞER										

EVDEKİ KİŞİ SAYISI				
ODA SAYISI				
ISINMA	DOĞALGAZ	SOBA		
AYLIK GELİR	0-1000	1000-2000	2000-3000	3000-.....
SİGARA	VAR	YOK	ANNE	BABA/DİĞER

	KİLO	BOY
DOĞUM		
6.AY		
12.AY		
18.AY		
24.AY		
30.AY		
36.AY		
42.AY		

SADECE ANNE SÜTÜ ALDIĞI SÜRE:
MAMA KULLANDIMI:

TOPLAM ANNE SÜTÜ ALDIĞI SÜRE:
KAÇ AYLIKKEN BAŞLADI:

WBC	ANC	ALC	EO	HB	HTC	MCV	PLT	FERRİTİN	B12	FOLİKA	DVİT	IGE

	SÜT			YUMURTA		DİĞER
RAST	alfalakalbumin	betalaktoglobulin	kazein	beyaz	sarı	
DERİ PRİCK						
ORAL PROVOKASYON	POZİTİF		NEGATİF	PİŞİRİLME		MİKTAR

ÖZGEÇMİŞ:

Astım

- HİÇ HIRILTI OLDU MU? EVET/ HAYIR
- TOPLAM KAÇ KEZ HIRILTI ATAĞI GEÇİRDİ?
- NEBÜL VE YA İNHALASYON TEDAVİSİ ALDI MI?
EVET/HAYIR
- ASTIM OLDUĞU SÖYLENDİ Mİ? EVET/ HAYIR
- DOKTOR MUAYENESİNDE HIŞILTI SAPTANDI MI?
EVET/HAYIR
- EGZERSİZ SONRASI HIRILTISI OLUR MU?
EVET/HAYIR
- HASTALIĞI OLMADAN GECE ÖKSÜRÜĞÜ OLUR MU? EVET/
HAYIR
- HIRILTI HANGİ AYLARDA GELİŞTİ?

Allerjik Rinit/konjonktivit

- NEZLE/GRİP OLMADAN BURUN TIKANIKLIĞI OLUR MU?
EVET/HAYIR
- NEZLE/GRİP OLMADAN BURUN AKINTISI OLUR MU?
EVET/HAYIR
- NEZLE/GRİP OLMADAN BURUN KAŞINTISI OLUR MU?
EVET/HAYIR
- NEZLE/GRİP OLMADAN HAPŞIRIK OLUR MU?
EVET/HAYIR
- GÖZLERDE SULANMA OLDU MU? EVET/HAYIR
- GÖZLERDE KAŞINMA OLDU MU? EVET/HAYIR
- ŞİKAYETLERİ HANGİ AYLARDA OLUYOR?
SAMAN NEZLESİ TANISI ALDI MI? EVET/HAYIR

Atopik Dermatit /Egzama

- DÖKÜNTÜ İLK NE ZAMAN ORTAYA ÇIKTI? (KAÇINCI AY)
- LEZYONLAR İLK HANGİ BÖLGEDE BAŞLADI?
- KAŞINTI OLDU MU?
- DÖKÜNTÜ HANGİ AYLARDA BELİRGİNDİ?
- TEKRAR EDEN KAŞINTI/DÖKÜNTÜ OLDU MU?
- HİÇ EGZEMA TANISI ALDI MI? EVET/ HAYIR

Gıda Allerjisi

- IGE ARACILI (CILT, SOLUNUM, KVS BULGULARININ SORGULANMASI)
- MIX TIP (PROKTITI PROKTOKOLIT, ENTERIT)
- NON IGE (EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT)
- HÜCRESEL (KONTAKT DERMATİT)
- SEMPTOMLARIN BAŞLANGIÇ ZAMANI?
- SERBEST BESLENME ZAMANI?
- YAPILDI İSE PROVOKASYON TEST SONUÇLARI

Anafilaksi/anjyooödem

- ANAFİLAKSİ GELİŞTİ Mİ?



Ek-2 Besin Alerjili Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hasta No	Yaş (Ay)	Grup	Cinsiyet	Besin	Semptom	Tipi	Süt	Spesifik IgE (kU/l)						Deri Prick Testi (mm)			
								Alfa*	Beta†	Kazein	Ymrt‡	Ymrt Sarısı	Ymrt Beyazı	Süt	Ymrt Sarısı	Ymrt Beyazı	
1	28	1	K	Ymrt	Ürtiker	Karma											
2	36	1	E	Süt	Kanlı Dışkılama	Karma	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
3	37	1	K	Ymrt	AD	Karma	(-)				1,72						
4	18	1	K	Ymrt	Kanlı Dışkılama	Karma		(-)	(-)	(-)	1,06						
5	18	1	E	Süt	Ürtiker	IgE		(-)	1,4	0,5	0,43		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	23	1	E	Ymrt	Kanlı Dışkılama	Karma	(-)	(-)	(-)		2,54			(-)	7,5	9	
7	25	1	K	Süt	Kanlı Dışkılama	Karma	0,67	0,6	1,3	2,4							
8	28	1	E	Ymrt	Ürtiker	IgE	(-)				0,57						
9	29	1	E	Süt-Ymrt	Kanlı Dışkılama	Karma		(-)	0,4	(-)	0,35						
10	31	1	E	Süt-Ymrt	AD	Karma	0,45							(-)	3	3,5	
11	31	1	E	Ymrt	AD	Karma	(-)	(-)	(-)		20			(-)	3	3	
12	32	1	E	Ymrt	AD	Karma	(-)	(-)	(-)	(-)	0,57						
13	35	1	E	Ymrt	Ürtiker	IgE		(-)	(-)	(-)	1,34				(-)	(-)	
14	35	1	E	Ymrt	Ürtiker	Karma		(-)	(-)	(-)	1,4			(-)	(-)	(-)	
15	37	1	E	Süt-Ymrt	Eozinofilik Özefajit	Karma		(-)	0,5	(-)	1,09			(-)	3,5	3	
16	37	1	E	Süt-Ymrt	Kanlı Dışkılama	Karma		(-)	1,4	0,5	0,43			4	(-)	(-)	
17	38	1	E	Ymrt	Ürtiker	IgE	(-)				3,6			(-)	(-)	(-)	
18	39	1	K	Ymrt	AD/ Ürtiker	Karma	(-)				1,06						
19	40	1	K	Süt	Kanlı Dışkılama	Karma	2,01	(-)	(-)	(-)				3	(-)	(-)	
20	41	1	E	Ymrt	Ürtiker	IgE		(-)	(-)		0,44						
21	40	1	E	Ymrt	AD/BGG	Karma	(-)	(-)	(-)	(-)	0,66						
22	19	1	K	Ymrt	Ürtiker	Karma											

23	24	1	E	Ymrt	Oral Alerji	Karma													
24	25	1	E	Ymrt	AD	IgE	(-)				6,9								
25	39	1	E	Süt	Ürtiker	IgE					19								
26	21	2	E	Ymrt	Ürtiker	Karma											(-)	(-)	(-)
27	19	2	K	Süt-Ymrt	Kanlı Dışkılama	Karma											(-)	(-)	(-)
28	31	2	E	Süt	AD	Karma	0,35												
29	23	2	K	Süt	Anafilaksi	IgE	10,4			3,6	(-)						13	(-)	(-)
30	28	2	E	Süt-Ymrt	Kanlı Dışkılama	Karma	(-)										(-)	(-)	(-)
31	23	2	E	Süt	Kanlı Dışkılama	Karma	(-)				(-)						(-)	(-)	(-)
32	34	2	E	Süt-Ymrt	Ürtiker/AD	IgE	0,35												
33	39	2	E	Süt	Ürtiker	IgE	5					(-)	3						
34	27	2	K	Süt-Ymrt	AD	Karma	(-)					(-)	(-)	6,5	13	18			
35	30	2	E	Ymrt	AD	Karma	(-)					0,4	1,4	3	13	6			
36	32	2	E	Süt	Oral Alerji	IgE	1,31					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
37	17	2	E	Süt	AD	Karma	0,35						(-)	(-)	(-)	(-)			
38	23	2	E	Ymrt	Ürtiker	IgE						1,7	9,6		3	3			
39	25	2	E	Süt	Ürtiker	Karma	(-)					(-)	(-)	(-)	(-)	3			
40	35	2	E	Süt	AD	Karma	0,35												
41	38	2	K	Süt	AD	Karma													

(* = alfa-laktalbumin † = beta-laktoglobulin ¶ = yumurta) **Ek-3 Besin Alerjili Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Ek-3 Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2014.0308	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Yaşamın ilk yılında inek sütü ve yumurta beyazı ile beslenmenin ileri yaşlarda alerjik bulgular üzerine etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr. Perran BORAN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katilimcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Haandan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif AYDINER KARAKOÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	Araştırmacı
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	