



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI DAVRANIŞSAL İNSOMNİSİNDE ALERJEN
DUYARLANMA VE HASTALIK SIKLIĞI

DR. TUFAN TORUN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. PERRAN BORAN

İSTANBUL, 2021



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI DAVRANIŞSAL İNSOMNİSİNDE ALERJEN
DUYARLANMA VE HASTALIK SIKLIĞI

DR. TUFAN TORUN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. PERRAN BORAN

İSTANBUL, 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Tufan TORUN

Aralık 2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca, her aşamada bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve kendimi geliştirmemi sağlayan, ilgi ve hoşgörüsü ile beni destekleyen ve çalışma boyunca cesaretlendiren tez danışmanı hocam Prof. Dr. Perran Boran'a,

Tez çalışmasının geliştirilmesinde ve çalışma boyunca katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı hocamız Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın'er'e ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji Anabilim dalı öğretim üyeleri olan hocalarımız Prof. Dr. Ahmet Oğuzhan Özen, Prof. Dr. Safa Barış ve Çocuk Alerji ve İmmünoloji uzman ekibine,

Uzmanlık eğitimi boyunca her zaman beni destekleyen ve yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta eğitim danışman hocam Prof. Dr. Eren Özek olmak üzere tüm hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

Tez çalışmamın başlangıcında bana yol gösteren ve beni destekleyen Uzm. Dr. Öykü Özbörü Aşkan'a,

Tez çalışmamın devamında verilerin incelenmesinden yazım işlerine kadar gece gündüz demeden yardımı esirgemeyen ve bana yol gösteren Uzm. Dr. Hatice Ezgi Barış'a,

Asistanlık sürecim boyunca birbirimize destek olduğumuz ve ortamı keyifli kılan başta eş kıdemlerim olmak üzere çalışma arkadaşlarıma,

Beni karşılıksız sevgi ve fedakarlık ile yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan ve desteklerini her daim hissettiğim sevgili anneme ve babama,

Hayatımı paylaştığım, her daim destekçim ve moral kaynağım olan, en yoğun günlerde bile eve huzurla gelmeme sebep olan çok değerli eşime,

Bana babalık duygusunu tattıran, bir çocuk hekimi olarak hastalarım ve yakınları ile daha fazla empati kurabilmemi sağlayan, en değerlim oğluma teşekkür ederim.

Dr. Tufan Torun

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi.....	2
2.2. Uyku Evreleri.....	4
2.3. Uyku Sorunları.....	6
2.3.1. Çocukluk Çağı Davranışsal İnsomnisi.....	10
2.3.2. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları.....	11
2.3.3. Hipersomni İle Seyreden Uyku Bozuklukları.....	12
2.3.4. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları.....	13

2.3.5. Parasomniler.....	13
2.3.6. Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları.....	14
2.4. Uyku Bozukluklarında Tanı.....	15
2.4.1. Öykü.....	15
2.4.2. Uyku Günlükleri ve Anketler.....	16
2.4.3. Aktigrafi.....	16
2.4.4. Multipl Uyku Latans Testi.....	17
2.4.5. Polisomnografi.....	17
2.5. Davranışsal Uyku Sorunlarına Yaklaşım.....	17
2.6. Uyku Hijyeni.....	20
2.7. Uyku Sorunlarında Ayırıcı Tanı.....	20
2.8. Uyku Bozukluğu-Alerji İlişkisi.....	21
2.9. Alerjik Hastalıkların Genel Özellikleri.....	23
2.9.1. Atopi ve Alerjik Hastalık.....	23
2.9.2. Alerjik Hastalıkların Toplumdaki Sıklığı.....	24
2.9.3. Alerjik Hastalıkların Patogenezinde Temel Öğeler.....	26
2.9.3.1. Alerjenler.....	26
2.9.3.2. T Hücreleri.....	26
2.9.3.3. Doğal Lenfoid Hücreler.....	29
2.9.3.4. Antijen Sunan Hücreler.....	29
2.9.3.5. IgE ve Reseptörü.....	31

2.9.3.6. Eozinofiller.....	31
2.9.3.7. Mast Hücreleri.....	32
2.9.3.8. Epitel Hücreleri.....	33
2.9.4. Alerjik Yanıtın Mekanizmaları - Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları.....	34
2.9.4.1. Tip 1 (IgE Aracılı) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu.....	34
2.9.4.2. Tip 2 (Sitotoksik) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu.....	35
2.9.4.3. Tip 3 (Arthus Tipi) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu.....	36
2.9.4.4. Tip 4 (Gecikmiş/Hücrese) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu.....	36
2.10. Alerjik Hastalıklar.....	37
2.10.1. Besinsel Alerji.....	37
2.10.1.1. Besin Alerjisi ve İstenmeyen Besin Reaksiyonları Tanımı.....	37
2.10.1.2. Besin Alerjisi Epidemiyolojisi.....	37
2.10.1.3. Besin Alerjisinde Klinik Bulgular.....	38
2.10.1.3.1. Gastrointestinal Tutulumu.....	38
2.10.1.3.1.1. Akut Gastrointestinal Hipersensivite.....	39
2.10.1.3.1.2. Oral Alerji Sendromu.....	39
2.10.1.3.1.3. Besin Proteinine Bağlı Enterokolit Sendromu (FPIES).....	39
2.10.1.3.1.4. Besin Proteinine Bağlı Alerjik Proktokolit (FPIAP).....	40
2.10.1.3.1.5. Gıda Proteinine Bağlı Enteropati (FPE).....	40
2.10.1.3.1.6. Eozinofilik Özofajit (EoE) ve Eozinofilik Gastroenterit.....	41
2.10.1.3.2. Cilt Tutulumu.....	41

2.10.1.3.2.1. Ürtiker ve Anjioödem.....	41
2.10.1.3.2.2. Kontakt Dermatit ve Perioral Dermatit.....	41
2.10.1.3.2.3. Atopik Dermatit.....	42
2.10.1.3.3. Solunum Sistemi Tutulumu.....	42
2.10.1.3.4. Sistemik Tutulum (Anafilaksi).....	43
2.10.1.4. Besin Alerjilerinde Tanı.....	44
2.10.1.4.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	44
2.10.1.4.2. Eliminasyon Diyeti.....	45
2.10.1.4.3. Provokasyon (Besin Yükleme) Testi.....	45
2.10.1.4.4. Cilt Prick Testi.....	46
2.10.1.4.5. Serumda Alerjen Spesifik IgE Ölçümü.....	46
2.10.1.4.6. Atopi Yama Testi.....	47
2.10.1.5. Besin Alerjisi Doğal Seyri.....	47
2.10.2. Tekrarlayan Hışılı ve Astım.....	48
2.10.2.1. Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	48
2.10.2.1.1. Kişisel Risk Faktörleri.....	49
2.10.2.1.1.1. Genetik.....	49
2.10.2.1.1.2. Epigenetik.....	49
2.10.2.1.1.3. Cinsiyet.....	49
2.10.2.1.2. Çevresel Risk Faktörleri.....	50
2.10.2.1.2.1. Alerjenler.....	50

2.10.2.1.2.2. Mikroorganizmalar.....	50
2.10.2.1.2.3. Sigara Dumanı.....	51
2.10.2.1.2.4. Hava Kirliliği.....	51
2.10.2.2. Tekrarlayan Hışıltı ve Astım Epidemiyolojisi.....	52
2.10.2.3. Tekrarlayan Hışıltı ve Astımda Klinik Bulgular ve Tanı.....	52
2.10.2.4. Astımda Prognoz.....	54
2.10.3. Alerjik Rinit.....	54
2.10.3.1. Alerjik Rinit Etiyolojisi, Sınıflandırılması ve Risk Faktörleri.....	55
2.10.3.2. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi.....	56
2.10.3.3. Alerjik Rinit Klinik Bulguları.....	57
2.10.3.4. Alerjik Rinit Laboratuvar Bulguları.....	58
2.10.3.5. Alerjik Rinit Prognozu ve Komplikasyonları.....	59
2.10.4. Atopik Dermatit.....	61
2.10.4.1. Atopik Dermatit Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	61
2.10.4.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi.....	61
2.10.4.3. Atopik Dermatitte Klinik.....	62
2.10.4.4. Atopik Dermatitte Tanı ve Laboratuvar.....	63
2.10.4.4.1. İn Vitro Testler.....	64
2.10.4.4.1.1. Alerjen Spesifik IgE Ölçümü.....	64
2.10.4.4.2. İn Vivo Testler.....	65
2.10.4.4.2.1. Cilt Prick Testi.....	65

2.10.4.4.2.2. Besin Yükleme Testi.....	65
2.10.4.4.2.3. Atopi Yama Testi.....	65
2.10.4.4.2.4. Eliminasyon Diyeti.....	65
2.10.4.5 Atopik Dermatit Prognozu ve Komplikasyonları.....	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	67
3.1. Çalışma Tasarımı.....	67
3.2. Katılımcıların Seçimi.....	67
3.3. Katılımcılar.....	67
3.4. Veri Toplama.....	69
3.4.1. Besin Alerjisi Tanısı.....	69
3.4.2. Atopik Dermatit/Egzema Tanısı.....	70
3.4.3. Tekrarlayan Hışılı/Astım Tanısı.....	70
3.4.4. Alerjik Rinit Tanısı.....	70
3.5. Uykunun Değerlendirilmesi.....	70
3.6. İstatistiksel Analiz.....	71
4. BULGULAR.....	73
4.1. Demografik Özellikler.....	73
4.2. Alerjik Hastalıklar.....	74
4.3. Uyku Sorunu ve Uyku Parametrelerinin İncelenmesi.....	76
4.4. Katılımcıların Uyku Çevresi ve Alışkanlıkları İle İlgili Özellikler.....	84
4.5. Beslenme Özellikleri.....	90

5. TARTIŞMA.....	92
6. SONUÇLAR.....	101
7. KAYNAKLAR.....	103
8. EKLER.....	129



KISALTMALAR

ANOVA	: Varyans Analiz Testi
ANCOVA	: Kovaryans Analiz Testi
Ark	: Arkadaşları
BISQ	: Brief Infant Sleep Questionnaire, (Kısa Bebek Uyku Anketi)
CCL5	: Kemokin Ligand 5
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyografi
EOG	: Elektrookulografi
ET-1	: Endotelin 1
FcεR	: Yüksek afiniteli İmmünglobulin E reseptörü
FeNO	: Nitrik Oksit Fraksiyonel Ekshalasyonu
FEV1	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HPF	: Yüksek Güç Alanı (Mikroskopik)
ICS	: İn hale Kortikosteroid

ICSD-3 : International Classification of Sleep Disorders-3 (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3)

IgE : İmmünglobulin E

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL : İnterlökin

ILC : Doğal Lenfoid Hücreler (Innate Lymphoid Cells)

kDa : Kilo Dalton

LABA : Uzun Etkili Beta-2 Adrenerjik Agonistleri

LTRA : Lökotrien Reseptör Antagonistleri

MHC : Majör histouyumluluk kompleksi

NK : Natural Killer (Doğal Katil)

NO : Nitrik Oksit

NREM : Non-Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri Olmayan)

PDGF : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PEF : Tepe Ekspiratuar Akım

RAS : Retiküler Aktive Edici Sistem

REM : Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri)

RSV : Respiratuar Sinsityal Virüs

SABA : Kısa Etkili Beta-2 Adrenerjik Agonistleri,

sIgE : Spesifik İmmünglobulin E

SS : Standart Sapma

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor) β

Th : Yardımcı T hücresi (T helper hücre)

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

Treg : Düzenleyici T Hücresi (T Regulator Hücre)

TSLP : Timik Stromal Lenfopoetin

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VLPO : Venterolateral Preoptik Çekirdek

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfalar
Şekil 1. Alerjik Kaskadda Th2 Sitokinlerinin Rolü.....	27
Şekil 2. Uyku Sorunu Olan Grupta Alerjik Hastalık Dağılımı.....	76
Şekil 3. Gece Uyanma Sayısı.....	78
Şekil 4. Gece Uyanıklık Süresi.....	79
Şekil 5. Gece En Uzun Kesintisiz Uyku Süresi.....	80
Şekil 6. Gece Toplam Uyku Süresi.....	81
Şekil 7. Kestirme Sayısı.....	82
Şekil 8. Kestirme Süresi.....	83
Şekil 9. Toplam Uyku Süresi.....	84

TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfalar
Tablo 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3.....	7
Tablo 2. Hanifin Rajka Kriterleri.....	63
Tablo 3. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	73
Tablo 4. Katılımcıların Yaş Dağılımı.....	74
Tablo 5. Uyku Sorunu Olan Çocuk Grubunda ve Alerjik Hastalığı Olan Çocuk Grubunda Alerjik Hastalık Çeşitliliği.....	75
Tablo 6. Katılımcıların Uyku İle İlişkili Parametreleri.....	77
Tablo 7. Katılımcıların Uyku Özellikleri.....	79
Tablo 8. Katılımcıların Uyku Çevresi Özellikleri.....	84
Tablo 9. Katılımcıların Uyku Rutini Özellikleri.....	85
Tablo 10. Katılımcıların Yatma Zamanı Zorluğu Özellikleri.....	87
Tablo 11. Katılımcıların Gece Uyanıklıkları ve Müdahale Biçimleri.....	88
Tablo 12. Ebeveynlerin Görüşüne Göre Uyku Kalitesi.....	89
Tablo 13. Katılımcıların Anne Sütü İle Beslenme Özellikleri ve Formül Süt Kullanım Oranları.....	90
Tablo 14. Katılımcıların Anne Sütü İle Beslenme Süreleri ve Formül Süt Başlangıç Yaşları.....	91

ÖZET

Amaç: Erken çocukluk dönemi davranışsal uyku sorunları %25 ile %40 arasında değişen sıklıkta yaygın görülmekte olan bir sorundur. Alerjik hastalıklarda uyku sorunlarının görülebildiği bilinmekle birlikte, erken çocukluk döneminde görülen davranışsal insomnide alerjik hastalık sıklığı ve dağılımı net olarak bilinmemektedir.

Gereç ve Yöntem: Uyku sorunu olan küçük çocuklarda alerjik hastalıkları ve alerjisi olan çocukların uyku özelliklerini değerlendirmek için gözlemsel kesitsel bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışma, Ekim 2019-Temmuz 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya uygun katılımcılar 6 ile 36 ay arasında çocuklardan oluşmaktadır. Katılımcılar Çocuk Alerji, Çocuk Uyku ve Çocuk Sağlığı İzlem Poliklinikleri'nden alınmıştır. Uyku parametreleri ve uyku ortamı, BISQ'in Türkçe versiyonu ile değerlendirilmiştir. Besin alerjisi, alerjik rinit, atopik dermatit ve astım değerlendirilirken alerji uzmanı tarafından konan tanımlar kullanılmıştır. Demografik özelliklere ilişkin bilgiler de toplanmıştır.

Bulgular: Uyku sorunu olan hastalarda alerjik hastalık sıklığı %25 olarak saptanmıştır. Uyku sorunu olan hastaların %15'inde besin alerjisi, %12'sinde atopik dermatit, %6'sında alerjik rinit ve %4'ünde tekrarlayan hışıltı/astım saptanmıştır. Alerjisi olan çocuklarda ebeveyn beyanına göre uyku sorunu sıklığı normalden farklı saptanmamıştır. Gece sık uyanma (>3 defa) uyku sorunu olan grupta en fazla olup (%71) alerji sorunu olan gruptan (%29) ve sağlıklı gruptan (%13) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bunun yanında alerji sorunu olan çocukların da sağlıklı gruba göre gece >3 defa uyanma sıklığının fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.005$, OR: 2.73, %95 CI: 1.32-5.64). Gece uyanıklık süresi ortalaması, uyku sorunu olan grupta en uzun olup alerji sorunu olan gruptan ve sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bunun yanında, alerji sorunu olan çocukların da gece uyanıklık süreleri sağlıklı gruba göre daha uzun saptanmıştır ($p=0.020$). Uyku kalitesi; uyku sorunu olan grupta en kötü saptanmış olup alerji sorunu olan gruptan ve sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha kötü saptanmıştır ($p<0.001$). Alerji sorunu olan çocukların da uyku kalitesinin sağlıklı gruba göre daha kötü olduğu saptanmıştır ($p=0.046$).

Sonuç: İnsomni görülen her dört ocukdan birinde alerji olduğu ve en sık görülen alerji tipinin ise besin alerjisi olduğu sonucuna varılmıştır. Davranışsal insomnisi olan küçük çocuklar besin alerjisi tanısı açısından değerlendirilmelidir. Rehberde dayalı alerji değerlendirmesi ve tetikleyicilerin kontrolü, küçük çocuklarda davranışsal insomni yönetiminin bir parçası olarak entegre edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: insomni; uyku; alerji; besin alerjisi; bebek



ABSTRACT

Aim: Early childhood behavioral sleep problems are a common problem with a frequency ranging from 25% to 40%. Although it is known that sleep problems can be seen in allergic diseases, the frequency and distribution of allergic diseases in behavioral insomnia in early childhood are not known clearly.

Material and Methods: An observational cross-sectional study was designed to evaluate allergic diseases in young children with sleep problems and sleep characteristics of children with allergy. The study was conducted in Marmara University Hospital between October 2019-July 2021. Eligible study participants included children aged between 6 to 36 months. Study participants were recruited from pediatric allergy, pediatric sleep and well-child outpatient clinics. Sleep parameters and sleep environment was evaluated by the Turkish version of BISQ. Allergic specialist diagnosis was used to evaluate food allergy, allergic rhinitis, atopic dermatitis and asthma. Information on demographic characteristics were also collected.

Results: The frequency of allergic diseases in patients with sleep problems was found to be 25%. Food allergy was found in 15% of patients with sleep problems, atopic dermatitis in 12%, allergic rhinitis in 6%, and recurrent wheezing/asthma in 4%. According to the parent's statement, the frequency of sleep problems in children with allergies was not different from normal. Frequent waking at night (>3 times) was highest in the group with sleep problems (71%) and it was found to be significantly higher than the group with allergy (29%) and the healthy control group (13%) ($p<0.001$). It was also found that the frequency of waking up >3 times a night was higher in children with allergy problem than in the healthy group ($p=0.005$, OR: 2.73, 95% CI: 1.32-5.64). The average nighttime awakening time was the longest in the group with sleep problems and was found to be significantly higher than the group with allergy problems and the healthy group ($p<0.001$). In addition, the night awakening times of children with allergy problems were also found to be longer than the healthy group ($p=0.020$). The sleep quality was found to be the worst in the group

with sleep problems, and it was found to be significantly higher than the group with allergy problems and the healthy group ($p < 0.001$). It was determined that the sleep quality of children with allergy problems was worse than the healthy group ($p = 0.046$).

Conclusion: It is concluded allergy can be found in one out of four children with insomnia and food allergy is the most common allergy type. Young children with behavioral insomnia should be considered for the diagnosis of food allergy. Guideline-based assessment of allergy, and trigger control should be integrated as part of behavioral insomnia management in young children.

Keywords: insomnia; sleep; allergy; food allergy; infant



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erken çocukluk dönemi davranışsal uyku sorunları %25 ile %40 arasında değişen sıklıkta yaygın görülmektedir (1-3).

Alerjik hastalıkları olan çocuk ve bebeklerde uyku bozuklukları literatürde çeşitli araştırmalarda sıklık şiddet ve ortak patogeneze açılarından çalışılmış olmasına rağmen davranışsal uyku bozukluğu olanlarda alerjik hastalıkların sıklığına ve dağılımına dair bir veriye rastlanmamıştır (4-8).

Bu çalışmada birincil amaç uyku bozukluğu şikayeti ile başvuran 6-36 ay arası çocuklardan davranışsal insomni saptananlarda alerjik hastalık sıklığının araştırılması ve ortaya çıkmasında rol alabilecek risk faktörlerinin belirlenmesidir. Bu amaçla Çocuk Uyku Polikliniği'nden uyku sorunu olan, Çocuk Alerji Polikliniği'nden alerjik hastalık tanısı olan ve Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği'nden uyku sorunu ve alerjik şikayeti olmayan hastalardan oluşan gruplar oluşturulmuştur.

İkincil amaç olarak çalışmaya katılan hastalarda gece uyanma sayısı, gece uyanıklık süresi, gece kesintisiz toplam uyku süresi, gece toplam uyku süresi, gündüz kestirme sayısı, gündüz kestirme süresi ve toplam uyku süresi gibi niceliksel veriler ile horlama durumu, uyku rutinleri, uyku ortamı, uyku hijyeni, ebeveynin uyku konusunda tutumları ve ebeveyne göre uyku sorunu durumu ile ilgili verilerin gruplar arasında farklılık açısından karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uyku Tanımı ve Fizyolojisi

Uyku sağlığı fiziksel ve ruhsal sağlığı destekleyecek şekilde bireysel, sosyal ve çevresel taleplere göre uyarlanmış çok boyutlu bir uyku-uyanıklık modelidir (9).

Fizyolojik devamlılık için gereken düzenlemeler uyku esnasında yapılmakta olup uyku-uyanıklık ritmi çocuklarda beyin gelişiminde oldukça önemli rol oynamaktadır ve bu hayatın özellikle erken dönemlerinde daha da önem kazanmaktadır (10-12). Uyku süre, kalite ve yapısal olarak hayatın ilk beş yılında değişim göstermektedir (13).

Uyku birbirini tamamlayan iki sistem olan sirkadiyen sistem ve uyku homeostazi tarafından düzenlenmektedir (3, 14).

Uyku-uyanıklık döngüsünde uyanıklık süreci arttıkça uyku basıncı artarak uykuya duyulan ihtiyaç artmakta ve uykuya geçiş kolaylaşmaktadır (14).

Sirkadiyen ritim yirmi dört saatlik döngüdür. Ön hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek retinohipotalamik yol ile en önemli uyararı olan ışık aracılığıyla aydınlık-karanlık döngüsü hakkında uyarıları retinadan almakta ve vücutta bir saat gibi görev yapmaktadır. Suprakiazmatik çekirdek açlık, dinlenme ve vücut ısısı gibi döngüleri düzenlemekte ve insan vücudunun çevreye göre adaptasyonunu sağlamaktadır. Suprakiazmatik çekirdek hipotalamo-pitüiter-adrenal aks aracılığıyla doğrudan veya dolaylı (otonom sinir sistemi) sirkadiyen glukokortikoid üretimini sağlamaktadır. Glukokortikoid sirkadiyen ritmi yaşamın 2-4. ayı itibarıyla başlamaktadır.

Retinal fotoreseptörlerin uyarılması pineal bezde melatonin sentezini inhibe etmektedir. Melatonin suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesine bağlı olarak salgılanarak bu çekirdeğin işlevini geri besleme mekanizmasıyla düzenler (13, 15). Gün batımı ile birlikte melatonin ve bazı hormonların salgılanması uyku-uyanıklık ritmi, vücut ısısı

ve iştahın dzenlenmesi sağlanmaktadır. (13, 16). Bu dngü hayatın ilk 12. haftası itibariyle gelişmeye başlamaktadır (17). Melatonin sirkadiyen ritmi postkonsepsiyonel 48-52. haftalar arasında başlamakta ve 6. ayda uyku uyanıklık dngüsünde rol oynayacak düzeye gelmektedir (18).

Uyku-uyanıklık dngüsünde uyku eksikliğinin kümülatif uyanma saatleriyle arttığını ve merkezi sinir sisteminde somnojenler olarak adlandırılan uykuyu teşvik eden maddelerin birikmesine yol açtığı varsayılmaktadır. Uyku esnasında somnojen seviyesindeki azalma uyanmaya neden olmaktadır (13, 19, 20). Adenozin yaygın olarak kabul gören bir somnojendir. Beynin biyolojik aktiviteleri sonucu adenozin üretilmekte (ATP defosforilasyonundan) ve bu nedenle beynin aktivitesi arttıkça uykuya eğilim artmaktadır. Adenozin hipotalamik venterolateral preoptik çekirdeği (VLPO) uyarır, bu çekirdekten köken alan nöronlar ise uyanıklığı sağlayan merkezleri inhibe ederek uykuya geçişi sağlar (13).

Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik aktivitenin artması ve arka hipotalamustan kaynaklanan histaminerjik uyarılar sağlamaktadır. Bu uyarıların azalması da uykunun başlatılmasında rol almaktadır. Retiküler aktive edici sistem (RAS) uykuyla ilişkili merkezleri birbirine bağlayarak uyku-uyanıklık dngüsünde önemli role sahiptir. Glutamat uyanıklığın birincil nörotransmitteridir (15). Histamin H₁ ve/veya H₃ reseptörleri üzerinden uyku-uyanıklık dngüsünde rol almaktadır. Histamin veya H₁ reseptör analogları uygulanması uyanıklığa sebep olmakta, H₁ reseptör antagonistleri uykuya geçişe neden olmaktadır. H₃ reseptörleri otoreseptör olarak rol oynamakta ve histamin sentezi ile salgılanmasını kontrol etmektedir. H₃ reseptörleri uyarıldığı zaman histamin salınımı azalmakta ve uykuya geçiş sağlanmaktadır (13).

Uyku-uyanıklık dngüsünün gerçekteşmesi için çevresel etkenlerden en önemlisi ışık olmakla birlikte beslenme zamanı, dış ortamda gerçekteştirilen sosyal aktiviteler de diğer önemli etkenler arasındadır. Çevresel etkenler bireyler arası ve toplumlar arası önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. Sirkadiyen ritmin bireysel farklılığı “kronotip” olarak adlandırılmaktadır. Kronotip; sabahçı (tarla kuşu tipi), akşamcı (baykuş tipi) ve ara tip olarak 3 şekilde izlenmektedir. Sabahçı bireyler

genelde günün erken saatlerinde aktif iken akşamcı bireyler (özellikle ergenlik döneminde sık izlenmektedir) akşam saatlerinde daha aktiftir (3).

Anne sütü krononutrisyonel özelliğe sahiptir. Anne sütü içeriğindeki triptofan, yağ asitleri ve triaçilgliseroller, kolesterol, demir, melatonin, kortizol gibi biyoaktif maddelerin sirkadiyen değişimi çocuğa kronobiyojik veri transferi sağladığı düşünülmektedir (3, 21).

2.2 Uyku Evreleri

Uyku tek bir dönemden oluşmamakla birlikte öncelikle uykuya dalma sürecinde yavaş uyku dönemiyle başlamaktadır. Yavaş uyku dönemini takiben uyku derinleşmeye başlamakta ve derin uyku dönemleri adı verilen NREM (hızlı olmayan göz hareketleri) ve bu dönem sonrası görülen REM (hızlı göz hareketleri) dönemi döngüsü başlamaktadır. NREM-REM döngüsü uyku boyunca ortalama beş-altı defa tekrar etmektedir (2).

NREM ve REM dönemleri term doğan bebeklerde ortalama 50 dakika sürmektedir. Bu süre yaş ile birlikte artış göstermektedir ve çocuk okul çağına geldiğinde ortalama 90-110 dakikaya çıkmaktadır. NREM ve REM döngüleri arasında kısa uyanıklıklar gerçekleşmektedir (2, 22).

Yenidoğan bebeklerin uykuya REM evresi ile geçtiği, yaklaşık 3 aylık olduklarında ise uykuya NREM evresi ile geçmeye başladıkları bildirilmektedir. Bu dönemde melatonin, glukokortikoidler artık sirkadiyen ritme göre salgılanma göstermeye başlamaktadır (2, 14).

Fetüs ve preterm doğan bebeklerde fizyolojik ve davranışsal parametrelerden yararlanılarak uyku evreleri tanımlanmıştır. Aktif uyku dönemi REM uykusuna benzer olarak yüz ve vücut hareketlerinin gözlemlendiği, kalp hızının ve solunumun değişkenlik gösterdiği evredir. Pasif uyku ise düzenli kalp hızı ve solunumun izlendiği, vücut hareketlerinin gözlenmediği evredir.

Postgestasyonel 40. haftaya dek aktif uyku pasif uykunun yaklaşık iki katı daha fazla gözlenmektedir. Preterm bebeklerde ise uykunun büyük kısmını tanımlanamayan

geçiş uykusu oluşturmaktadır. Bebek büyüdükçe bu aktif uyku/pasif uyku oranı yaklaşık yarısına düşmekte ve 6 aylık olduklarında NREM uykusu REM uykusunun iki katına çıkmaktadır (3). Bebekler 2-5 aylık iken NREM uyku evresi gecenin ilk 1/3'üne hakim iken REM uyku evresi sabahın erken saatlerine hakimdir (2).

Preterm bebeklerde ve yenidoğanlarda aktif uyku ile süt çocuklarında REM uykusunun sinaps oluşumunu uyarak beyin gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (3). REM uykusu nörogenez, nörolojik ve duygusal gelişim, hafıza oluşumu ve öğrenme için önemlidir (2). Gelişimin ileriki dönemlerinde ise NREM uykusu beyin gelişiminde önemli role sahiptir (3).

Çocuklarda uyku erişkin uykusuna göre farklılıklar göstermektedir. Uyku yenidoğan, bebek ve çocukluk döneminin büyük bir paydasını oluşturmaktadır (23). Çocuklarda uyku örüntüsü ilk yaş içerisinde hızlı bir şekilde gelişmekte, uyku süresi ve düzeninde önemli değişiklikler gerçekleşmektedir (3).

Yenidoğan bir bebek 16-20 saat arasında uyumakta ve uyku gündüz ile geceye eşit şekilde dağılmaktadır. Yenidoğan bebek 1-2 saat uyanık kalmanın ardından 3-4 saatlik uyku uyumaktadır. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde bu döngü ve uyku süresi kısalmaktadır. Yenidoğan döneminde uyku döngüleri genellikle açlık ve beslenme ilişkili olup ışıktan daha az olarak etkilenmektedir.

Bebekler 8-12 haftalık olduklarında gece uykuları giderek yoğunlaşmaya başlar, gündüzleri ise kestirme şeklinde uykular kısalır (2, 24).

Altı aylık bebeklerin yaklaşık %80'inin gece boyu kesintisiz uyuyabildiği ileri sürülmekle birlikte 6-12 aylık bebeklerin yaklaşık %27.9'unun geceleri kesintisiz 6 saat uykuyu sürdüremediği bildirilmektedir (25).

Son uzlaşma raporuna göre ilk 3 ay için minimum bir uyku süresi tanımlanamamış olup, 4-12 ay arası süt çocuklarında minimum uyku süresi gündüz kestirmeleri de dahil edilmek suretiyle 12 saat, 1-2 yaş arası çocuklarda 11 saat, 3-5 yaş arası çocuklarda 10 saat, 6-12 yaş arası çocuklarda 9 saat, 13-18 yaş için ise 8 saat olarak belirlenmiştir (24, 26).

Gündüz kestirmeleri 6 aylık bebek için 2-3 defa, 18 aylık çocuk için 1 defa şeklindedir. 3-5 yaş arasında gündüz uykuları artık sonlanmaktadır (14).

Çocuklarda uyku kalitesi ve düzeni ile ilgili tanımlamalar yapılmıştır. Buna göre uykuya dalma süresi ≤ 15 dakika iyi, 46-60 dakika kötü, 5 dakikanın üzerindeki ≤ 1 uyanma iyi, ≥ 4 uyanma kötü, ≤ 20 dakika uyanıklık iyi, ≥ 51 dakika kötü, etkin uyku (yatakta uykuda geçen sürenin toplam yatakta geçen süreye oranı) $\geq 85\%$ iyi, $\leq 74\%$ kötü uyku kalitesi olarak tanımlanmıştır (2, 3, 14, 27).

Çocuk rutin uyanma saatinde uyanıyor ve gelişimsel sürece bağlı olarak kestirme ihtiyacı dönemleri dışında uykulu halde değil ise yeterli uyuduğu varsayılmaktadır (14).

Antropolojik çalışmalarda “breastsleeping” adı verilen kavram desteklenmektedir (2, 28). Emzirilen bebekler gece daha sık kalkmakta ancak uykuya geçişleri daha kolay olmaktadır. Hayatın ilk altı ayında emzirme sadece beslenme amacıyla gerçekleşmez. Emzirme aynı zamanda anne-bebek arası ten tene temasın gerçekleştiği, fiziksel tatminin sağlandığı, bebeğin stresten ve kaygıdan uzaklaştığı bir süreçtir (14). Bu bebeklerde emzirme ile sempatik sinir sisteminde yavaşlama gerçekleşmekte ve buna bağlı anne sütü sarhoşluğu olarak adlandırılan durumla birlikte uykuya dalma gerçekleşmektedir (29, 30).

Çocukluk döneminde uyku çocuğun mizaç yapısı, gelişimsel özellikleri ve ebeveynleri ile olan etkileşiminden, ebeveynlerin uyku ile ilgili inançlarından, sosyodemografik özelliklerden, ebeveynlerin psikolojik durumlarından etkilenmektedir (1, 2, 14, 31).

2.3. Uyku Sorunları

Çocuklarda sağlıklı bir uyku çocuğun normal gelişimini tamamlaması, öğrenim hayatındaki başarısı, duygusal durumu ve davranışlarının düzenlenmesi için kritik öneme sahiptir (32).

Uyku sorunu için araştırmalarda temel belirteçler toplam uyku süresi, uyku zamanlaması, uyku kalitesi, gece uyanma sayısı ve uykuya dalmakta zorluk kullanılmaktadır. Bu belirteçler çoğu zaman ebeveynlerin ifadelerine dayalıdır (14).

Uyku sorunları küçük çocuklarda yaygın görülen bir durum olup yaklaşık olarak %20-30 oranında görülmekte olup %9-10'unun kalıcı olabileceği ileri sürülmektedir (24, 33).

Erken çocukluk dönemi davranışsal uyku sorunları %25 ile %40 arasında değişen sıklığıyla çocuk hekimlerine en sık başvuru nedenleri arasında yer almakta, çocuk sağlığı üzerindeki etkileriyle birlikte ebeveyn ruh sağlığı ve aile işlevselliği üzerinde de olumsuz etkileri olması nedeniyle ciddi bir sorun teşkil etmektedir (2, 3, 14, 24).

Günümüzde çoğu popüler yaklaşımda uyku sorununda çocuğun sağlığı yerine ebeveynin beklentisine odaklandığı görülmektedir. Aynı zamanda çocuk hekimlerinin bu konuda yeterli bilgiye sahip olmaması onları çocuğun gelişimi için çok önemli olan bu dönemde kanıta dayalı bilgi ve yaklaşımlardan uzak tutmakta olduğu saptanmıştır (34).

Uyku sorunları, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın (ICSD-International Classification of Sleep Disorders) 2014 yılında 3. Versiyonunun yayınlandığı ICSD-3'e göre insomniler, uyku ilişkili solunum bozuklukları, aşırı uyku ile seyreden santral bozukluklar, sirkadiyen ritim bozuklukları, parasomniler ve uyku ilişkili hareket bozuklukları olmak üzere 6 ana başlıkta incelenmiştir (2, 35).

Tablo 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3 (2)

I. İnsomniler a. Kronik insomni b. Kısa süreli insomni c. Diğer insomniler
II. Uykıyla İlişkili Solunum Bozuklukları

a. Obstrüktif uyku apne sendromu b. Santral uyku apne sendromu c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu e. İzole semptom ve varyantlar i. Horlama ii. Katatreni
III. Hipersomni ile seyreden hastalıklar a. Narkolepsi tip 1 b. Narkolepsi tip 2 c. İdiopatik hipersomni d. Kleine-Levin sendromu e. Medikal hastalıklara bağlı hipersomni f. İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni g. Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni h. Yetersiz uyku sendromu
IV. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları a. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu b. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu c. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu d. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu e. Vardiyalı çalışma f. Jet-lag g. Ayırt edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları
V. Parasomniler a. Non-REM ilişkili parasomniler

- i. Konfüzyonel uyanma
- ii. Uykuda yürüme
- iii. Gece terörü
- iv. Uyku ilişkili yeme bozuklukları
- b. REM ile ilişkili parasomniler
 - i. REM ilişkili davranış bozukluğu
 - ii. Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi
 - iii. Kabuslar
- c. Diğer parasomniler
 - i. Exploding head sendromu
 - ii. Uyku ilişkili halüsinasyonlar
 - iii. Uyku enürezis
 - iv. Medikal durumlara bağlı parasomniler
 - v. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler
 - vi. Ayırt edilemeyen parasomniler

VI. Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları

- a. Huzursuz bacak sendromu
- b. Periyodik bacak sendromu
- c. Uyku ilişkili bacak krampları
- d. Uyku ilişkili bruksizm
- e. Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları
- f. İnfantların benign uyku myoklonusu
- g. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus
- h. Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- i. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- j. Ayırt edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları

2.3.1. Çocukluk Çağının Davranışsal İnsomnisi

ICSD-3 kriterlerince insomni yeterli fırsat ve uygun ortama rağmen haftada en az 3 defa, uykunun başlatılması veya sürdürülmesinde zorlanma, sonuç olarak da gün içi işlevsellikte bozulma olarak tanımlanmaktadır (1, 4, 24, 36, 37). Bu bulgular 3 ay ve daha fazla sürüyorsa buna kronik insomni adı verilmektedir (24).

Çocukluk çağı davranışsal insomnisi kronik insomniler başlığı altındadır (24). Yatağa gitmeyi reddetme veya direnç gösterme, uyku başlangıcını geciktirme, gece uyanma sürelerinin uzaması veya tümünün birleşimi olarak klinik bulgu vermektedir (1, 24).

Sadeh ve arkadaşları erken çocukluk döneminde davranışsal uyku insomnisini gecede 3 kereden fazla uyanma, gece uyandığında toplam 1 saatin üzerinde uyanık kalma veya toplam uyku süresinin 9 saatin altında olması olarak tanımlamıştır (33).

Erken çocukluk dönemi davranışsal uyku sorunları %25 ile %40 arasında değişen sıklıkta yaygın görülmektedir (1).

ICSD-3 kriterlerine göre 3 alt tipi mevcuttur

- Uyku başlangıcı ilişkili tip
- Sınır koyma tipi
- Kombine tip (4)

Uyku başlangıcı ilişkili tip davranışsal insomni erken çocukluk çağında en sık görülen ve davranışsal uyku insomnisinin en sık izlenen alt tipidir. Çocuklar uykuya dalma sürecinde belirli koşullarla (parmak emme, oyuncığa sarılma, biberonla uykuya dalma, sallanma, arabada uyuma gibi) uykuya dalmayı öğrenmektedir. Çocuklar kendi kendini yatıştırmayı ebeveyn desteğiyle öğrenme sürecinde olmasından ötürü özel koşul olmadığında uykuya dalma süresi bariz olarak uzamaktadır. Gece uyandığında çocuk bu sırada alıştığı koşulu aramaktadır (1, 4, 14, 38, 39). Uzamış gece uyanmaları çocukta olduğu gibi ebeveynde de yetersiz uykuya yol açmakta ve bu durum aynı zamanda iş yeri konsantrasyon bozukluğu ile ruh hali bozukluklarına yol açabilmektedir (39, 40).

Sınır koyma tipi davranışsal insomni gece yatma saati ile ilgili sınırlarla ilgili söz geçirememesi ve kısa uyku süresi ile karakterizedir. Çocuklar uyku saatinde yatmayı ve gece uyandıktan sonra tekrar yatağa geri dönmeyi reddetmektedir. Uykuya dalma süresinde gecikme söz konusudur (1, 4, 39, 41).

Kombine tip davranışsal insomnide uyku başlangıç tipi ve sınır koyma tipi beraber izlenmektedir (4).

Çocukluk çağı davranışsal insomnisinin klinik bulgularına göre farklı profillerin tanımlandığı bir araştırmada çocukların %17'sinin uykuya dalmada zorlandığı, geceleri huzursuz olduğu ve gece uyanmaları sebebiyle başvurduğu, aile öykülerinde ise huzursuz bacak sendromu ve anemi olduğu saptanmıştır. Bu grupta olası bir dopaminerjik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. %21'inde sabah çok erken uyanma ile başvurduğu ve aile öyküsünde depresyon ve/veya ruh hali bozukluklarının daha sık izlendiği saptanmıştır. Bu grupta olası bir serotonerjik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Gece sık uyanma ve uykuya dalmada zorlanma şikayeti ile başvuran çocukların %62'sinde alerji ve/veya besin intoleransı olduğu saptanmıştır. Bu grupta olası bir histaminerjik disfonksiyon düşünülmektedir. Aynı çalışmada insomni gelişiminde genetik faktörlerin de rolü vurgulanmıştır. Kalıtımın gece uyku süresi ve gece uyanmaları gibi spesifik semptomlara büyük ölçüde katkıda bulunduğu saptanmıştır (4).

Davranışsal insomnin değerlendirilmesinde uyku günlükleri, anketler ve aktigrafi kullanılmaktadır (1, 33, 36). Uyku laboratuvarlarında saptanan polisomnografi ve uyku EEG (elektroensefalografi)'si uykunun değerlendirilmesinde çok değerli olmakla birlikte her merkezde bulunmaması ve kullanılan kayıt yöntemlerine çocukların uyum sağlamada zorlanmaları davranışsal insomni dışı uyku sorunlarında daha çok tercih edilmektedir (2). Öykü ve fizik muayenenin ile sekonder insomni nedenlerinin ekarte edilmesi tanıda önem taşımaktadır (1).

2.3.2. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları

Solunumsal uyku sorunları horlamadan (%3-15) obstrüktif uyku apne sendromuna kadar uzanan geniş bir spektrumda incelenmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda üst hava yollarında tekrarlayan tıkanma nedeniyle hava akımında tam (apne) veya kısmi olarak engel meydana gelmektedir. Bu durum da uykuda bozulmaya ve hipoksiye yol açmaktadır.

2-8 yaş arasında sıklığı artmaktadır (%1-5), bu nedenle tüm çocukların horlama açısından sorgulanması önerilmektedir (2).

Obstrüktif uyku apne sendromu olan ve erken dönemde tanı almayan veya tedavi uygulanmamış çocuklarda büyüme geriliği, kor pulmonale, enürezis izlenebilir. Hastalar uykuda sürekli bir dirence karşı solunum yaptıklarından ötürü ‘kunduracı göğsü’ gelişme ihtimali mevcuttur. (2, 42).

Gelişim çağındaki çocuk ve ergenlerde bilişsel ve davranışsal sorunlara yol açabilir. Bunlardan başlıca olanları dikkat eksikliği, kısa süreli bellek sorunları, öğrenme güçlükleri, hareketlilik, sinirlilik ve davranış sorunlarıdır (2, 43).

Tanı polisomnografi ile konmaktadır. Üst hava yollarındaki tıkanıklığın şiddeti apne-hipopne indeksi denilen apne ve hipopne sayısı ortalamasına göre hesaplanarak belirlenmektedir. Hastaların yaklaşık %85’i adenotonsillektomiden fayda görebilmektedir (2).

2.3.3. Hipersomni İle Seyreden Uyku Bozuklukları

Hipersomni günlük hayatı etkileyerek gündüz dönemi tekrarlayan uyku atakları veya gece uykunun azalması durumudur. Genellikle merkezi sinir sisteminde, uyku uyanıklık kontrolü patolojilerine bağlı olarak ortaya çıkar (44).

Narkolepsi çocukluk çağında da görülmekle birlikte genellikle 10-19 yaş arası ortaya çıkan gündüz aşırı uyku halinin olduğu bir uyku sorunudur. Gündüz uyku hali ve kestirme ihtiyacıyla birlikte sabah uyanmada zorlanma ve gece uyku problemleri eşlik edebilmektedir.

Katapleksi geçici, ani kas tonus kaybıyla birlikte bilincin korunduğu bir bozukluktur. Narkolepsi tanılı vakaların yaklaşık %60-75’inde katapleksi de izlenmektedir (2).

Ayrıntılı öykü, multipl uyku latans testi, polisomnografi ile birlikte hipersomnilerin değerlendirilmesi tanı koydurucu olmaktadır (2, 45).

Narkolepsi tanılı çocuklar yanlışlıkla dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, öğrenme bozukluğu, depresyon veya diğer nörolojik bozukluk tanısı alabilmektedir (2).

2.3.4. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu ergenlerde ve genç erişkin dönemde %7-16 sıklıkla görülmekle birlikte en sık görülen sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğudur. Gece yarısından önce uykuya dalmada zorlanma ve sabah uyanmada zorlanma görülmektedir.

Hastaların yaklaşık %40'ında aile öyküsü mevcuttur (2).

2.3.5. Parasomniler

Parasomniler çocukluk çağında daha yaygın olarak görülmektedir (45).

Parasomniler, genellikle bilişsel yönelim bozukluğunu ve otonomik ile iskelet kası bozukluğunu içeren epizodik gece davranışlarıdır. Parasomniler çocuklarda ve ergenlerde en sık NREM uyku evresi sırasında görülmektedir (2, 39).

Uykunun ilk 1/3'ünde NREM evresinde uyurgezerlik (%17), uyku terörü (%1-6), konfüzyonel uyanıklık okul öncesi ve okul sonrası dönem çocuklarda daha sık izlenmektedir. Uyurgezerlik ve uyku teröründe genellikle kalıtsal yatkınlık mevcuttur.

Kabuslar uykunun son 1/3'ünde REM evresinde görülmektedir. Genellikle 3-6 yaş çocukların %50'sinde izlenmektedir. Kaygı bozukluğu tanısında bu oran %80'lere çıkmaktadır.

Parasomnilerin tanısında video-polisomnografi faydalı olmaktadır (2).

2.3.6. Uykıyla İlişkili Hareket Bozuklukları

Huzursuz bacak sendromu toplumda %1-6 oranında (çocuklarda %2) izlenen, bacaklarda hoş olmayan his ve engellenemeyen hareket ettirme isteği ile seyreden dopaminerjik disfonksiyon kaynaklı bir durumdur. Genellikle aile öyküsü mevcuttur (2).

Çoğunlukla akşamları ve uzun süreli hareketsizlik gerektiren aktivitelerden sonraki uykuya dalma öncesi dönem veya uyku esnasında başlamaktadır (41, 46).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, depresif bulgular ve kaygı bozukluğu gibi psikiyatrik sorunlar sıklıkla eşlik etmektedir.

Çocuklarda semptomlar tarif edilirken ağrı şikayeti sıklıkla büyüme ağrıları ile karıştırılabilmektedir. Kesin tanısı genellikle çocuklar 5-6 yaş civarında bulguları daha iyi tarif edebildikleri için konulmaktadır.

Tanı için erişkin vakalardaki gibi 4 kriterin olması ile gerekmektedir;

- Bacaklarda hareket ettirme dürtüsü meydana gelmektedir
- Otururken veya yatarken hareket ettirme dürtüsü başlamakta ve giderek kötüleşmektedir
- Hareket ettirme dürtüsü kısmen veya tamamen hareket ile geçmektedir
- Hareket ettirme dürtüsü genellikle akşamüzeri veya geceleri gündüze oranla daha kötüdür veya sadece akşamüzeri veya gece olmaktadır.

Çocuklar bacaklarında olan hissi anlatamıyorsa yukarıdaki dört kriter ek olarak 3 destekleyici kriterden en az 2'si karşılanmalıdır. Destekleyici kriterler;

- Yaşa göre uyku bozukluğu olması
- Ailede ve ya kardeşte huzursuz bacak sendromu tanısı olması
- Polisomnografi ile gösterilmiş saatte ≥ 5 adet periyodik kol-bacak hareketi indeksi olması

Huzursuz bacak sendromu olan çocuklarda demir eksikliği araştırılması ve tedavi düzenlenmesi önerilmektedir. Ferritin seviyesinin >50 ng/ml olması hedeflenmektedir (2).

2.4. Uyku Bozukluklarında Tanı

2.4.1. Öykü

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi alınan iyi bir öykü en temel değerlendirme yöntemidir (24). Uykuya dalma-uyanma saatleri, uykunun gerçekleştiği ortam, uykuya dalmak için koşul ihtiyacı varlığı, gece uyanmaları, gündüz uykuları, horlama, uykuda apne, gündüz uyku hali, uykuda anormal hareketlerin olup olmadığı, beslenme saatleri, uykuya dalması için gereken süre, o anki sorunun ne olduğu, sorunun başlangıç zamanı, bebeklik döneminden beri mi uykusu kötüydü yoksa son zamanlarda mı bozuldu, düzenli uyku rutini var mıydı, uyandığında ailenin ne yaptığı, evde büyükanne veya büyükbaba yaşıyor mu, okul performansını etkiliyor mu (büyük çocuklarda) sorgulanmalıdır (24, 47). Değerlendirme sırasında belirtilerin süresi, sıklığı, hafta sonları ve tatillerde görülen değişiklikler göz önünde tutulmalıdır (48). Ek olarak çocuğun kullandığı ilaçlar (özellikle uyarıcı ve sedatif ilaçlar) sorgulanmalıdır (2).

Dünyada BEARS akronimi (B=Bedtime Issues "Uyku Vakti Sorunları", E=Excessive Daytime Sleepiness "Gündüzleri Aşırı Uykulu Olma", A=Night Awakenings "Gece Uyanmaları", R=Regularity and Duration of Sleep "Uyku Süresi ve Örüntüsü", S=Snoring "Horlama") ile uyku problemlerini tarama önerilmektedir (47). Ülkemizde ise geliştirilen UYKU akronimi (U: Sabah Uyanma Vakti, Y: Gece Yatma Vakti, K: Gündüz Kestirme Sayı ve Süresi, U: Gece Uyanma Sayısı) kullanımının kolay uygulanabilir olduğu gösterilmiş olup çocuk sağlığı izlemleri sırasında kullanımı önerilmektedir. Bu akronim kullanıldığında horlama ayrıca sorulmaktadır (24, 49)

Çocuğun uykusu ile ilgili bilgi edinilirken anne ve babanın gözlemleri de tanıda oldukça değerlidir (14).

2.4.2. Uyku Günlükleri ve Anketler

Erken çocukluk döneminde uyku sorunlarının değerlendirilmesinde BISQ (Brief Infant Sleep Questionnaire, “Kısa Bebek Uyku Anketi”) Sadeh ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (33). Türkçe çevirisi de yapılmış olan Genişletilmiş Kısa Bebek Uyku Anketi’nin geçerlilik çalışması uygulanmıştır. Bu ankette BISQ anketinde olduğu gibi gece uyku süresi, gündüz uyku süresi, gece uyanma sayısı, gece uyanıklık süresi, gece uykuya dalma saati, gece uykuya dalmanın gecikmesi, uykuya dalma yöntemi, uyku yeri, uykuda tercih edilen yatış pozisyonu, çocuğun yaşı, çocuğun cinsiyeti, doğum sırası, anketi yanıtlayanın çocuğun bakımındaki rolü sorgulanmaktadır. BISQ anketine ek olarak demografik karakteristik bilgiler de sorgulanmaktadır (50).

Anket sonuçlarına göre, gecede 3 defadan fazla uyanma, gece uyanıklık süresinin 1 saatin üzerinde olması veya toplam uyku süresinin 9 saatin altında olması uyku bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (33).

Anketler haftalık veya aylık uyku düzeni hakkında bilgi verir. Uyku günlükleri ise uyku-uyanıklık fazlarının günlük olarak değerlendirilmesini sağlar. Uykuya dalma ve uyanma zamanı, yatağa yatırıldıktan ne kadar sonra uykuya daldığı, gece uyanma sayı ve süresi, gündüz kestirmeleri not alınır. 3 günlük toplanan verilerin uyku-uyanıklık örüntüsünü belirlemede güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu belirtilmiştir (51-53).

2.4.3. Aktigrafi

Beden hareketlerinin değerlendirilmesi ile uyku-uyanıklık döngüsünün ve sirkadiyen ritmin ölçülmesi prensibi ile çalışan bir yöntemdir. Non-invaziv bir yöntemdir. Saate benzer yapısı ile kolaylıkla çocuğa bağlanabilir ve hastane yatışı ihtiyacı gerektirmez (24, 54). Yapılan çalışmalarda uyku günlüğü verileri aktigrafi verileri ile karşılaştırdığında uyku başlangıcı ve uyanma hakkında toplanan verileri güvenilirdir ancak gece uyanıklıklarının tespitinde yetersiz kalmakta olduğu görülmüştür (55). Ancak aktigrafi cihazı hareketsiz geçen belli bir süreyi çocuk uyumasa bile uyku olarak yorumlar. Hareketli olan her zaman dilimini de uyanıklık

olarak yorumlamaktadır. Aktigrafi cihazına ait bu tür hata paylarını en aza indirmek için uyku günlükleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (24, 56).

2.4.4. Multipl Uyku Latans Testi

Narkolepsi ve hipersomni tanısında kullanılan bir testtir. Beş yaş ve üzeri çocuklarda uygulanmaktadır. Yeterli bir gece uykusu sonrası karanlık ve sessiz bir odada iki saat aralıklı 20 dakikalık (prepubertal dönem 30 dakika) 5 defa kestirmeden oluşur. Her kestirmede uyku latansı ve REM uykusu değerlendirilir (23, 24).

2.4.5. Polisomnografi

Uyku sorunlarının tanısında ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde altın standart olarak kullanılan bir yöntemdir ancak her merkezde bulunmaması ve kullanılan kayıt yöntemlerine çocukların uyum sağlamada zorlanmaları davranışsal insomni dışı uyku sorunlarında daha çok tercih edilmektedir (2).

Narkolepsi, obstrüktif uyku apne sendromu, adenotonsillektomi sonrası kalıcı bulguları olan veya tam yanıt için yüksek riskli obstrüktif uyku apne sendromu vakaları, standart EEG ile tanı konamayan uykuya ilişkili epilepsi olguları, uyku bozukluğu ilişkili enürezis vakaları, periyodik ekstremit hareketleri, klinik olarak tanı konamayan huzursuz bacak sendromu gibi durumların değerlendirmesinde kullanılır (24, 48).

Elektroensefalografi (EEG), elektromyografi (EMG), elektrookulografi (EOG), elektrokardiyografi (EKG), solunum eforu kaydı, ağız ve burundan hava giriş çıkışı kaydı, solunum gazları değişimi, kol ve bacaklardaki kas aktivitesi parametreleri değerlendirilir (48).

2.5. Davranışsal Uyku Sorunlarına Yaklaşım

Dünyada özellikle batı literatüründe en sık uygulanan uyku eğitimi yöntemi istenmeyen davranışın görmezden gelinmesi, yok edilmesi ve genellikle ebeveyn ilgisi olan ödülün ortadan kaldırılması temeline dayanır (1, 14, 57-59). Ebeveynin çocuğun uykuya geçiş dönemine ne kadar az müdahalesi olursa uykusunun da o kadar iyi olacağı görüşü kabul edilmektedir. Uykunun iyileşmesi bebeğin gece uyanmalarında

azalma, uyku süresinin uzaması ve kendi kendini sakinleştirme becerilerinde artış olarak kabul edilmektedir (1, 14, 60). Bu yöntemin farklı bir versiyonunda ise ebeveyn bebekten ayrı bir yatakta veya sandalyede oturmakta olup zamanla bebekle olan mesafesini uzaklaştırarak ortamdan kaybolması şeklinde uygulanmaktadır. Bu yöntemler bebeğin ihtiyaçlarının görmezden gelinmesine dayanmakta ve ailelerin %60-70'i tarafından kabul görmemektedir (2, 60).

Bebenin ağlamasının görmezden gelinmesi yönteminin kısa dönemde kortizol yanıtını arttırmakta olduğu, daha sonrasında ise ağlama olmasa bile kortizol yanıtının yüksek kaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (61, 62). Yüksek kortizol yanıtının bu uyku yöntemlerinin kullanılmasına bağlı bebeklerde stres yanıtını artırmakta olduğuna dair bir kanıt olarak düşünülmektedir (14, 61). Diğer çalışmalarda bu uyku müdahale yöntemlerinden etkin sonuç alan çocukların 1-5 yıllık izleminde bu yöntemle bağlı olarak çocuklarda bağlanma ve duygusal gelişim ile davranışları üzerinde olumsuz veya olumlu bir etkinin görülmediği bildirilmiştir (63, 64).

Bebeklerde kendi kendine uykuya dalma öğrenilen bir davranıştır. Bu davranış ebeveyn yardımıyla bir süreç içerisinde gerçekleşmektedir. Ebeveynlerin desteği ve kademeli müdahaleleri ile bu davranışın kazandırılması normal gelişimsel bir süreç olarak kabul edilmektedir (14, 65).

Bebeklerin kucakta veya sallanarak uyutulması dışında memede uyutulması bazı kaynaklarca uyku başlangıcı ilişkili olumsuz bir davranış arasında kabul görmektedir (63, 64). Fakat emzirilen bebeğin memede uykusunun gelmesi fizyolojik bir olaydır (2). Bu nedenle hayatın ilk yılında beslenme aralıklarının açılması ve bebeğin memede uyutulmaması gibi önerilerin kullanılmaması önerilmektedir. Bebeğin günlük olarak dışarı çıkartılması, çevresel uyaran zenginliği ile bebeğin uykuya geçmesine katkı sağlamaktadır (14).

Son yıllarda bebeğin ihtiyaçlarına karşılık veren bakım yöntemleri kabul görmektedir (3, 29, 30, 65). Bebeğin ipuçlarına dayalı yöntem bağlanmanın önemli olduğu yaşamın ilk yılında bebeğin ağlamalarının görmezden gelinmesinin bebek ile anne ilişkisi üzerine olumsuz etkileri olacağı hipotezine dayanmaktadır (24). Anne-bebek arasında nörohormonal uyumu en iyi hale getirerek karşılıklı ve uzun vadeli

yarar sağlamayı amaçlar (66). Bu yöntemde ağlamalar görmezden gelinmemekte, bebeğe zamanında ihtiyaçlarına yönelik karşılık verilmektedir. Uyku sorununda ebeveynin algısı önemli olduğu için ebeveynlerle kabul ve kararlılık terapisi (ACT) ile bilinçli farkındalık, fiziksel gevşeme etkinlikleri ve ebeveynlik değerleri konularında çalışılmaktadır. Bu yöntemler ebeveynlerin çocuğun uykusu ile ilgili beklentilerini tekrardan düzenlenmekte, bebeğin ihtiyaçlarına karşılık veren ebeveyn modeli desteklenmekte ve olumsuz düşünceler ve kaygılarla mücadele becerisi kazandırılması hedeflenmektedir (3, 29, 30).

Kliniğimizde yapılan bir tıpta uzmanlık tez çalışmasında Possums temelli uyku eğitimi alan gruptaki annelerin bebeklerini gece dahil bebekler istedikleri sürece emzirmiş olmalarına rağmen çocuklarda uyku parametrelerinde diğer gruba benzer şekilde iyileşme saptanmıştır (30).

Babaların da çocuk bakımına katılması, anne ve çocuk sağlığı üzerine olumlu bir katkı sağlamaktadır. Bu nedenle uyku sorunlarına yaklaşımda anne-bebek ikilisi yerine anne-bebek-baba üçlüsü şeklinde bütüncül bir yaklaşımla değerlendirme önerilmektedir (14).

Uyku sorunlarına yaklaşımda normal uyku ve yaşa göre ağlama özellikleri konularında ailelerin bilgilendirilmesi ve ailelerin kaygılarının giderilmesi önerilmektedir (3).

Antenatal dönemde veya ilk 6 aylık bebeklerde uyku sorunlarına yönelik önleyici veya tedavi edici yaklaşımların etkin olmadığı ileri sürülmektedir (67). Güvenli uyku önerileri ve sirkadiyen ritmin olgunlaşması amacıyla en güçlü çevresel ipucu olan ışığın kullanılması önerilmektedir.

Sabah saatlerinde pencerelerin açılarak odaya ışık, temiz hava ve seslerin girmesini sağlamak, gün içerisinde açık havaya çıkmak ve çevresel uyaran zenginliği önerilmektedir.

Uyku sorunu ile başvuran çocuklarda beslenme sorgulanmalı, emzirmenin sürdürülmesi hedeflenmeli ve gerekli durumlarda emzirme danışmanlığı verilmesi önerilmektedir.

Sirkadiyen ritmin tekrar düzenlenmesi amacıyla gece nasıl geçmiş olursa olsun sabah gün ışığı ile birlikte uyanma sağlanması ve gündüz uykularının gece uykularından ayırt edilmesi önerilmektedir.

Uyku kalitesini arttırmak amacıyla oda ısısının ideal dereceye ayarlanması, bebeğin fazla giydirilmemesi, odada loş ışık olması veya odanın karanlık olması, uyku öncesi 20-30 dak süren uyku rutinlerinin uygulanması önerilmektedir (3).

2.6. Uyku Hijyeni

Düzenli uyku saati, düzenli uyku rutini, fiziksel çevrenin iyileştirilmesini (sessiz ortam, uygun oda ısısı, loş ışık, odada elektronik medya aletlerinin bulunmaması) kapsayan sağlıklı uyku uygulamalarına verilen tanımdır (1, 2). Uyku hijyeni sağlanan çocuklarda uykuya dalma süresinin kısaldığı, gece uyanmalarının azaldığı, uykuya gitmeyi reddetme davranışının azaldığı gece uyku süresinin uzadığı bildirilmektedir.

Çocuğun uykuya geçişi için 20-30 dakikalık süreyle çocuğa onun keyif alacağı bir hazırlanma süresi verilmelidir (1).

2.7. Uyku Sorunlarında Ayırıcı Tanı

Erken çocukluk dönemi uyku sorunlarının ayırıcı tanısında gelişimsel ve davranışsal sorunlar en başta yer almaktadır (14). Özellikle otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda %44-83 sıklıkta uyku sorunları normal çocuklardan daha sık olarak görülmektedir (68).

Uyku sorunu ile başvuran hastalarda kaygı durum bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar, dikkat eksikliği hareket bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu gibi gelişimsel ve nörolojik bozukluklar, özellikle frontal lob epilepsisi gibi hareket bozukluklarının eşlik ettiği nöbet, alerji, gastroözofajial reflü, infantil kolik, enfeksiyonlar ve kronik hastalıklar açısından sorgulanması önerilmektedir.

Saldırgan davranış, dürtüsellik gösteren, sosyal davranış değişiklikleri gösteren hastaların uyku sorunları açısından sorgulanması önerilmektedir (2, 3).

2.8. Uyku Bozukluğu-Alerji İlişkisi

IL-1 β , IL-2, TNF- α , IFN- γ ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler genellikle gece yükselmekte ve uykuyu teşvik etmektedir. IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler ise uyanıklık ile indüklenmekte ve uykuya engel olmaktadır (69-71).

Uyku bozukluklarının NK hücre ve T lenfosit sayısının azalmasına, monosit fonksiyon kayıplarına, dolaşımdaki sitokin konsantrasyon değişimlerine bağlı olduğu belirtilmektedir. Özellikle TNF- α , IL-4 ve IL-6 gibi sitokinler fizyolojik koşullarda sirkadiyen ritmin sergilemesinde rol alır. Bu sitokinlerin aynı zamanda horlama alışkanlığı ve alerjik hastalıklar ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan horlama periyodik hipoksiye neden olmakta ve bu norepinefrin ile epinefrin sekresyonunda artışa sebep olmaktadır. Bu artış sonucu da IL-6 ve TNF- α seviyeleri artmakta, bu proinflamatuvar sitokinlerin artışı alerjenlere karşı immuntoleransı azalttığı saptanmıştır (72-77).

Wang ve ark Çin’de 566 çocukla yaptığı, alerjik hastalıklarla uyku sorunlarının ilişkisini incelediği çalışmada çocukların %23,3’ünde alerjik hastalık saptanmış, çocukların %16.8’inde egzema, %5.8’inde besin alerjisi, %3.7’sinde hışıltı ve %2.5’inde alerjik rinit saptanmış. Bu doğum kohortunda özellikle 6 ay-2 yaş arası çocuklarda gece uyanmalarının besin alerjisiyle daha sık ilişkili olduğu saptanmış olup horlamanın da sıklıkla egzema ve besin alerjileri ile birlikteliği tespit edilmiştir. Yazarlar bu birlikteliği melatoninin immünmodulator etkisi ile ilişkilendirmiştir (8). Yazarların çıkarımına göre çocuklara gece uyandıklarında ebeveynler tarafından geleneksel olarak kucağa alma, okşama, besleme, bez değiştirme gibi bakımlar sırasında ışıkların açılması çocuklarda melatonin sentezini azalmakta, bu da melatonin immünmodulator etkisini bozarak atopi gelişimine neden olmaktadır (8).

Bruni ve ark araştırmasında ise uyku problemi olan vakaların %42,6’sında alerji/besin intoleransı aile öyküsü mevcut olup, %17,2’sinde alerji/besin intoleransı eşlik ettiği bulunmuştur. Sınıf 3 insomni olarak yazarların tanımladığı çoklu gece uyanmaları ve uykuya dalma zorluğu ile ilişkili insomni özellikle besin intoleransı, süt alerjisi, atopik dermatit ve ailede alerji/atopi öykü prevalansı yüksek vakalarla

birliktelik gösterdiği izlenmiştir. Bu tip insomnilerin histaminerjik sistemin disfonksiyonuna bağlı olabileceği üzerinde durulmaktadır (4).

Leger ve ark Fransa’da yapılan çalışmasında ev tozu akarına bağlı alerjik riniti olan 843 çocuğun yaklaşık %65,8’inde uyku problemi saptanmıştır. Düşük uyku kalitesi %37,3 çocukta, horlama %41,4 çocukta, gece uyanmaları %28,2 çocukta izlenmiştir (7).

Patel ve ark araştırmasında atopik dermatitli çocukların %47-60’ında uyku problemleri izlendiği belirtilmekte, özellikle bu vakalarda antihistaminik tedavi sonrası hem uyku problemlerinde hem de dermatitte gerileme olduğu izlenmiştir (6).

Bir çalışmada atopik dermatitli çocuklarda yaşam kalitesinde en çok bozulmaya yol açan birinci etken kaşıntı iken ikinci etken uyku bozuklukları olduğu saptanmıştır (78). Bazı çalışmalarda kaşıntı şiddeti puanlaması ile uyku sorunları arasında ilişki olduğunu saptanmıştır (79, 80). Atopik dermatitin kaşıntıya bağlı gece sık uyanmalara yol açtığı bildirilmektedir (81, 82).

Atopik dermatit tanılı hastalarda melatonin sekresyonunun incelendiği bir çalışmada bu hastaların çoğunda melatonin sirkadiyen ritminin bozulduğu görülmüştür (83). Chang ve ark randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmasında oral melatonin alımının hem atopik dermatit hastalık şiddetini azalttığını hem de uykuya dalma zamanını kısalttığını saptamıştır (84). Başka bir çalışmasında ise atopik dermatit tanılı hastalarda ev tozu akarlarına karşı sIgE düzeyleri ile uyanıklık süresi, gece uyanma sıklığı arasında ilişki saptamıştır (79). Uyku esnasında ev tozu akarlarına maruziyetin alerjik duyarlılığı arttırdığını ve buna bağlı uyku bozukluklarına yol açabileceğini düşünülmektedir (71).

Atopik dermatit ile birlikte astım tanılı hastalarda gece akciğer fonksiyonlarında bozulma, taktil ve işitsel beyin merkezlerinde aşırı uyarılabilme ve bunlara bağlı uyku sorunları gelişebileceği bildirilmiştir (85-88).

Atopik dermatit tanılı hastaların ciltlerinde asetilkolin ile histamin ve norepinefrin gibi monoaminler ön planda olmak üzere nörotransmitter seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (89). Monoaminler uyku-uyanıklık döngüsünde de rol aldığı

için artan monoamin düzeylerinin uyku bozukluklarına yol açtığı düşünülmektedir (85).

Ortega ve ark çalışmasında besin alerjisi olan çocukların %34,6'sında uyku bozukluğu izlenmiş olup, besin alerjisi öyküsü ile birlikte eşlik eden atopi öyküsü olan çocuklar ile atopi öyküsü olmayan besin alerjisi olan çocuklar karşılaştırıldığında uyku bozukluğu atopisi olanlarda artmış olarak saptanmıştır (atopik öykü: %37,6 nonatopik öykü: %27,7) (5).

2.9. Alerjik Hastalıkların Genel Özellikleri

2.9.1. Atopi ve Alerjik Hastalık

Atopi çevresel alerjenlere karşı fazlaca IgE yanıtı oluşturmaya genetik yatkınlık olarak tanımlanmaktadır. Alerji ise bu oluşturulan IgE ve/veya hücrel immün mekanizmalar ile oluşan klinik bulguların tümüne denilmektedir (90-92).

Son iki dekad içerisinde alerjik hastalık prevalanslarının gelişmiş ülkelerde iki katına çıktığı, gelişmekte olan ülkelerde ise artış ivmesinin hızlandığı görülmüştür (93, 94). Batı toplumlarında, alerjik bronşiyal astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi atopik hastalıklar kronik hastalığın en yaygın nedenlerinden birini oluşturmaktadır (94). Bu önemli artış, tütün dumanına maruz kalma, hava kirliliği, iç ve dış mekan alerjenleri, solunum virüsleri, obezite ve belki de bazı bulaşıcı hastalıklardaki düşüş gibi çevresel faktörlerdeki değişikliklere atfedilmektedir (hijyen hipotezi) (95).

Süt çocukluğu döneminde başlayan atopik dermatitli çocuklarda ilerleyen dönemlerde astım ve alerjik rinit gelişmesi “Atopik Yürüyüş” olarak ifade edilmektedir ve bu durumun varlığı nedeniyle alerjik hastalıkların erken tanısının konulması önem arz etmektedir (96).

Alerjik cevap oluşumu için ilk etapta duyarlanma olmalıdır. Duyarlanma, yatkınlık olan bireylerde alerjenin deri, oral veya enjeksiyon yoluyla vücuda giriş yapması sonrası antijen sunan hücreler aracılığıyla işlenmesi ile başlamaktadır. Bu aşamadan sonra alerjene spesifik IgE oluşturulur. Alerjen ile tekrar karşılaşıldığında

duyarlılıkta artış, mast hücrelerinden mediatörlerin salınımı sonucu hastalık belirtileri ve semptomları oluşmaktadır (91, 97).

Alerjik hastalıklarda izlenen en sık ve karakteristik özellikler; IgE düzeyinde artış, T helper 2 hücrelerinden sitokin yanıtında artış ve eozinofilidir (98).

Astım ve atopik dermatit ile ilgili ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki atopik hastalıklar, yaklaşık %60'lık kalıtsallık ile güçlü bir ailesel yatkınlığa sahiptir (95).

Genetik faktörler, atopinin gelişip gelişmemesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Günümüzde astım ve diğer alerjik hastalıklarda, genom çapı ilişki çalışmaları kullanılarak birkaç gen tanımlanmıştır, ancak çalışmalar arasında veya farklı etnik gruplar arasında çok az gen yeniden gösterilebilmiştir. Şimdiye kadar 20'den fazla genom çapı ilişki çalışma tarafından tanımlanan yeni genler, T-yardımcı 2 (Th2) sitokin genleri tutarlı bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen, alerjik hastalıkların patofizyolojisine ilişkin birkaç yeni kavrayış sağlamıştır. Çevresel faktörler, atopik bir bireyin belirli bir alerjik hastalık geliştirip geliştirmediğini belirlemede daha önemli görünmektedir, ancak genetik faktörler, hastalığın ne kadar şiddetli ifade edildiği ve alerjik inflamatuvar yanıtın boyutu üzerinde bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (99).

2.9.2. Alerjik Hastalıkların Toplumdaki Sıklığı

Alerjik hastalıklar dünyada en sık görülen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır (100). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun yaklaşık yarısının alerjiden yakınması olduğu ya da bir veya birden fazla alerjen ile duyarlanmış olduğu tahmin edilmektedir (101). Ülkemizde 2010 yılında yapılan, 10-11 yaş arası çocukların %35.4'ünde beyana dayalı olarak en az bir alerjik hastalık olduğu saptanmıştır (102).

Alerjik hastalıkların sıklığını ve risk faktörlerini tanımlamak amacıyla 1990'lı yıllarda her biri nüfuslarındaki çocukluk çağı astımı varyasyonlarını araştıran iki çok uluslu ortak projenin bir araya getirilmesiyle ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) protokolü kurulmuştur (103).

ISAAC Faz 1 protokolünde 6-7 yaş ile 13-14 yaş olarak iki yaş grubu oluşturularak bu gruptaki çocuklara anket uygulanmıştır. Son 1 yıldaki hışiltı sıklığı 6-7 yaş grubu için %4.2-32.1 (38 ülke, 91 merkez, n: 257800), 13-14 yaş grubu için %1.6-36.8 (56 ülke, 155 merkez, n: 463801) saptanmıştır (104).

Faz 2 protokolünde faz 1 protokolündeki prevalans farklılıklarının araştırılması amacıyla anketlere ek olarak deri prick testleri, serum total IgE düzeyleri, periferik kan eozinofil düzeyi, solunum fonksiyon testi, bronş provokasyon testi de yapılmıştır (105). Faz 3 protokolünde faz 1 protokolüyle aynı metot kullanılarak yeniden değerlendirilmiştir. Faz 1 protokolünden farklı olarak astım, rinokonjonktivit, atopik egzema prevalansının gidişatı gösterilmiş, faz 1 protokolüne katılmamış ülkeler de dahil edilmiştir (106). Faz 3 protokolü sonucu olarak alerjik hastalık sıklığı 6-7 yaş grubu için %11.8 (37 ülke, 66 merkez, n: 193404), 13-14 yaş grubu için ise %13.8 (56 ülke, 106 merkez) saptanmıştır (107).

Alerjik rinit prevalansı ISAAC Faz 1 protokolünde 6-7 yaş grubu için %0.8-14.9, Faz 3 protokolünde ise %1.8-24.2 saptanmıştır. 13-14 yaş grubu için Faz 1 protokolünde %1.4-39.7, Faz 3 protokolünde ise %1-45.1 saptanmıştır (108, 109).

Atopik dermatit prevalansı ISAAC Faz 1 protokolünde 6-7 yaş grubu için %2-16, Faz 3 protokolünde ise %0.9-22.5 saptanmıştır. 13-14 yaş grubu için Faz 1 protokolünde %1-17, Faz 3 protokolünde ise %0.2-24.6 saptanmıştır (101, 110).

ISAAC protokolü Türkiye’de ilk defa 1999-2000 yıllarında Ankara’da uygulanmıştır. Son 1 yılda hışiltı sıklığı %11.5, hekim tarafından tanı konmuş astım sıklığı %6.9, deri prick testi ile saptanan atopi %20.6, bronş hiperreaktivitesi sıklığı %22 olarak saptanmıştır (111).

2011 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada atopik dermatit prevalansı 10-11 yaş için %8.1 saptanmıştır (112). Alerjik rinit prevalansı ile ilgili 2015 yılında yapılan bir çalışmada sıklığı %4.5-39.9 arasında değişmekte olduğu ancak artış eğiliminde olduğu saptanmıştır (113).

Bilim dalımızda yürütülen bir tıpta uzmanlık tezinde, iki üniversitenin doğum kohortları (n=949) retrospektif olarak yaş ortalaması 28 ± 6 ay’da incelenmiş, doktor

tanılı alerjik hastalık sıklığı %22 saptanmıştır. Besin alerjisi sıklığı %4.3, atopik dermatit %12.8 ve solunumsal alerji %5.7 oranında saptanmıştır (114, 115).

2.9.3. Alerjik Hastalıkların Patogenezinde Temel Öğeler

2.9.3.1. Alerjenler

Çoğu alerjen protein bir yapıya sahiptir. Bir protein antijeninin alerjenik aktivite göstermesi için, IgE üretimini indüklemesi gerekir. Bu durum aynı protein ile daha sonra maruziyet durumunda tip 1 aşırı duyarlılığa yol açmalıdır.

Alerjenlerin çoğu, moleküler ağırlığı 10-70 kDa olan proteinlerdir (95). Bu proteinler düşük dozlarda bile alerjen etki gösterirler (116). Molekül ağırlığı 10 kDa altında olan moleküller, mast hücrelerinin veya bazofillerin yüzeylerinde bitişik olan IgE antikor molekülleri ile köprüleşme kuramazlar. Molekül ağırlığı 70 kDa'dan büyük olan moleküllerin çoğu, bağışıklık sisteminin uyarılması için antijen sunan hücrelere ulaşmak için gerekli bir özellik olan mukozal yüzeylerden geçemezler. Alerjenler sıklıkla, deri ve mukozal epitelyal bariyer disfonksiyonunu destekleyen ve alerjenin konak dokulara nüfuzunu artıran proteazlar içerir.

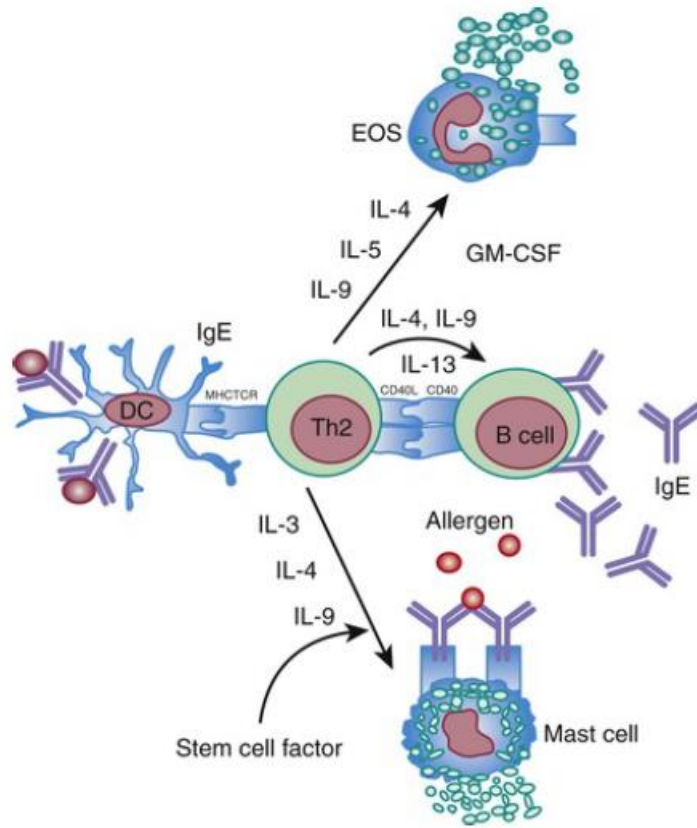
Karbonhidrat yapıları da alerjen olabilir ve en çok klinik uygulamada biyolojiklerin artan kullanımını ilgilidir (95).

2.9.3.2. T Hücreleri

Th2 hücreleri, alerjik inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (99). Atopik bireyler, IgE sentezini ve eozinofiliyi destekleyen sitokinleri salgılayan T-yardımcı 2 (Th2) hücrelerinin hızlı artışı ile alerjen maruziyetine yanıt verir. Atopik yanıtla ilişkili alerjene özgü IgE antikorları, serum testi veya cilt-prick testinde alerjen özütlerine karşı pozitif ani reaksiyonlarla saptanabilir. Th2 sitokinleri IL-4 ve IL-13, immünglobulin izotipinin IgE'ye geçişinde önemli bir rol oynar. IL-5 ve IL-9, eozinofillerin farklılaşması ve gelişmesinde önemlidir. IL-3, IL-4 ve IL-9 kombinasyonu, mast hücre aktivasyonuna katkıda bulunur. IL-9, mukus üretiminden sorumludur. Th2 sitokinleri, astım ve alerjik hastalıkların patogenezinde önemli efektör moleküllerdir; akut alerjik reaksiyonlar, Th2 hücrelerinin etkilenen dokulara

infiltrasyonu ile karakterize edilir. Ek olarak, alerjenlere ve solunum virüslerine maruz kalma üzerine epitel hücrelerinden salgılanan IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP), Th2 tepkisine ve eozinofiliye katkıda bulunur (95).

Dentritik hücreler CCL17 ve CCL22 kemokinlerinin salgılanması yoluyla Th2 hücrelerinin aktivasyonunda kritik bir rol oynar (99).



Şekil 1. Alerjik Kaskatta Th2 Sitokinlerinin Rolü. DC, Dentritik Hücre; EOS, Eozinofil; GM-CSF, Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör; IL, İnterlökin; Th2, T yardımcı tip 2 hücre. (95)

Alerjene karşı bağışıklık tepkisinin bir kısmı, T-yardımcı 1 (Th1) hücrelerinin çoğalmasıyla sonuçlanır. Th1 hücreleri tipik olarak, Th1 sitokinlerinin fagositleri aktive etme ve opsonize edici ve kompleman düzenleyici antikorların üretimini teşvik etme yeteneklerinden dolayı mikobakteriler gibi hücre içi organizmaların yok

edilmesinde rol oynar. Alerjene özgü bağışıklık yanıtının Th1 bileşeni, alerjik hastalıkta kronikliğe ve efektör faza katkıda bulunur. Th1 hücrelerden salgılanan interferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve Fas ligandının neden olduğu epitel hücrelerinin aktivasyonu ve apoptozu, atopik dermatitte ekzematöz lezyonların oluşumu ve astımda bronşiyal epitel hücre dökülmesi için önemli bir patogenetik olaydır.

Alerjik reaksiyonların kronik lezyonları, Th1 ve Th17 hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. IFN- γ gibi Th1 sitokinleri, eozinofiller gibi alerjik inflamatuvar efektör hücrelerin işlevini güçlendirebilir ve böylece hastalık şiddetine katkıda bulunabilir (95). Th17 hücreleri IL-22 üretse de, alerjik inflamatuvar hastalıklarda ayrı bir CD4+ IL-22 üreten hücre seti (Th22) tanımlanmıştır (99). Th17 ve Th22 hücreleri, bağışıklık yanıtını doku inflamasyonu ile ilişkilendirir; IL-17A ve IL-17F ve IL-22, kendi prototip sitokinleridir. Her iki T yardımcı hücre alt kümesi de hücre dışı bakterilere karşı bağışıklık savunmasında rol oynamasına rağmen, IL-17 iltihabı artırırken, IL-22 doku koruyucu bir rol oynar. IL-17 ailesindeki sitokinler, inflamasyonu ve antimikrobiyal yanıtı arttırmak için kemokinlerin, antimikrobiyal peptitlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmak amacıyla epitel hücreleri ve antijen sunan hücreler dahil olmak üzere çoklu hücre tipleri üzerinde hareket eder. Ek olarak, Th9 hücreleri IL-9 üretir, ancak diğer tipik Th1, Th2 ve Th17 sitokinleri üretmez ve doku iltihabını destekleyen ayrı bir efektör T hücresi popülasyonu oluşturur.

T-düzenleyici hücreler (Treg'ler), alerjik ve otoimmün hastalıkların ekspresyonunda kritik bir rol oynadığı düşünülen T hücrelerinin bir alt kümesidir. Bu hücreler, Th1, Th2, Th9, Th17 ve Th22 fenotiplerinin efektör T hücrelerini baskılama yeteneğine sahiptir. Treg'ler CD4+ CD25+ yüzey moleküllerini ve IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β 1) gibi immünosupresif sitokinleri eksprese eder (95). Transkripsiyon faktörü Forkhead Box Protein 3 (FoxP3) ve indüklenebilir Treg'leri ifade eden doğal Treg'ler dahil olmak üzere birkaç Treg hücresi türü artık tanınmaktadır. IL-10 salgılanması yoluyla veya bystander (seyirci) hücreler için IL-10 salgılanmasını indükleyerek ve ayrıca dendritik hücreler gibi hücrelerin hücre-hücre teması yoluyla doğrudan inhibisyonu yoluyla inflamasyonu baskılayabilirler (99).

2.9.3.3. Doğal Lenfoid Hücreler

Naif T, B ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin immün yanıtları, Th1, Th2 ve Th17/Th22 immün yanıt türlerine benzerlikler gösterir (95). Bu hücreler, transkripsiyon faktörlerine ve sitokin üretim modellerine dayanarak sırasıyla doğuştan gelen lenfoid hücreler ILC1, ILC2 ve ILC3 olarak tanımlanır (95, 117). ILC'ler, yeniden düzenlenmiş antijen reseptörlerini eksprese etmeyen, ancak transkripsiyonel ve fonksiyonel olarak T yardımcı (Th) hücrelerini yansıtan benzersiz lenfosit alt kümeleridir. ILC2'ler hem insanlarda hem de farelerde tanımlanmış olup ve Tip 2 inflamatuvar yanıtı indükleyebilirler. ILC'ler, epitel hücreleri ve diğer doku hücreleri ile yakın etkileşim, sitokin üretimi ve farklı immün yanıt gelişimini ve doku iltihabını başlatmak ve teşvik etmek için uygun hücre popülasyonlarını devreye sokan kemokinlerin indüksiyonu yoluyla mukozal ortamı kontrol eder. ILC2'ler muhtemelen astım, alerjik rinit, eozinofilik özofajit ve atopik dermatitin epitel kaynaklı sitokinler (örneğin, IL-33, IL-25, timik stromal lipoprotein) ile aktivasyonu ve diğer bağışıklık hücreleri ile etkileşimi ile indüklenmesinde rol oynar (95, 117).

2.9.3.4. Antijen Sunan Hücreler

Dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, monositler ve makrofajlar, T hücrelerine alerjenler sunma ve böylece T hücresi gelişiminin türünü kontrol ederek alerjik inflamasyonu modüle etme yeteneğine sahiptir. Antijen sunan hücreler, majör histouyumluluk kompleksi (MHC) bağlamında antijen sunumunun özelliğini paylaşan ve esas olarak lenfoid organlarda ve deride bulunan heterojen bir hücre grubudur (95). Tüm bu hücre tipleri pluripotent kemik iliği CD34+ hematopoetik progenitör hücrelerden kaynaklanır (94).

Dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri, naif T hücrelerini asal hale getirme yeteneklerinde benzersizdir ve birincil immün yanıtta veya alerjinin duyarlılık fazından sorumludur. Monositlerin ve makrofajların, alerjinin ortaya çıkma fazını karakterize eden alerjene yeniden maruz kaldığında hafıza T hücresi tepkilerinin aktive edilmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (95).

Dendritik hücreler arasında epidermal Langerhans hücrelerinin özel bir yeri vardır. Bunlar, epidermin bazal ve suprabazal katmanlarında bulunan ve tipik sitoplazmik granüller (Birbeck granülleri) içeren oldukça gelişmiş dendritik hücrelerdir (94).

Deri, bağırsak lamina propria ve akciğer gibi bölgelerde yaşayan periferik dendritik hücreler nispeten olgunlaşmamıştır. Bu olgunlaşmamış dendritik hücreler dokularda antijenleri alır ve daha sonra lenfatik drenajın drenaj olduğu lenf düğümlerinde T hücresi bölgelerine göç eder. Dendritik hücreler MHC sınıf I, MHC sınıf II ve T hücreleri üzerinde eksprese edilen CD28 ile reaksiyona giren kostimulan moleküllerin artan ekspresyonu ile karakterize edilen göç sırasında fenotipik ve fonksiyonel değişikliklere uğrar. Lenf düğümlerinde, çoğalmalarını ve farklılaşmalarını indüklemek için işlenmiş antijenleri doğrudan dinlenme halindeki T hücrelerine sunarlar (95).

Olgun dendritik hücreler sırasıyla Th1 veya Th2 farklılaşmasını destekleme yeteneklerine dayanarak miyeloid veya plazmasitoid olarak belirlenmiştir (91, 95). Th1 hücrelerine farklılaşma için kritik faktör, miyeloid dendritik hücreler tarafından üretilen IL-12 seviyesidir. Buna karşılık, plazmasitoid dendritik hücreler düşük IL-12 seviyelerine sahiptir. Plazmasitoid dendritik hücre özellikle yüksek miktarda IFN- α 'nın hızlı üretimi ile antiviral bağışıklıkta rol oynar, ayrıca antikor üretimi için B hücrelerine de yardımcı olur. Atopik bireylerin mukozal yüzeylerinde ve derilerinde aşırı eksprese edilen TSLP'nin rolüne büyük ilgi vardır. TSLP, IL-12 üretiminin yokluğunda olgunlaşmamış miyeloid dendritik hücrelerde OX40L ekspresyonunu indükleyerek Th2 farklılaşmasını artırır.

Antijen sunan hücre yüzeylerinde alerjene özgü IgE'nin varlığı, atopinin benzersiz bir özelliğidir. Önemli olarak, antijen sunan hücre yüzeylerinde yüksek afiniteli IgE reseptörü I (Fc ϵ RI)/IgE/alerjen komplekslerinin oluşumu, alerjen alımını ve sunumunu büyük ölçüde kolaylaştırır (95). IgE (Fc ϵ RI) için yüksek afiniteli reseptör, 2 farklı hücre grubu üzerinde eksprese edilir: yapısal olarak anafilaksi efektör hücreleri (yani, mast hücreleri, bazofiller ve nadiren eozinofiller) ve değişken olarak profesyonel antijen sunan hücreler üzerinde (94). Düşük afiniteli IgE reseptörü II'nin (Fc ϵ RII, CD23) monositler/makrofajlar üzerindeki rolü daha az açıktır, ancak belirli

koşullar altında antijen yakalamayı da kolaylaştırabilir. FcεRII'nın yanı sıra FcεRI'nın monositler/makrofajlar üzerinde çapraz bağlanması, inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar. Oral toleransın indüklenmesinde dendritik hücreler için kritik bir rol vardır; tolerojenik dendritik hücreler mukoza içinde bölümlere ayrılır ve alerjene özgü T hücrelerini sessizleştiren bir Th1/Treg baskılayıcı yanıt üretmek için tasarlanmış bir mekanizma yoluyla antijen sunar.

2.9.3.5. IgE ve Reseptörü

Akut alerjik reaksiyon, IgE'ye ve yüksek afiniteli FcεRI'nin α zincirine veya düşük afiniteli FcεRII'ye (CD23) seçici olarak bağlanma yeteneğine bağlıdır. Reseptöre bağlı IgE moleküllerinin alerjen ile çapraz bağlanması hücre içi sinyal kaskadını başlatır, ardından mast hücrelerinden ve bazofillerden çeşitli alerjik inflamasyon mediatörlerinin salınmasını sağlar.

FcεRI molekülü antijen sunan dendritik hücrelerin yüzeyinde de bulunur, ancak bu bulunan FcεRI molekülünün β zincirinden yoksun olması nedeniyle mast hücrelerinde/bazofillerde bulunan yapıdan farklıdır. FcεRII (CD23) B hücreleri, eozinofiller, trombositler ve dendritik hücrelerde bulunur. Mast hücreleri ve bazofiller üzerinde çapraz bağlanma ve FcεRI agregasyonu da anafilaksiye yol açabilir. Mast hücre / bazofil degranülasyonunun pozitif ve negatif regülasyonundan sorumlu tirozin kinazların diferansiyel ekspresyonunun bu anormal alerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (95).

2.9.3.6. Eozinofiller

Eozinofiller IL-5'in salınması yoluyla Th2 hücreleri tarafından düzenlenirler (99). Eozinofiller hem doğuştan hem de adaptif immün tepkilere katılırlar ve mast hücreleri gibi, inflamatuvar protein kaynakları olan yoğun hücre içi granüller içerirler. Bu granül proteinleri majör bazik protein, eozinofil türevli nörotoksin, peroksidaz ve katyonik proteini içerir.

Eozinofil granül proteinleri epitel hücrelerine zarar verir, hava yolu hiperresponsivitesini indükler ve bazofiller ile mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur. Eozinofillerden salınan majör bazik protein, M2 muskarinik reseptörü

üzerindeki asidik bir parçaya bağlanabilir ve işlevini bloke edebilir, böylece artan asetilkolin seviyelerine ve artan hava yolu hiperreaktivitesinin gelişmesine yol açabilir (95). Eozinofiller ayrıca zengin bir prostaglandin ve lökotrien kaynağıdır; özellikle, sisteinil lökotrien C4 hava yolu düz kaslarını daraltır ve vasküler geçirgenliği artırır (95, 99). Eozinofillerin diğer salgı ürünleri arasında sitokinler (IL-4, IL-5, TNF- α), proteolitik enzimler ve reaktif oksijen ara ürünleri bulunur ve bunların hepsi alerjik doku inflamasyonu yanıtını önemli ölçüde artırır (95). Eozinofillerden salınan katyonik proteinler helmint öldürmede önemlidir, ancak aynı zamanda profibrotik olabilir ve astımda epitel hücrelerinin dökülmesine neden olabilir, ancak bu durum nazal epitel hücrelerinde meydana gelmez (99).

Eozinofiller IL-3, IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) tarafından aktive edilen miyeloid öncü hücrelerden kemik iliğinde gelişir ve olgunlaşır. Alerjik hastaların alerjene maruz kalması, yerleşik hematopoetik CD34 hücrelerinin IL-5 reseptörünü eksprese etmesine neden olur. IL - 5 reseptör aktivasyonu, eozinofillerin olgunlaşmasını indükler, eozinofillerin granül proteinlerini sentezlemesine, hayatta kalmalarını uzatmasına, eozinofillerin degranülasyonunu güçlendirmesine ve eozinofillerin kemik iliğinden salınmasını uyarmasına neden olur. GM-CSF ayrıca proliferasyonu, hücre sağkalımını, sitokin üretimini ve eozinofillerin degranülasyonunu artırır (95).

Eozinofiller ayrıca antijen sunan hücre olarak da işlev görebilir. Eozinofiller yüksek TGF- β seviyelerini ifade eder ve bu durum kronik öksürük ve hava yolu hiperresponsivitesi olmayan eozinofilik bronşitli hastalarda da gözlenen astımdaki karakteristik subepitelyal fibroz ile bağlantılıdır (99).

2.9.3.7. Mast Hücreleri

Mast hücreleri, kemik iliğinde ortaya çıkan CD34 hematopoetik progenitör hücrelerden türetilir. Dolaşıma girdiklerinde, dokuya özgü olgunlaşmaya maruz kaldıkları periferik dokuya giderler. Olgun bazofillerin aksine, olgun mast hücreleri tipik olarak kanda dolaşmaz. Bunun yerine, genellikle kan damarlarına bitişik ve solunum yolu, gastrointestinal sistem ve cilt gibi dış ortama maruz kalan epitel yüzeylerinin altında bulunan bağ dokuları boyunca yaygın olarak dağılırlar. Böylece,

mast hücreleri alerjik reaksiyonlara katılmak için anatomik olarak konumlandırılır (95).

Mast hücreleri, IgE'ye bağlı bir mekanizma yoluyla alerjenler tarafından doğrudan aktive edildikleri için hava yollarında alerjik inflamasyonun başlatılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Mast hücrelerinin aktivasyonu ile bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon ve plazma eksüdasyonu ile sonuçlanan önceden oluşturulmuş ve sentezlenmiş mediatörlerin hızlı bir şekilde salınmasına yol açar, böylece astım (hırıltı ve dispne) veya alerjik rinit (burun tıkanıklığı ve sekresyonları) semptomlarına yol açar. Mast hücreleri alerjenler, soğuk hava ve ozmolalite değişiklikleri (egzersize bağlı astıma aracılık eden) dahil olmak üzere semptomlara neden olan birçok tetikleyici tarafından aktive edilebilir (99).

Mast hücreleri, alerjik inflamasyon ve organ fonksiyonu üzerinde farklı etkileri olan çeşitli mediatörleri uygun stimülasyonda içerir veya üretir. Bunlar, önceden oluşturulmuş granül ile ilişkili mediatörleri (histamin, serin proteazlar, proteoglikanlar) ve de novo sentezi ve salınımından kaynaklanan membran türevli lipid, sitokin ve kemokin mediatörlerini içerir. Mast hücresinden türetilen lipid mediatörlerinin en önemlileri, güçlü inflamatuvar aktivitelere sahip olan araşidonik asidin siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolitleridir. Mast hücrelerinin ana siklooksijenaz ürünü prostaglandin D₂'dir ve ana lipoksijenaz ürünleri sülfidopeptid lökotrienlerdir (95).

2.9.3.8. Epitel Hücreleri

Alerjenler ile ilk karşılaşan hücrelerdir. İmmün sistem ve inflamasyonda görevli hücrelerin inflamasyon bölgesinde toplanmasında ve koordinasyonunda görev alırlar.

Epitel bütünlüğü bozulması durumunda enfeksiyöz, toksik ve alerjenler kolayca vücuda girebilmektedir. Bu etkenlerle temas durumunda epitelden IL-8, GM-CSF, CCL5 gibi proinflamatuvar sitokinler ile IGF-1, PDGF, ET-1 ve TGF- β faktörlerinin sentezlenmesi gerçekleşmektedir. Bu epitelin hem inflamasyonda hem de remodellingde rol aldığını göstermektedir (91).

2.9.4. Alerjik Yanıtın Mekanizmaları - Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

2.9.4.1. Tip 1 (IgE Aracılı) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Alerjenlere karşı gelişen IgE antikolarının mast hücrelerini uyarak oluşturduğu reaksiyondur. Aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında en sık görülen tipidir (118). Atopik / Anafilaktik tip duyarlılık olarak da adlandırılır. Alerjene maruziyet yutulması, solunması, enjeksiyonu / doğrudan temas ile oluşur. Reaksiyon lokal veya sistemik olabilir. (116).

IgE aracılı immün tepkiler kronolojik olarak 3 reaksiyon modeline göre sınıflandırılabilir; Erken (duyulanma) fazı, geç (efektör) faz ve kronik faz (95, 118).

Alerjenlere duyarlılık, Th2 hücreleri ve mediatörleri, IgE antikoları üretmek için B hücrelerinde izotip geçişini yönlendirdiğinde ortaya çıkar. IgE'nin büyük bir kısmı, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü FcεRI'ye bağlı kalır (119).

Erken (duyulanma) faz, alerjen hedef organlara girdikten hemen sonra verilen yanıttır. Bu yanıt, mast hücre degranülasyonu ve önceden oluşturulmuş mediatörlerin salınması ile karakterize edilir. Alerjene maruz kaldıktan 1-30 dakika sonra hemen bir zaman dilimi içinde meydana gelir ve 1-3 saat içinde çözülür (91, 95). Bu fazda CD4+ T hücrelerine antijen sunulur, IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisiyle bu CD4+ T hücreleri Th2 lenfositlerine dönüşür ve B lenfositler alerjene spesifik IgE üreten plazma hücrelerine dönüşürler (120). Ek olarak, mast hücreleri, araşidonik asitten prostaglandin D2 ve lökotrien C4 dahil olmak üzere lipid mediatörleri üretir ve bunları IgE çapraz bağlanmasından 15 dakika sonra dolaşıma bırakır (119). Akut reaksiyonlar (kaşıntı, hapsırma, hırıltı, dispne, gözlerde kaşıntı ve sulanma, dil ve dudakta şişme, orofarınjial ödem, bulantı, kusma ishal ve akut karın krampları, hipotansiyon, bilinç kaybı, şok) vasküler geçirgenliğin artması ile ilişkilidir (95, 120).

Geç (efektör) faz reaksiyonu alerjen ile tekrar karşılaşma durumunda gerçekleşir. Alerjene spesifik üretilen IgE antikoları mast hücreleri ve bazofillerde bulunan FcεRI'e ve daha düşük afinite ile makrofaj, monosit, platelet ve lenfositlerde bulunan FcεRII'ye bağlanırlar (120). Geç faz reaksiyon alerjene maruz kaldıktan

birkaç saat sonra ortaya çıkabilir, 6-12 saat içinde maksimuma ulaşabilir ve 24 saat içinde çözülebilir. Deride ödem, kızarıklık ve endurasyon; burunda persistan tıkanıklık; akciğerlerde hava yolu tıkanıklığı ve persistan hırıltı ile karakterizedir. Genel olarak, geç faz reaksiyonları nötrofillerin ve eozinofillerin erken infiltrasyonu, ardından bazofiller, monositler, makrofajlar ve Th2 tipi hücreler ile ilişkilidir (95). Aynı zamanda endotel ve epitel hücrelerinden salınan mediatörlerin de bu fazda rolü mevcuttur (91).

Kronik fazda doku inflamasyonu günlerce hatta yıllarca devam edebilir. Alerjenlere ve mikrobiyal ajanlara tekrarlayan maruz kalma da dahil olmak üzere kalıcı doku inflamasyonuna çeşitli faktörler katkıda bulunur. Mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve Th2 hücreleri gibi alerjik efektör hücrelerin tekrar tekrar uyarılması bu inflamatuvar koşulları daha da arttırmaktadır. Ek olarak, alerjik reaksiyonlar sırasında salgılanan Th2 tipi sitokinler (IL-3, IL-5, GM-CSF), apoptozu geciktirerek alerjik efektör hücrelerin hayatta kalmasını uzatabilir. IL-5 tarafından indüklenen doku infiltratif eozinofil öncüllerinin lokal farklılaşması, eozinofillerin kendi kendine üretilmesine neden olur ve lokal doku hasarını daha da sürdürür. Hedef organlarda geri dönüşümsüz değişikliklere yol açan doku remodelling de kronik alerjik hastalığın bir özelliğidir (95).

2.9.4.2. Tip 2 (Sitotoksik) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Belirli bir antijene karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarına bağlı inflamasyonun başlaması ve hücre membran hasarı ile devam eden aşırı duyarlılık reaksiyon tipidir (121). Hücre yüzeyinde bulunan antijenlere IgM ve IgG bağlandıktan sonra kompleman sistemi uyarılır ve hücre yıkılması buna bağlı olur (91).

Genel olarak, tip 2 immün yanıtın, immün/inflamatuvar yanıtın genel bir özelliği olarak astım vakalarının, atopik dermatitin, kronik rinosinüzitin ve alerjik rinitin çoğunluğuna katkı sağladığı düşünülmektedir. Tip 2 immün yanıt, Th2 hücrelerini, tip 2 B hücrelerini, ILC2, IL-4 salgılayan NK T hücrelerini, bazofilleri, eozinofilleri ve mast hücreleri ile bunların ana sitokinlerini içerir (95).

Tip 2 immün reaksiyonlar ayrıca iki alt tipe ayrılır: tip IIa ve tip IIb. Tip IIa, hedeflenen hücrelerin sitolitik yıkımı ile karakterize edilen reaksiyonları ifade eder. Tip IIb reaksiyonları, patojenik durumları oluşturacak olan hücreleri doğrudan uyaran otoantikorları içerir (119).

2.9.4.3. Tip 3 (Arthus Tipi) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Antijenle antikorların oluşturduğu ve dolaşımda yer alan immün komplekslerin kapiller venler ile çeşitli dokularda birikimi ve bunu takiben gelişen kompleman fiksasyonu ile karakterize reaksiyondur (91). İmmün kompleks birikiminin yaygın bölgeleri arasında küçük arterler, renal glomerüller ve eklemlerin sinovyal kapsülleri bulunur, böylece sırasıyla vaskülit, glomerülonefrit ve artrite neden olur (119).

2.9.4.4. Tip 4 (Gecikmiş/Hücre) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

T hücre aracılı gelişen immün reaksiyonlardır. Duyarlanmış Th1 hücrelerinden salınan sitokinler makrofajları ve sitotoksik T hücrelerini uyarırlar, bunun sonucu olarak hücre hasarı meydana gelmektedir (91). Duyarlanmış T hücreleri, sitotoksik T hücrelerinde olduğu gibi doğrudan hasara neden olabilir veya yardımcı T hücreleri, reaktif oksijen türlerinin, lizozomal enzimlerin ile inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınması yoluyla doku hasarı verebilecek makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller gibi diğer lökositleri aktive edebilir. Nispeten yeni T hücresi alt kümelerinin numaralandırılması daha fazla kategorizasyona izin vermiştir ve tip IV reaksiyonları şimdi her birinin bağışıklık mekanizmalarına ve patogeneze göre dört alt tipe ayrılmıştır;

Tip IVa : Th1 hücre aracılı makrofaj aktivasyonu

Tip IVb : Th2 hücre aracılı eozinofilik inflamasyon

Tip IVc : Sitotoksik T hücre aracılı reaksiyonlar

TipIVd : T hücresi aracılı nötrofilik inflamasyon (119)

2.10. Alerjik Hastalıklar

2.10.1. Besinsel Alerji

2.10.1.1. Besin Alerjisi ve İstenmeyen Besin Reaksiyonları Tanımı

İstenmeyen besin reaksiyonları besinin vücuda alındıktan sonra vücutta oluşan her türlü anormal yanıtı veren genel terimdir. Bu reaksiyonlar immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarca oluşurlar (122). Toplumda görülme sıklığının %20 olduğu bilinmektedir (123).

İmmün olmayan mekanizmalarca gelişen istenmeyen besin reaksiyonları etiyolojik olarak metabolik, toksik, farmakolojik, idiopatik olarak sınıflandırılırlar. Bunlara besin intoleransları adı verilir (122, 124, 125).

Besin alerjileri ise immünolojik mekanizmalarca oluşur (122). IgE aracılı, IgE aracılı olmayan, miks tip ve hücreli aracılı olarak immün yanıtlara bağlı gelişirler (126).

Tüm besinlerle alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. En sık olarak görülen alerjik reaksiyonlar yumurta, inek sütü, yer fıstığı, fındık, soya ve buğday gıdaları ile meydana gelmektedir (127). İnek sütü ve yumurtaya bağlı besin alerjileri daha çok süt çocukluğu gibi yaşamın erken döneminde görülür. Yer fıstığı, kuruyemişler ve deniz ürünlerine bağlı besin alerjileri ise sıklıkla daha ileriki çocukluk dönemlerinde görülmektedir (128).

2.10.1.2. Besin Alerjisi Epidemiyolojisi

Diğer atopik bozukluklarda olduğu gibi besin alerjileri de son yıllarda, özellikle batı tipi yaşam tarzına sahip ülkelerde artmış görünmektedir (129, 130). Dünya çapında besin alerjisi prevalansı tahminleri %1-10 arasında değişmektedir. Besin alerjileri ABD nüfusunun tahmini %3.5'ini etkilemektedir. Çocukların %6 kadarı, yaşamın ilk 3 yılında alerjik besin reaksiyonları yaşar (yaklaşık %2,5'i inek sütü alerjisi, %2'si yumurta alerjisi ve %2-3'ü yer fıstığı alerjisi ile) (129). Özellikle yaşamın ilk yılında en yüksek prevalansa sahiptir (131). Ülkemizde 2009 yılında yapılan bir çalışmada 6-9 yaş arası 3500 çocukta anket ile ifade edilen besin alerjisi

sıklığı %5.7 saptanmışken, çift-kör plasebo kontrollü provokasyon testinde sıklığı %0.8 olarak saptanmıştır (132). 2012 yılında yapılmış bir çalışmada ise besin alerjisi prevalansı ilk bir yaş için %2.4 olarak saptanmıştır (133). İngiltere'de çocuk ve erişkinler üzerinde yapılan bir anket çalışmasında besin alerji şikayetinin sıklığı %20 iken, çift-kör plasebo kontrollü provokasyon testiyle gerçek sıklığın %2 olduğu bulunmuştur (123).

Bilim dalımızda yürütülen bir tıpta uzmanlık tez çalışmasında doktor tanılı besin alerjisi sıklığı %4.3 saptanmıştır (114, 115).

Alerjik gıdalar genetik, kültürel, coğrafik ve sosyal faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Özellikle batı ülkelerinde fıstık alerjisi en sık gözlenmekteyken, Akdeniz ülkelerinde ve Singapur'da balık, İsrail'de susam alerjisi sık görülmektedir (131).

Genel olarak, alerjik hastalıklar erkek çocuklarda daha yaygındır, ancak bu erkek-kız oranı ergenlik döneminde ve sonrasında, muhtemelen endokrin değişikliklerden dolayı tersine döner. Besin alerjileri için, erkek çocuklar arasında aynı baskınlık, özellikle erkek-kız oranının neredeyse 3:1 olduğu yer fıstığı alerjileri için görülür. Bununla birlikte, ergenlik döneminde prevalans eşittir ve yetişkinlikte prevalans tersine döner; yer fıstığı alerjisi olan kadın sayısı erkeklere göre iki kat fazladır (134).

2.10.1.3. Besin Alerjisinde Klinik Bulgular

2.10.1.3.1. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal besin alerjileri genellikle bebekleri ve küçük çocukları etkileyen birincil alerji şeklidir ve genellikle sinirlilik, kusma, ishal ve kilo alımında azalma olarak kendini gösterir. IgE tutulumu olmayan hücre aracılı aşırı duyarlılık baskındır, bu da cilt prick testleri ve gıdaya özgü IgE antikorları için düşük tanısal değer nedeni olmaktadır (129).

2.10.1.3.1.1. Akut Gastrointestinal Hipersensivite

Akut gastrointestinal hipersensivite genellikle diğer hedef organlarda IgE aracılı alerjik semptomlara eşlik eden akut karın ağrısı, kusma veya ishal olarak kendini gösterir (124, 129). Bu genellikle anafilaksinin bir belirtisi olarak görülür. Akut kusma en sık görülen reaksiyondur (135).

2.10.1.5.1.2. Oral Alerji Sendromu

Oral alerji sendromu (polenle ilişkili gıda alerjisi sendromu), huş ağacı ve kanaryaotu poleninin neden olduğu alerjik riniti olan birçok büyük çocukta ortaya çıkan IgE aracılı bir aşırı duyarlılıktır (136). Semptomlar genellikle orofarinks ile sınırlıdır ve oral kaşıntının hızla başlamasından oluşur, dudaklarda, dilde, damakta ve boğazda karıncalanma ve anjiyoödem, bazen kulakta kaşıntı ve boğazda gerginlik hissi gelişebilir. Semptomlar genellikle kısa sürelidir. Huş poleni (elma, havuç, patates, kereviz, fındık, yer fıstığı, kivi, kiraz, armut), çim poleni (patates, domates, karpuz, kivi) ve kanaryaotu poleni (muz, karpuz ve kavun gibi kavunlar) ile çapraz reaksiyona giren taze çiğ meyve ve sebze proteinleri ile temastan sonra yerel mast hücresi aktivasyonundan kaynaklanır (129, 137, 138).

2.10.1.3.1.3. Besin Proteinine Bağlı Enterokolit Sendromu (FPIES)

FPIES patogenezinde IgE aracılı olmayan mekanizmalar rol oynar (135, 138). FPIES tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında sinirlilik, aralıklı kusma ve uzun süreli ishal olarak kendini gösterir ve dehidrasyona neden olabilir. Kusma genellikle beslenmeden 1-4 saat sonra ortaya çıkar ve alerjene sürekli maruz kalma abdominal distansiyon, kanlı ishal, anemi ve gelişme geriliğine neden olabilir. Semptomlar çoğunlukla inek sütü veya soya proteini bazlı formül sütler tarafından tetiklenir. Hipotansiyon, alerjen alımından sonra hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve başlangıçta sepsis ile karışabilmektedir. FPIES genellikle 3-5 yaşına kadar gerilemektedir (129). Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile semptomlar 72 saat içinde geriler (138).

FPIES tanılı hastaların yaklaşık %65'inin atopik dermatit geliştirebileceği ve bu da beslenme etkisini daha da kötüleştirebileceği belirtilmelidir. FPIES, proktokolit ve

IgE aracılı alerjilerden farklıdır, çünkü maternal eliminasyon diyeti yapılmaksızın emzirmeye devam edilebilir (139).

2.10.1.3.1.4. Besin Proteinine Bağlı Alerjik Proktokolit (FPIAP)

FPIAP sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk aylarında başka bir sebeple açıklanamayan dışkıda çizgi şeklinde kanama ile ortaya çıkar (129). Erken süt çocukluğu döneminde rektal kanamanın en sık nedenlerindendir (140). Vakaların yaklaşık %60'ı emzirilen bebekler arasında, geri kalanı büyük ölçüde inek sütü veya soya proteini bazlı formül sütlerle beslenen bebekler arasında görülür. Kanama genellikle hafiftir ancak bazen anemiye neden olabilir (129).

Semptomlar genellikle şüpheli antijenin çıkarılmasından 48-72 saat sonra çözülür. Bu gıda alerjik bozukluğu sütün (ve muhtemelen soya fasulyesinin) ortadan kaldırılmasını gerektirse de beslenme riski minimaldir, çünkü tolerans genellikle 1 yaşına kadar elde edilir ve bebeklik döneminde beslenme ikamesi kolayca elde edilir. Bebekler, tetikleyici gıdaların maternal diyet eliminasyonu ile emzirmeye devam edebilir veya yoğun hidrolize kazein bazlı bir formül süt veya yoğun hidrolize kazein bazlı formül sütle semptomları devam edenler için amino asit bazlı bir formül süt gibi hipoalerjenik bir formül süt ile beslenebilir (139).

2.10.1.3.1.5. Gıda Proteinine Bağlı Enteropati (FPE)

FPE genellikle yaşamın ilk birkaç ayında ishal, steatore, batında distansiyon, malabsorbsiyon ve buna bağlı kilo alım geriliği ile kendini gösterir. Anemi, ödem ve hipoproteinemi ortaya çıkabilmektedir. İnek sütü duyarlılığı, küçük bebeklerde FPE'nin en yaygın nedenidir, ancak daha büyük çocuklarda soya, yumurta, buğday, pirinç, tavuk ve balık duyarlılığı ile de ilişkilendirilmiştir. FPE'nin en şiddetli formu olan Çölyak hastalığıdır, fakat birçok hastada sessiz olabilir. Genetik olarak duyarlı bireyler (HLA-DQ2 veya HLA-DQ8) buğday, çavdar ve arpada bulunan doku transglutaminaz deamidate gliadine (glüten fraksiyonu) hücre aracılı bir yanıt gösterir (129).

2.10.1.3.1.6. Eozinofilik Özofajit (EoE) ve Eozinofilik Gastroenterit

Özellikle küçük çocuklarda esas olarak hücre aracılı ve kronik gastroözofajial reflü, aralıklı kusma, gıda reddi, karın ağrısı, disfaji, sinirlilik, uyku bozukluğu ve geleneksel antireflü ilaçlarına yanıtızsızlık olarak kendini gösterir. EoE kliniğın ve patolojinin birlikte koyduğu bir tanıdır. Proton pompa inhibitörleri ile yapılan tedaviden sonra özofagus biyopsisinde 15 eozinofil/hpf (yüksek güç alanı) görüldüğünde tanı doğrulanır. Eozinofilik gastroenterit de EoE benzeri klinik bulgulara sahiptir (129). Eozinofilik gastroenterit genellikle besin alerjisi temelinde IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan mekanizmalara bağı gelişmektedir (135). Hipoalbuminemi ve demir eksikliği anemisi görülebilir (141). Bu hastaların %50'sinden fazlası atopiktir (129). Hastaların %30-50'sinde astım, %50-75'inde alerjik rinit, %20'sinde atopik dermatit, %10-20'sinde akut ürtiker veya anafilaksi eşlik ettiğı saptanmıştır (142).

2.10.1.3.2. Cilt Tutulumu

Besin alerjilerinin cilt tutulumu infantlarda ve erken çocukluk dönemindeki en sık tutulum yerlerindendir (129).

2.10.1.3.2.1. Ürtiker ve Anjioödem

Akut ürtiker ve anjioödem en sık görülen cilt tutulumudur. Besin alerjilerinin %20'sinde akut ürtiker reaksiyonu gözlenmektedir ve bu en sık tutulum biçimidir (135, 143). Genellikle IgE ilişkilidir. Bulguların başlangıcı, sorumlu alerjenin yutulmasından birkaç dakika sonra çok hızlı olabilir. Bu bulgular, IgE taşıyan mast hücrelerinin vücutta hızla emilen ve dolaşan gıda alerjenleri tarafından aktivasyonundan kaynaklanır. Ancak akut ürtikeryal reaksiyonların en sık sebebi besinler değildir. Kronik ürtiker ve anjiyoödem nadiren besinsel alerjilerinden kaynaklanır (135).

2.10.1.3.2.2. Kontakt Dermatit ve Perioral Dermatit

Besin ilişkili kontakt dermatit IgE aracılı olmayan hipersensitivite reaksiyonları sonucunda gelişmektedir. Ciltte, kaşıntılı egzematöz lezyonlarla karakterizedir.

Özellikle deniz ürünleri, et ve yumurta gibi besinlerle ilgilenen endüstri sektörlerinde bu ürünlerle temas halindeki kişilerde görülür (144).

Perioral dermatit genellikle diş macunu, sakız, ruj veya ilaçlardaki etken maddelerin neden olduğu kontakt dermatittir. Emzirme sırasında da ortaya çıkabilir. Genellikle benign karakterdedir (129).

2.10.1.3.2.3. Atopik Dermatit

Besin alerjisi olan çocuklarda, olmayanlara kıyasla atopik dermatit görülme olasılığı 2.4 kat daha fazladır (145). Atopik dermatit genellikle yaşamın ilk dönemlerinde gözlenir ve kronik seyirli egzamatöz lezyonlara neden olur. En sık bulgusu kaşıntıdır. Astım ve alerjik rinit ile ilişki halindedir (129). IgE aracılı olan ile olmayan mikst tip immün yanıt sonucu meydana gelmektedir (146).

Orta-ağır atopik dermatit vakalarının yaklaşık %30'unda besin alerjisi mevcuttur (129).

5 yaşından küçük bir çocukta kalıcı atopik dermatit saptanması durumunda, çocuğun bir yiyeceğe alerjisi olup olmadığını belirlemede fayda olabileceğine dair görüşler mevcuttur (145).

2.10.1.3.3. Solunum Sistemi Tutulumu

Besin alerjilerinde izole solunum sistem semptomları nadir olarak izlenmektedir (129). Genellikle bu semptomlar anafilaksiyle ilişkili olarak izlenir (147).

Birçok ebeveyn bebeklerde burun tıkanıklığının sıklıkla süt alerjisinden kaynaklandığına inanmasına rağmen, çalışmalar bunun böyle olmadığını göstermektedir. Gıdaya bağlı rinokonjonktivit semptomları tipik olarak deri gibi diğer hedef organlarda alerjik semptomlara eşlik eder ve tipik alerjik rinit semptomlarından (perioküler kaşıntı ve göz yaşarması, burun tıkanıklığı ve kaşıntı, hapşırma, rinore) oluşur (129).

Besin alerjisi olan çocuklarda astım görülme sıklığı besin alerjisi olmayanlara göre 4 kat artmış olarak saptanmıştır. Astımlı hastalarda, besin alerjisinin eşlik etmesi ciddi astım alevlenmeleri için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (145).

Heiner Sendromu rekürren pulmoner infiltrasyon, pnömoni, hemosiderinozis, gastrointertinal sistemde hemoraji, demir eksikliği anemisi ve büyüme-gelişme geriliği ile karakterize, IgE aracılı olmayan bir hastalıktır. Mide aspiratı ve akciğer biyopsi materyallerinde hemosiderin yüklü makrofajlar saptanmaktadır. İnek sütü duyarlılığı ile ilişkilidir ve süt eliminasyonu sonrası bulgulara gerileme gözlenmektedir (147).

2.10.1.3.4. Sistemik Tutulum (Anafilaksi)

Anafilaksi, hızlı gelişen ve potansiyel olarak ölümcül olan ciddi, çok sistemli bir alerjik reaksiyon olarak tanımlanır (129). Cilt, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ile ilgili semptomlarla karakterize IgE aracılı reaksiyonlardır (138). Masif mast hücre mediatör salınımının neden olduğu hipotansiyon, vasküler kollaps ve kardiyak disritmiler dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler semptomlar gösterebilir.

Alerjik besin reaksiyonları en sık görülen anafilaksi nedenleridir (129). Amerika Birleşik Devletleri'nde besin ile tetiklenen anafilaksi sonucu ölümlerin büyük bir kısmından yer fıstığı ve kabuklu yemişler sorumlu tutulmaktadır (148).

Anafilaksi kriterleri;

- I. Cilt ve/veya mukozal akut başlayan bulgular (ürtiker, kızarıklık, kaşıntı, anjioödem) ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az biri;
 - a) Solunumsal bulgular (Dispne, bronkospazm, stridor, hipoksemi)
 - b) Hipotansiyon veya uç organ fonksiyon bozukluğu bulguları (Hipotoni, senkop, inkontinans)
- II. Muhtemel alerjen maruziyeti sonrası dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkan aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlası;
 - a) Cilt ve/veya mukozal bulgular
 - b) Solunumsal bulgular
 - c) Hipotansiyon veya uç organ fonksiyon bozukluğu bulguları

- d) Persiste eden gastrointestinal bulgular (karın ağrısı, kusma)
- III. Hasta için bilinen alerjen maruziyeti sonrasında kan basıncının düşmesi (yaşa göre sistolik basıncın düşük saptanması ve ya sistolik kan basıncında >%30 düşüş izlenmesi) (145, 149)

Anafilaktik reaksiyonun zaman seyri unifazik, bifazik veya uzamış olabilir. Tek fazlı reaksiyon, antijen maruziyetinden hemen sonra ortaya çıkar, ilk birkaç dakika ile birkaç saat içinde tedaviyle veya tedavisiz kendiliğinden geriler ve tekrarlanmaz. Bifazik reaksiyonda, ilk reaksiyonun belirgin bir şekilde gerilemesinden sonra bulgular tekrarlar. Bifazik reaksiyonların anafilaksi ataklarının %1 ile %20'sinde meydana geldiği bildirilmiştir ve genellikle ilk reaksiyondan 8 saat sonra ortaya çıkarlar. Ancak 72 saat sonra ortaya çıkan vakalar da literatürde bildirilmiştir. Uzamış anafilaktik reaksiyon, ilk reaksiyondan saatler veya günler sonra süren herhangi bir anafilaksi atağıdır (145).

2.10.1.4. Besin Alerjilerinde Tanı

2.10.1.4.1. Öykü ve Fizik Muayene

Besin alerjilerinin teşhisinde en önemli tanı aracı klinik öyküdür (150). Öyküde şüphelenilen besinler ve tüketilen miktarları, besinin tüketiminden sonra bulguların gerçekleşmesine kadarki geçen süre, şüpheli besinlerin tüketimi sonrası ortaya çıkan bulgular, şüpheli besini her tüketim sonrası benzer bulgular olması, daha önce şüpheli besin ile kaç defa reaksiyon olduğu, besinin eliminasyonu sonrası bulguların kaybolup kaybolmadığı ve diğer tetikleyici faktörler sorgulanmalıdır (129).

Fizik muayenede besin alerjisine bağlı akut veya kronik bulgular izlenebilmektedir. Fizik muayenede atopik dermatit, alerjik rinit, astım/hışıltı gibi atopiye bağlı bulgular görüldüğünde yüksek ihtimalle IgE aracılı bir besin alerjisi ön planda düşündürmektedir (138).

Tıbbi öykü ve fizik muayene, besin alerjilerinin teşhisinde temel teşkil etse de, tanı için tam olarak yeterli değildir ve diğer tanı yöntemleriyle desteklenmelidir (145).

2.10.1.4.2. Eliminasyon Diyeti

Şüpheli besin maddesinin diyetten çıkartılması ve bulguların izlenmesi ile birlikte aynı zamanda tedavi olarak da kullanılabilen bir tanı yöntemidir (151, 152). Yaklaşık olarak 1 ile 2 hafta arası bir süreçte şüphelenilen besinin diyetten çıkartılması gerekmektedir. Eliminasyon sürecinin uzadığı ve çoklu besinin diyetten çıkartıldığı durumlarda malnutrisyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Eliminasyon ile bulgulara gerileme ve tekrar besinin verilmesi ile yapılan provakasyonda bulguların tekrar ortaya çıkması tanı koydurucudur (151).

İlk altı aylık, anne sütü alan bebeklerde annenin diyetinden şüphelenilen besinin eliminasyonu tanı ve tedavide faydalanan bir yöntemdir (139).

Cilt prick testi ve antijen spesifik IgE testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşük olması neticesinde eliminasyon diyeti ve ardından uygulanan besin provakasyon testlerinin tanıyı doğrulamada önemi büyüktür (130).

2.10.1.4.3. Provokasyon (Besin Yükleme) Testi

Besin alerjisi tanısında çift kör plasebo kontrollü provokasyon testi altın standarttır (130, 145, 151). Ancak bu yöntemin uygulamasıyla ilgili belirli şartlardan ötürü açık provokasyon testleri daha çok tercih edilmektedir (153).

Açık provokasyon testi hastanın öyküsü ve tanı testlerinden elde edilen sonuçlar net değilse hangi gıdaların alerjik reaksiyona neden olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir (145).

Çift kör plasebo kontrollü provokasyon testleriyle ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki şüphelenilen hastalardan sadece üçte birinde besin alerjisi saptanmaktadır (145, 154).

Anafilaksi riskinden ötürü provokasyon testleri, tüm acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılmalıdır. Provokasyon testleri antijen spesifik IgE testi, cilt prick testi ve eliminasyon diyeti ile tanısı kesinleştirilemeyen şüpheli vakalara uygulanmalıdır (124).

2.10.1.4.4. Cilt Prick Testi

IgE aracılı besin alerjilerinde spesifik IgE yanıtını gösteren kolay uygulanabilen bir tanı yöntemidir (155). Spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşüktür, bu nedenle klinik verilerle doğrulanmadıkça tek başına pozitif cilt prick testi tanı koydurmaz (151, 156).

Testi doğru yorumlayabilen ve olası yan etki görülme durumunda süreci yönetebilecek sağlık profesyonellerince uygulanması gerekmektedir. Test esnasında alerjeni içeren özel solüsyonlar kullanılmaktadır. Meyve ve sebzeler için eğer mevcut antijen için uygun test solüsyonu bulunmuyor ise taze meyve veya sebzenin kendisi de kullanılabilir (prick to prick). Test ön kol veya sırt bölgesine uygulanır. Test yapılırken antijen içeren ekstre solusyonu cilt üzerine damlatılır. Ardından bir lanset yardımıyla ekstratın epidermise ulaşması sağlanır. Aynı bölgeye negatif kontrol (%0.9 salin) ve pozitif kontrol (histamin 10 mg/ml) uygulanır. 15 dakika sonra endurasyon seviyesi ölçülür ve ≥ 3 mm endurasyon pozitif kabul edilmektedir (152).

Cilt prick testinden sonra endurasyon boyutunda azalma toleransın başlangıcı için bir belirteç olabilir, ancak cilt prick test yanıtı, gıda artık güvenli bir şekilde tüketilse bile uzun süre pozitif kalabilir (145).

2.10.1.4.5. Serumda Alerjen Spesifik IgE Ölçümü

IgE bağımlı besin reaksiyonlarının tanı ve takibinde kullanılan yöntemdir. Özellikle antihistaminik kullanımı, dermografizm, ağır atopik dermatit gibi durumlarda kullanılmaktadır (156).

Birçok gıda alerjisi olan hasta için, gıdalara spesifik IgE antikorları doğumdan sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkar (145).

Ölçülen spesifik IgE değeri ne kadar yüksek ise alerjik reaksiyonun şiddetinin de o kadar fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (138, 151).

Çocuklarda, besin alerjenlerine özgü IgE seviyelerinde bir azalma genellikle toleransın başlangıcı için bir belirteçtir, ancak bazı gıdalarda, spesifik IgE'de bir

azalma izlenmesine alerji devam edebilmekte olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (145).

Spesifik IgE değerinin <0.10 kU/L olması tanıyı tam olarak dışlamamaktadır. Klinik şüphe yüksek ise deri prick testi ve provakasyon testi ile teyit edilmelidir (156).

2.10.1.4.6. Atopi Yama Testi

Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıktığı bir tanı yöntemidir. Alerjen madde cilt ile yaklaşık 48-72 saat temas ettirildikten sonra ciltteki egzematöz yanıt değerlendirilmektedir (157).

Besin alerjilerinin değerlendirilmesinde tanısal üstünlüğü diğer testlere göre daha düşük olması nedeniyle atopi yama testinin rutin kullanımı önerilmemektedir (145).

2.10.1.5. Besin Alerjilerinin Doğal Seyri

Bazı besin alerjileri çocukluk çağında yüksek oranlarda gerilemeye meyillidir. Bu gerileme süt için >%50'si 5-10 yaş civarı, yumurta için yaklaşık %50'si 2-9 yaş civarı, buğday için yaklaşık %50'si 7 yaş civarı ve soya için %45'i 6 yaş civarı başlar ve adolesan çağa kadar devam eder. Öteki besin alerjileri ise genellikle ya daha düşük oranlarda gerileme şansına sahiptir ya da persiste etmektedir. Bunlar arasında yer fıstığı yaklaşık %20 oranında 4 yaş civarı, fındık yaklaşık %10 oranında gerileme gösterir. Özellikle balık, kabuklu deniz ürünleri ve tohuma karşı alerjiler genelde persistan seyreder, fakat bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (150).

Kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında ilk bir yaşında yumurta alerjisi gelişen çocukların %87-92'sinde ortalama 28. ayda tolerans geliştiği görülmüştür (114, 115).

Erken çocukluk çağında görülen besin alerjilerinde atopik yatkınlık olduğu ve ileride astım, atopik dermatit ve ya alerjik rinit görülmesi açısından risk taşıdığı göz ardı edilmemelidir (158).

2.10.2. Tekrarlayan Hışıltı ve Astım

Astım tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüste sıkışıklık hissi semptomlarını içeren, değişken hava akımı obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astımda bu semptomların varlığı, sıklığı ve yoğunluğu zaman içerisinde değişken olabilmektedir (159, 160).

Astım, tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen kronik alt solunum yolu hastalığıdır. Çoğu zaman erken yaşta başlar ve zamanla ilerleyebilen veya geçebilen değişken seyirlere ve kararsız fenotiplere sahiptir (160).

Astım ile ilişkili şikayetlerin en sık görüldüğü küçük çocuklarda, akut bronşiyolit de sık görülmekte olup ttablo birbirine karışabilmektedir. Ancak mevcut rehberler ilk hışıltı atağını akut bronşiyolit olarak kabul etmekte bununla birlikte bir yaşından büyük çocuklarda tekrarlayan hışıltı atakları bronkodilatör tedavi ile de düzeliyorsa okul öncesi hışıltı olarak kabul edilmelidir (161). Küçük çocuklarda hışıltının birçok sebebi olup, tedavi olmasa da yaklaşık yarısı kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, astım semptomları özellikle atopik ve daha şiddetli vakalarda sıklıkla yaşam boyu devam edebilir (160).

2.10.2.1. Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Çocukluk çağı astımının nedeni belirlenmemiş olsa da, çevresel maruziyetler ile doğal biyolojik ve genetik yatkınlıkların bir kombinasyonu suçlanmıştır. Duyarlı konakta, yaygın hava yolu maruziyetlerine (örneğin, solunum yolu virüsleri, alerjenler, tütün dumanı, hava kirleticileri) karşı oluşan bağışıklık tepkileri, kronik patojenik inflamasyonu ve inflame hava yolu dokularının anormal onarımını tetikleyebilmektedir.

Erken yaşamda büyüyen akciğerdeki bu patojenik süreçler, hava yollarının büyümesini ve farklılaşmasını olumsuz yönde etkileyerek olgun yaşlarda hava yollarının değişmesine neden olur. Astım bir kez geliştiğinde, devam eden inflamatuvar maruziyetler astımı kötüleşip hastalığın devamlılığını sağlıyor ve şiddetli alevlenme riskini artırıyor şeklinde düşünülmektedir (162).

2.10.2.1.1. Kişisel Risk Faktörleri

2.10.2.1.1.1. Genetik

Astım poligenik ve çok faktöre bağımlı bir kronik hastalıktır (159).

Ailede atopi öyküsü astım gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir (163) ve özellikle hem anne hem babada astım varlığında risk daha çok artar. (164).

Doğum kohort çalışmalarında birtakım genetik polimorfizmler bir arada görüldüğünde astım gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. (165).

Tüm dünyada farklı etnik gruplarda gözlenen astım prevalansındaki farklılıklar, genetik yatkınlıktaki farklılıklar ile açıklanabilir. Bugüne kadar astım ve hava yolu inflamasyonu ile güvenilir bir şekilde ilişkili çok sayıda genetik belirteç tanımlanmıştır. Özellikle 17q21 lokusundaki farklı polimorfizmlerin astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu, işlevi hala bilinmemekle birlikte, astım için en güçlü lokuslardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu lokustaki bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin risk allelleri, artan sayıda CD4+ hücreleri ile birlikte astım tanılı hastalardan yapılan hava yolu duvar biyopsilerindeki eozinofil sayısı artışı ile ilişkili saptanmış ve bu genlerin astımda Th2 yolunda yer aldığını düşündürmektedir (166).

2.10.2.1.1.2. Epigenetik

Hava kirliliği ve sigara dumanı gibi çevresel faktörler, hücre DNA'sını değiştirmeden, genlerin ekspresyonunu değiştirerek epigenetik değişikliklere yol açar ve astım gelişimini tetikleyebilirler (159, 167).

2.10.2.1.1.3. Cinsiyet

Cinsiyetin astım sıklığı üzerine etkisi yaşa göre değişmekte olup küçük çocuklarda astım erkeklerde daha sık görülürken puberteden sonra, kızlarda sıklık artışı göstermektedir. (168-170).

2.10.2.1.2. Çevresel Faktörler

2.10.2.1.2.1. Alerjenler

Alerjik duyarlanma astım açısından önemli bir risk faktörüdür (159). Özellikle başta ev içi alerjenler olmak üzere, birden fazla çevresel ajana hassasiyeti olan çocuklarda astım gelişim riski artmaktadır. (171-173).

2.10.2.1.2.2. Mikroorganizmalar

İyileştirilmiş sanitasyon ve artan bağışıklama oranları yoluyla yaşamın erken dönemlerinden itibaren azaltılan mikrobiyal maruziyet, çocukluklarda gözlenen artan astım prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Çevre ve/veya yaşam tarzındaki değişikliklerin, genetik olarak duyarlı kişilerde astım riskini artıran bağışıklık sisteminin gelişimini değiştirdiği "hijyen hipotezi"ne dayanarak önerilmiştir. Buna göre, doğal mikrobiyal yükün yetersiz olduğu modern çevrelerde yetiştirilen çocuklar, bağışıklık sisteminin yetersiz uyarılması nedeniyle alerjik hastalıklara yatkın olabilirler. Gerçekten de, son kanıtlar bazı mikroorganizmalara maruz kalmanın atopiden koruyabildiğini, diğerlerinin ise alerjik hastalıkları desteklediğini göstermiştir.

Özellikle, Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) ve İnsan Rhinovirüs okul öncesi çocuklarda hışıltı atakları ve sonraki yıllarda astım gelişimi ile en sık ilişkilidir (163).

Yaşamlarının ilk 12 ayında RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonu olan bebeklerin yaklaşık %50'sinde okul çağına persistan astım geliştiği gösterilmiştir (174).

Bir başka çalışmada astım gelişimi açısından yüksek risk altındaki çocuklarda, bebeklik döneminde insan Rhinovirüs'ün neden olduğu hışıltı, 6 yaşında doktor tarafından tanı alan astımın en güçlü öngörücüsü olarak sonuçlanmıştır (175, 176).

Viral nedenlere ek olarak, bazı çalışmalar *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumonia* gibi atipik bakteriyel enfeksiyonların astımı tetiklemede ve alevlendirmede rol oynayabileceğini öne sürmektedir (177, 178).

2.10.2.1.2.3. Sigara Dumanı

Sigara dumanı maruziyeti astım gelişiminde önemli riskli bir durumdur. Her yaş döneminde astım gelişimini arttırdığı bilinmektedir (179). Çocuklarda en tehlikeli çevresel maruziyet olarak kabul edilmektedir (163).

Sigara dumanı hem hava kirliliğine yol açarak hem de direkt olarak bronşiyal irritasyon etkisiyle astım ataklarında rol oynamaktadır. Bu sebepten ötürü astımın tedavisinde başarısızlık durumunda (tedavinin her basamağı için geçerli olmak üzere) sigara dumanına maruziyet tekrar sorgulanmalı ve mutlaka önlenmelidir (180).

Hem doğum öncesinde hem de doğum sonrasında, sigara dumanı maruziyeti de astım riskini arttırmaktadır (181, 182). Gebelik sürecinde annenin sigara içmesi durumunda bebeğin akciğer gelişiminde patolojik durumlar gelişebilmekte ve bu çocuklar hayatlarının ilk yılında hışıltı geliştirebilmektedir. Ayrıca sigara içmeyen gebelerin çocukları ile karşılaştırıldığında gebelikte sigara içen annelerin çocuklarında astım sıklığının dört kat artırdığı gözlenmiştir (181).

2.10.2.1.2.4. Hava Kirliliği

Hava kirliliği solunum sağlığını olumsuz etkileyen evrensel bir mortalite ve morbidite nedenidir (159). Kırsal alanlara göre metropol alanlarda ve genel olarak sanayileşmiş ülkelerde artan astım prevalansı, astımın başlangıcında hava kirliliğinin rolünü vurgulamıştır (163). Dış ortam hava kirliliği astım insidansını arttırmakla birlikte özellikle şiddetli astım ilişkili hastane yatışlarına ve mortalitede artışa yol açmaktadır (159).

Hem prenatal dönemde hem de çocukluk döneminde hava kirliliğine maruz kalan çocuklarda akciğer gelişimi ile ilgili patolojiler gelişebilmekte ve buna bağlı olarak astım sıklığı artmaktadır (183, 184).

Hava kirliliğine yol açan partiküller, hava yolu yapısını bozarak inflamasyonu tetiklemektedir. Aynı zamanda B lenfositlerde alerjene spesifik IgE sentezini arttırmakta ve inflamatuvar mediatör salınımını arttırmaktadır (159).

2.10.2.2. Tekrarlayan Hışılı ve Astım Epidemiyolojisi

Astım, her yaştan tüm etnik gruplardan 300 milyondan fazla insanı etkileyen, dünya çapında en yaygın kronik solunum yolu hastalığıdır (163). Son on iki ay içerisinde hışılı olan çocuklar arasında şiddetli semptomların en yüksek prevalansı düşük ve orta gelirli ülkelerde izlenmiştir. Ancak astım tanısı bunun aksine yüksek gelirli ülkelerde daha yaygın saptanmıştır (107).

Genel olarak astım prevalansı, muhtemelen bu durumun daha fazla farkında olunması ve tanılmal uygulamadaki değışiklikler nedeniyle çocuklarda ve ergenlerde önemli ölçüde artmıştır. Ancak konak (genetik, atopi) ve çevresel faktörlerin (mikrobiyal maruziyet, pasif sigara içiciliğine maruz kalma ve hava kirliliği) de gözlenen artan eğilimlere katkıda bulunduğı görölmektedir (163).

2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyondan fazla çocuğa (ülkedeki çocukların %14'ü) astım teşhisi konmuştur ve bu grubun %70'inde mevcut astım kliniğinin devam ettiğı bildirilmektedir (162).

Ülkemizde yapılan astım prevalansı çalışmalarında, hışılı sıklığı %3.1-%31.4 ve astım tanılı sıklığı ise %0.7-21.2 arasında saptanmıştır (159).

Bilim dalımızda yürütölen bir tıpta uzmanlık tezinde doktor tanılı solunumsal alerji %5.7 oranında saptanmıştır (114, 115).

2.10.2.3. Tekrarlayan Hışılı ve Astımda Klinik Bulgular ve Tanı

Tekrarlayan hışılı ve astımda klinik semptomlar ve bulgular, hava yolu obstrüksiyonundan kaynaklı hışılı sesi, solunum seslerinde azalma, öksürük, balgam, nefes darlığı, eforla artan öksürük/nefes darlığı (gülerken, koşarken gibi) şeklinde özetlenebilir. Akut atak dönemlerinde ise hava yolu obstrüksiyununun artmasında bağı olarak sessiz akciğer, çekilmeler ve siyanoz izlenebilir. (159, 185).

Tekrarlayan hırılı ataklarının öyküsü, evrensel olarak astım tanısı için başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (160).

Yaşamın ilk yılları virüslerle sık karşılaşıldığı için, özellikle kreşe giden çocuklar, RSV ve rinovirüse bağlı sık tekrarlayan hışıltı atakları ve bronşiolit geçirebilirler (159, 186).

Astım tanılı çocuklar hastalığın başlangıç döneminde “Reaktif hava yolu hastalığı” ya da “tekrarlayan bronşiolit” (hışıltılı çocuk) tanısıyla bir süre takip edilebilirler. Eğer viral enfeksiyon esnasında on günden uzun süren bronşiolit varsa ve yılda üç kereden daha çok yaşanan ataklarda daha ziyade astım düşünmek gerekir (187).

Kişisel atopi öyküsü (örneğin egzama, alerjik rinit veya besin/aeroalerjen duyarlılığı) ve ailede astım öyküsü tanıyı güçlendirmektedir (160).

Akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi hem tanı hem de izleme için önemlidir. Spirometri, düzgün şekilde uygulayabilecek yaştaki çocuklar için önerilir; önerilen minimum yaş aralığı 5-7 yaştır. FEV1: öngörülenin %80'i olması, bronkodilatasyondan sonra reversibilitenin $\geq$ %12, 200 ml veya tahmin edilenin $\geq$ %10'u olması astım açısından anlamlıdır. Tepe ekspiratuar akım (PEF) ölçümleri, bunları düzgün bir şekilde uygulayabilen çocuklarda şüpheli bir tanıyı desteklemeye de yardımcı olabilir (159, 160).

Beş yaşından önce solunum fonksiyon testi kooperasyon güçlüğü nedeniyle yapılamamaktadır. Bu nedenle inhale steroid tedavisine kısa sürede yanıt alınması astımın reversibilitelerini gösterdiğinden tanıya yol gösterici olabilir (159).

Ekshale nitrik oksit ölçümü, klinik ortamlarda kullanılan alerjik hava yolu inflamasyonunun invazif olmayan bir tanı metodudur. Nitrik oksit (NO), solunan nefeste kolay ve hızlı bir şekilde ölçülebilen alerjik/eozinofilik inflamasyonun bir belirticidir. 5 yaşından itibaren çocuklar bu testi uygulayabilmektedir. FeNO (Nitrik oksit fraksiyonel ekshalasyonu) astımı gastroözofajial reflü hastalığı, vokal kord disfonksiyonu ve kistik fibroz gibi alerjik olmayan/eozinofilik olmayan inflamasyonun aracılık ettiği diğer hava yolu hastalıklarından ayırt etmek için kullanılabilir. FeNO astım tanısını doğrulayabilmekte, astım kontrolünün değerlendirilmesini sağlayabilmekte, inhale kortikosteroid (ICS) tedavisine yanıt

tahmin edebilmekte, ICS tedavisine uyumu değerlendirebilmekte, ICS'nin azaltılarak kontrolün devamlılığını ve gelecekteki astım alevlenmelerini tahmin edebilmektedir.

Astımlı çocuklarda göğüs radyografilerinin bulguları (posteroanterior ve lateral görünüm), hafif ve spesifik olmayan hiperinflasyon (örneğin, diyaframlarda düzleşme) ve peribronşiyal kalınlaşma bulguları dışında genellikle normal görünmektedir (162).

2.10.2.4. Astımda Prognoz

Okul öncesi çağındaki çocukların %35'inde tekrarlayan öksürük ve hırıltı görülmektedir. Bunların yaklaşık üçte biri daha sonraki çocukluk döneminde kalıcı astıma sahip olmaya devam etmekte ve yaklaşık üçte ikisinde gençlik yıllarında kendi kendine düzelmektedir. 7-10 yaş arasındaki astım şiddeti, erişkin dönem astımının kalıcılığının göstergesidir. Orta ile şiddetli astımı olan ve akciğer fonksiyon ölçümleri daha düşük olan çocukların erişkin dönemde kalıcı astıma sahip olmaları muhtemeldir (162).

Astım için ölüm oranı her yaşta nispeten düşüktür. Avrupa'da astım, tüm ölümlerin %0,4'ünden (43,000 kişi) sorumludur ve ülkeler arasında büyük farklılıklar vardır (188). 1990 ile 2015 yılları arasında yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranlarındaki düşüş %58,8 olarak saptanmış. En büyük düşüş, yüksek gelirli ülkelerde gözlenmiş ve uluslararası kılavuzların ardından sağlık hizmetlerine daha iyi erişimin yanı sıra daha iyi tedavi seçeneklerinin yansması olarak düşünülmektedir (189).

Çocuklarda astım mortalitesi düşüktür ve semptomların yaygınlığı ve hastaneye yatışlarla önemli ölçüde ilişkilidir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen çocuklar, hastalık ve ölüm açısından orantısız olarak daha yüksek bir yüke maruz kalmaktadır (163).

2.10.3. Alerjik Rinit

Alerjik rinit çocukların %20-30'unu etkileyen yaygın bir kronik hastalıktır. Alerjik rinit, genellikle hapsirme ve konjonktival inflamasyonun eşlik ettiği, burun tıkanıklığı, rinore ve kaşıntı ile karakterize, nazal mukozanın inflamatuvar bir

bozukluğudur. Çocuklarda önemli bir kronik solunum yolu hastalığı olarak kabul edilmesi, yüksek prevalansı, yaşam kalitesi ve okul performansı üzerindeki zararlı etkileri ve komorbiditelerinden kaynaklanmaktadır (190).

2.10.3.1. Alerjik Rinit Etiyolojisi, Sınıflandırılması ve Risk Faktörleri

Alerjik rinitin ifadesi için gerekli iki faktör, bir alerjene duyarlılık ve çevrede alerjenin varlığıdır (190). Alerjik rinit genel olarak mevsimsel veya sürekli olarak sınıflandırılmaktadır (191). Ancak son zamanlarda yerini aralıklı ve kalıcı tanımlamalara bırakmaktadır. 2 terim grubu farklı varsayımlara dayanmaktadır, ancak terminolojiden bağımsız olarak tüm alerjik rinit formlarının ana nedeni solunumsal alerjenlerdir.

Alerjik rinit ayrıca hafif-aralıklı, orta-şiddetli aralıklı, hafif kalıcı ve orta-şiddetli kalıcı olarak kategorize edilebilmektedir. Aralıklı alerjik rinit semptomları haftada <4 gün veya <4 ardışık hafta boyunca ortaya çıkmaktadır. Kalıcı alerjik rinitte semptomlar haftada >4 gün ve/veya >4 ardışık hafta boyunca ortaya çıkmaktadır (190, 192). Semptomlar rahatsız edici olmadığında, uyku normal olduğunda, günlük aktivitelerde bozulma olmadığında, işte veya okulda iş göremezlik olmadığında hafif kabul edilmektedir. Şiddetli semptomlar uyku bozukluğuna ve günlük aktivitelerde ve okul performansında bozulmaya neden olmaktadır (190).

Rinit şiddeti hafif veya orta ila şiddetli olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, alerjik rinit semptomlarının günlük aktivitelerde herhangi bir bozulmaya, uyku bozukluklarına ve rahatsız edici semptomların derecesine neden olup olmadığına dayanmaktadır (192).

Risk faktörleri, ailede atopi öyküsü ve 6 yaşından önce 100 IU/mL'den yüksek serum IgE'sini içermektedir. Erken yaşam maruziyetleri ve/veya bunların yokluğu, alerjik fenotipin gelişimi üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Anneleri doğumdan önce ve özellikle bebekleri 1 yaşına gelmeden çok sigara içen çocuklarda ve ev içi alerjenlere yoğun maruz kalanlarda risk artmaktadır. Bebeklik döneminde, genetik olarak duyarlı çocuğun en büyük duyarlılaşma riski altında olduğu kritik bir dönem vardır. Ebeveynlerinde astım veya alerji öyküsü olan çocuklarda sezaryen ile doğumun

alerjik rinit ve atopi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişki doğum sırasında fekal/vajinal flora yoluyla maternal mikrobiyotaya maruz kalamama ile açıklanabilmektedir.

Ilıman iklimlerde, aralıklı alerjik rinitin alevlenmesinden sorumlu havadaki polenler farklı aşamalarda ortaya çıkmaktadır: ağaçlar ilkbaharda, çimenler yaz başında ve yabancı otlar yaz sonunda tozlaşmaktadır. Ilıman iklimlerde küf sporları sadece yazın açık havada kalırken, sıcak iklimlerde yıl boyunca varlığını sürdürmektedir. Aralıklı alerjik rinitin belirtileri tipik olarak don ortaya çıkmasıyla sona ermektedir. Semptomların ortaya çıkma zamanı, bölgesel tozlaşma ve küf sporülasyonu kalıpları ve hastanın alerjene özgü IgE durumu (sIgE), aralıklı alerjik rinitin nedenini tanımak için gerekli olmaktadır. Kalıcı alerjik rinitin en çok ev tozu akarları, hayvan tüyleri, fareler ve hamam böcekleri gibi ev alerjenleriyle ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kedi ve köpek alerjileri büyük önem taşımaktadır.

Anti-hamamböceği ve anti-fare IgE'si yüksek olan 2 ile 3 yaş arası çocuklar, artan hırıltı, alerjik rinit ve atopik dermatit riski altındadır.

Olumlu bir şekilde, çocuklukta erken yaşta köpeklere, kedilere ve endotoksine maruz kalmak atopi gelişimine karşı koruma sağlamaktadır. Uzun süreli emzirmenin de atopiyi önlediği bildirilmektedir. Ayrıca buğday, çavdar, yulaf, arpa, balık ve yumurtaların erken tüketilmesiyle astım, alerjik rinit ve atopik duyarlılık riskinde azalma vardır. Bununla birlikte, bebeklik döneminde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin azalması, okul çağında artan alerjik hastalık riski ile ilişkilidir (190).

2.10.3.2. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi

Son 50 yılda, bazı semptom anketlerinin %40'a yaklaşan insidans oranlarını bildirdiği alerjik rinitin dünya çapında bir artışta olduğu gözlemlenmiştir (190, 191).

Amerika'da Pediatrik Alerjiler Araştırması, çocukların %13'ünün bir hekim tarafından onaylanmış alerjik rinit teşhisine sahip olduğunu ve geçen yıl içinde semptomatik olduğunu saptamıştır (192).

Bilim dalımızda yürütülen bir tıpta uzmanlık tezinde doktor tanılı solunumsal alerji %5.7 oranında saptanmıştır (114, 115).

2.10.3.3. Alerjik Rinit Klinik Bulguları

Tipik şikayetler arasında aralıklı burun tıkanıklığı, kaşıntı, hapşıрма, açık burun akıntısı ve konjonktival tahriş bulunmaktadır. Sorumlu alerjene daha fazla maruz kalma ile semptomlar artabilmektedir.

Alerjik rinit semptomları göz ardı edilebilir veya yanlışlıkla solunum yolu enfeksiyonuna bağlanabilir. Daha büyük çocuklarda burun sümkürme mevcut iken daha küçük çocuklar burnunu çekme ve horlama eğilimindedir. Burun kaşıntısı, burun kanaması ile sonuçlanabilecek yüz buruşturma, seğirme ve burun karıştırmaya neden olabilmektedir (190). Yetişkinlerin aksine, küçük çocuklar nadiren burun tıkanıklığından şikayet etmektedir. Bununla birlikte, çocuklukta alerjik rinit genel olarak tekrarlayan boğaz ağrıları ve üst solunum yolu enfeksiyonları şeklinde görülmektedir. Çoklu doz antibiyotiklerle uygun olmayan şekilde tedavi edilen bu çocuklarda AR tanısı sıklıkla atlanmaktadır (193).

Alerjik rinitli çocuklar genellikle açık bir avuç içi ile veya uzatılmış işaret parmağı ile burunlarını yukarı doğru ovalayarak “alerjik selam” denilen hareketi gerçekleştirmektedirler. Bu manevra kaşıntıyı hafifletmekte ve burun hava yolunu kısa süreliğine açmaktadır. Aynı zamanda burun köprüsü üzerinde yatay bir deri kıvrımı olan burun kırışıklığına neden olmaktadır.

Hastalar koku ve tat duyularını kaybedebilmektedir. Bazı hastalarda baş ağrısı, hırıltı ve öksürük görülebilmektedir. Kronik hırıltı ve riniti olan okul öncesi çocuklar, riniti olmayan çocuklara göre daha şiddetli hırıltı yaşamaktadır. Burun tıkanıklığı genellikle geceleri daha şiddetlidir, ağızdan nefes almaya ve horlamaya neden olmakta, uykuyu bozmakta ve sinirlilik yaratmaktadır (190).

Alerjik konjonktivit olarak adlandırılan göz kaşıntısı, yaşarma, kızarıklık ve kapak şişmesi gibi oküler semptomlar da alerjik rinitin yaygın semptomlarından (191).

Kronik alerjik rinitli çocuklarda tipik olarak hipernazal konuşma, yorgunluk, iştah azalması ve zayıf büyüme görülmektedir. Gelişme geriliğinin (veya çocuklarda yetersiz kilo alımının) kronik enfeksiyonlardan ve sıklıkla alerjik rinit ile birlikte bulunan sinüzit gibi inflamatuvar durumlardan kaynaklandığı uzun zamandır bilinmektedir.

Çocuklarda alerjik rinitin en önemli semptomlarından biri de kronik öksürüktür, ancak bunun klinik pratikte çok az tanınması vardır. Alerjik rinit ve sinüzitte öksürük, postnazal akıntı ve larinks tahrişinden kaynaklanmaktadır. Postnazal akıntının önemi kulak burun boğaz uzmanları tarafından yarım yüzyıldan fazla bir süredir bilinmesine rağmen, postnazal akıntının kronik öksürüğün bir nedeni olarak kabul edilmesi modern pediatrik pratikte aksamalara uğradığı bildirilmektedir.

Alerjik rinitli çocuklarda genellikle üst solunum yollarında lenfoid hipertrofi vardır. Bu özellikle servikal lenf düğümü zincirinde ve adenoidlerde belirgindir. Alerjik rinitli çocuklar genellikle burun tıkanıklığı ve adenoid hipertrofisi sonucu ağızdan nefes almakta ve geceleri horlamaktadırlar. Alerjik rinitli hastalarda gece uykuya dalma güçlüğü ve gece uykunun bölünmesi görülebilir (193).

2.10.3.4. Alerjik Rinit Laboratuvar Bulguları

Epikutan deri testleri, alerjik rinitin epidemiyolojik tanısı için %48,7'lik pozitif prediktif değeri ile sIgE'nin saptanması için en iyi yöntemi sağlamaktadır. Deri testleri ucuz ve hassastır ve riskler ve rahatsızlıklar minimum düzeydedir. 1 yaşından küçük çocuklar nadiren mevsimsel solunum yolu alerjenlerine karşı pozitif deri testi tepkileri gösterirler. Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için montelukasta 1 gün, sedatif antihistaminiklerin çoğuna 3-4 gün ve sedatif olmayan antihistaminiklere 5-7 gün ara verilmelidir.

sIgE için serum immünolojik testleri, dermatografizm veya yaygın dermatiti olan hastalar, mast hücre degranülasyonuna müdahale eden ilaçlar alan hastalar, anafilaksi için yüksek risk altında olanlar ve bazıları prosedürle işbirliği yapamayan hastalar için uygun bir alternatif sağlamaktadır.

Nazal yaymada eozinofillerin varlığı alerjik rinit tanısını destekler ve nötrofiller enfeksiyöz riniti düşündürür.

Eozinofili ve toplam serum IgE konsantrasyonlarının ölçümleri nispeten düşük duyarlılığa sahiptir (190).

2.10.3.5. Alerjik Rinit Prognozu ve Komplikasyonları

Uygun şekilde alındığında, sedatif olmayan antihistaminikler ve topikal kortikosteroidlerle tedavi, alerjik rinitli hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi önlemlerini iyileştirmektedir. Çocuklar arasında bildirilen remisyon oranları %10-23'tür (190).

Alerjik rinit ile ortaya çıkan komorbid durumlar konjonktivit, kulak problemleri (otitis) ve baş ağrıları gibi göz semptomlarını içermektedir. Alerjik rinitli çocuklarda diğer yaygın üst solunum yolu sorunları; sinüzit, horlama ve maloklüzyon gibi diş sorunlarıdır.

Alerjik rinitli hastalarda görülen sık burun tıkanıklığının ortak bir sonucu olan çocuklarda kronik ağız solunumu da ortodontik maloklüzyonlarla ilişkilendirilmiştir (192). Chng ve arkadaşları, alerjik riniti alışılmış horlama için en güçlü risk faktörü olarak tanımlamıştır ve Amerika'da Pediatrik Alerjiler Araştırması alerjik riniti olmayan çocuklara kıyasla alerjik rinitli çocukların her gece veya çoğu gece iki kat daha fazla horladığını bildirmiştir (194).

Amerika'da Pediatrik Alerjiler Araştırması, alerjik rinit teşhisi konan çocukların %39'una ayrıca astım teşhisi konduğunu ve alerjik rinit teşhisi konan çocukların %28'inin de son 12 ayda astım semptomlarına sahip olduğunu saptamıştır. Astım semptomatik alerjik rinitli hem pediatrik hem de erişkin hastalarda yaygındır, astım tanısı pediatrik erkek hastalarda erişkin erkek hastalara göre daha sık görülmektedir (192).

Wright ve arkadaşları, bebeklik döneminde alerjik rinit tanısı alan hastaların 11 yaşına kadar iki kat astım gelişme riski olduğunu göstermiştir (195).

Alerjik rinit ve astım arasındaki ilişki, ortak semptomatolojiyi paylaştıkları nedeniyle karmaşıktır. Alerjik rinit ve sinüzitin, özellikle geceleri, öksürük ile sonuçlanan postnazal akıntıya neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Son 20 yılda, kötü kontrol edilen astımda gece öksürüğünün önemi konusunda artan bir farkındalık olmuştur. Kronik öksürüğü olan çocuklarda alerjik rinit tanısı kritiktir, çünkü öksürük varyant astımının yanlış tanısı, inhale steroidler, β -agonistler ve nihayetinde oral steroidlerle tedavinin artmasına ve tedaviye zayıf yanıt verilmesine neden olmaktadır. Alerjik rinitin öksürüğün nedeni olarak belirlenmesi, uygun tedaviye izin vermektedir (193).

Efüzyonlu otitis media (EOM), 3 yaşına kadar tüm çocukların en az %80'inde bir atak, %40'ında üç veya daha fazla atak geçiren çocuklarda önemli bir tıbbi sorundur (196). Skoner ve arkadaşları, alerjenler ve alerjik araçlarla nazal zorlamanın östaki borusu disfonksiyonu ile sonuçlandığını göstermiştir (197, 198). Amerika'da Pediatrik Alerjiler Araştırması alerjik rinitli çocukların alerji semptomları için en kötü aylarında basınca bağlı kulak ağrısı yaşama olasılığının beş kat daha fazla olduğunu ve ameliyat geçirme (timpanostomi tüpü yerleştirme, adenoidektomi ve/veya tonsillektomi) olasılığının iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir.

Sinüzit, alerjik rinitin bir başka potansiyel komplikasyonudur (192). Huang ve arkadaşları, çok yıllık alerjik rinitli çocuklarda sinüzit prevalansının mevsimsel alerjik rinitli çocuklara göre daha yüksek olduğunu ve küf alerjisinin sinüzit gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (199).

Bozulmuş uyku ve ardından burun tıkanıklığı ve tıkanıklığına bağlı gündüz uyuşukluk ve yorgunluk alerjik rinitin ana komplikasyonudur. Alerjik rinitli çocuklarda uyku sırasında mikro uyarılmaların yanı sıra horlama ve obstrüktif apne gibi düzensiz solunum yaşayabilmektedirler. Kötü uyku ve hapsirme, burun sürme ve rinore gibi alerjik rinit semptomları da okul performansını olumsuz etkileyebilmektedir. Alerjik rinitteki sinirlilik, davranış sorunları ve duygudurum bozuklukları görülebilmektedir (192, 200).

2.10.4. Atopik Dermatit

Atopik dermatit toplumda %2-20 sıklıkla görülen tekrarlayan kaşıntı ile karakterize egzamatöz bir cilt hastalığıdır. Çocuklarda en sık görülen cilt bozukluklarından birisidir (201, 202).

2.10.4.1. Atopik Dermatit Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Epidermal bariyer işlevindeki kusurlar ve kutanöz inflamasyon, atopik dermatitin ayırt edici özelliğidir. Bozulmuş epidermal bariyer fonksiyonunun, filament toplayıcı protein, filagrin, azaltılmış seramid seviyeleri, artan endojen proteolitik enzim seviyeleri ve artan trans-epidermal su kaybı gibi kornifiye zarf genlerinin aşağı regülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Bariyer fonksiyonu, atopik deride belirli endojen proteaz inhibitörlerinin olmaması, Staphylococcus aureus ve ev tozu akarlarından eksojen proteazlar ve lokal pH'ı yükseltebilen ve stratum corneum kimotriptik enzim gibi endojen proteazların aktivitesini artırabilen sabun ve deterjanların kullanılmasıyla daha da zarar görebilmektedir.

Atopik dermatitli hastalarda görülen azalmış epidermal bariyer fonksiyonu, muhtemelen deriye artan alerjen emilimine ve mikrobiyal kolonizasyona katkıda bulunur (202).

Atopik dermatit gelişimini etkileyen faktörler arasında, aile öyküsü ve çevresel faktörler sıklıkla bulunmaktadır (201).

2.10.4.2. Atopik Dermatit Epidemiyolojisi

Atopik dermatit, farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda çocukların %10-30'unda bildirilmiştir. (203, 204).

Ülkemizde ISAAC faz II çalışmasında farklı yaş gruplarında değişmekle birlikte genel sıklık %3.6 ile % 17.1 arasında değişiklik göstermektedir (205-208).

Bilim dalımızda yürütülen bir tıpta uzmanlık tezindedoktor tanılı atopik dermatit %12.8 oranında saptanmıştır (114, 115).

2.10.4.3. Atopik Dermatitte Klinik

Hastalık genellikle bebeklik döneminde başlar (201). Hastaların yaklaşık %50'si yaşamın ilk yılında semptomlar yaşamaktadır (203). Yoğun kaşıntı ve ciltte egzematöz lezyonlar en önemli bulgularıdır.

Hastalığın akut fazında kaşıntı, eritemli papüller, ödem, veziküller ve erozyonlar izlenir. Subakut fazında akut faza ek olarak deride pullanma ve likenifikasyon, eksskoriasyonlar izlenir. Kronik fazında likenifikasyon daha belirginleşirken eritem minimal izlenmektedir (201).

En yaygın semptomlarından biri olan kaşıntı, sıklıkla epidermal bariyeri tehlikeye atabilen ve artan su kaybı, kseroz, mikrobiyal kolonizasyon ve ikincil enfeksiyon ile sonuçlanan bir "kaşınma-kaşıntı" döngüsüne yol açmaktadır (202).

Gıdalar (inek sütü, yumurta, yer fıstığı, ağaç kuruyemişleri, soya, buğday, balık, kabuklu deniz ürünleri), aeroalerjenler (polen, çimen, hayvan tüyü, toz akarları), enfeksiyon (Staphylococcus aureus, herpes simplex, coxsackievirus, molluscum), azaltılmış nem, aşırı terleme ve tahriş edici maddeler (yün, akrilik, sabunlar, tuvalet malzemeleri, kokular, deterjanlar) kaşıntı ve kaşınmayı tetikleyebilir (203).

Klinik bulgular pediatrik popülasyonda yaşa göre 3 farklı dönem olarak sınıflandırılabilir.

Bebeklik dönemi (3 ay-2 yaş): Lezyonlar ilk olarak 2 aylıkken başlamaktadır. Yanaklarda papüller ve papülloveziküler lezyonlar ve plaklar saptanmaktadır. Aynı zamanda saçlı deri, boyun, ekstremitte ekstansör yüzleri ve göz kapağında da görülebilir. Genellikle gluteal bölgede tutulum izlenmez. Kaşıntı mutlaka her hastada görülmektedir.

Çocukluk dönemi (2-12 yaş): Akut egzamatöz lezyonlarla birlikte kronik lezyonlar ve likenifikasyon izlenmektedir. Döküntüler artık ekstremitte fleksör

yüzlerinde, baş ve ağız çevresinde izlenmektedir. Deride kuruluk belirginleşmeye başlamaktadır.

Ergenlik Dönemi (>12 yaş): Tipik görülüm bölgeleri baş ve ekstremitte fleksör yüzeylerdir (201).

Atopik dermatitte cilt lezyonlarının ağırlık derecesi SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index*) veya ve EASI (*Eczema Area and Severity Index*) diye adlandırılan, değerlendirme sistemleri ile derecelendirilir (209).

2.10.4.4. Atopik Dermatitte Tanı ve Laboratuvar

Tanıya yardımcı olabilmek için çeşitli gruplar tarafından bazı kriterler tanımlanmıştır. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka kriterleridir. Dört majör ve 23 minör kriterden oluşur. Tanı için majör kriterlerden üçü ve minör kriterlerden üçünün olması gerekmektedir

Tablo 2. Hanifin Rajka Kriterleri (201)

Majör Kriterler
1.Kaşıntı 2.Tipik morfoloji ve dağılım gösteren deri lezyonları (ergen ve erişkinlerde fleksural, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümlerde ve yüzde tutulum) 3.Kronik, yineleyen dermatit 4.Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü
Minör Kriterler
1. Kserozis 2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris 3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. Artmış serum IgE 5. Erken başlangıç yaşı 6. Deri enfeksiyonlarına eğilim

7. Özgül olmayan el ve ayak dermatitlerine eğilim
8. Meme başı egzeması
9. Keilitis
10. Yineleyen konjonktivit
11. “Dennie-Morgan” infraorbital kıvrımları
12. Keratokonus
13. Anterior subkapsüler katarakt
14. Orbital koyulaşma
15. Yüzde solukluk ya da eritem
16. Pitriyazis alba
17. Ön boyun kıvrımları
18. Terlemeye bağlı kaşıntı
19. Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans
20. Perifoliküler belirginleşme
21. Besin intoleransı
22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
23. Beyaz dermografizm

Atopik dermatiti teşhis etmek için spesifik laboratuvar testleri bulunmamaktadır. Birçok hastada periferik kan eozinofilisi ve artmış serum IgE seviyeleri izlenmektedir (203).

2.10.4.4.1. İn Vitro Testler

2.10.4.4.1.1. Alerjen Spesifik IgE Ölçümü

IgE kaynaklı alerjilerin tanısında ve atopik dermatitli hastalarda alerji varlığını kestirmek için yaygın olarak uygulanmaktadır. Testin pozitif prediktivite değeri düşük olmakla birlikte negatif olması alerjiyi dışlamakta yardımcıdır (201, 210).

2.10.4.4.2. İn Vivo Testler

2.10.4.4.2.1. Cilt Prick Testi

Ciltte yapılan bu testler çok uzun süreden beri kullanılan hızlı testler olup özellikle allerjen duyarlanması olan çocuklarda gıda ve aeroallerjen duyarlanmasını gösterebilmesi açısından yol göstericidir.

2.10.4.4.2.2. Besin Yükleme Testi

Özellikle besin aliminyasyon tedavisine yanıt veren hastalarda tanıyı belirleyen altın standart testtir.

2.10.4.4.2.3. Atopi Yama Testi

Atopi yama testi, özellikle duyarlanmanın gösterilemediği hastalarda geç tip reaksiyonları ayırt etmede yardımcı olabilen bir testtir.

2.10.4.4.2.4. Eliminasyon Diyeti

Tanıda şüphe duyulan durumlarda, alerjen olduğu düşünülen gıdanın, 4-6 hafta süre ile beslenmeden çıkarılması, ve sonrasında bulguların düzelmesi tanıyı desteklemektedir (201).

2.10.4.5. Atopik Dermatit Prognozu ve Komplikasyonları

Daha önceki araştırmalar, çocukların yaklaşık %84'ünün atopik dermatiti ergenlik döneminde aştığını ileri sürmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalar göstermiştir ki bebeklikten ergenliğe kadar izlenen çocukların yaklaşık %20'sinde atopik dermatit düzelmekte ve %65'inde daha az şiddetli hale gelmektedir. Hafif dermatit tedavisi gören adolesanların %50'sinden fazlası, özellikle günlük aktiviteler tekrar tekrar el ıslatmayı gerektiriyorsa, sıklıkla el dermatiti olarak ortaya çıkan, yetişkinlerde hastalığın nüksünü yaşayabilmekteledir.

Atopik dermatit için kötü prognozun prediktif faktörleri arasında çocukluk çağında yaygın atopik dermatit, filagrin null mutasyonları, eşlik eden alerjik rinit ve astım, ebeveynlerde veya kardeşlerde atopik dermatit aile öyküsü, atopik dermatitin

erken yaşıta başlaması, tek çocuk olmak ve çok yüksek serum IgE seviyeleri sayılmaktadır (203).

Atopik dermatitin fiziksel değişiklikleri pediatrik hastalarda uyku eksikliği, odaklanamama ile tetiklenen zayıf okul performansı, davranış sorunları, düşük benlik saygısı, diğer çocuklar tarafından alay edilmek, spor ve diğer sosyal aktivitelere katılımda azalma, stres ve kaygı gibi çeşitli şekillerde etkileyebilmektedir.

Atopik dermatit sıklıkla ortaya çıkan atopik üçlünün ilk bozukluğu olduğu gözlemi, “atopik yürüyüş” kavramına yol açmıştır. Bu kavrama göre atopik dermatitli bebeklerin, sistemik alerjik reaksiyonlara ve hava yolu duyarlılığına yol açan epikutanöz sensitizasyon yoluyla, daha sonra çocukluk çağında astım ve/veya alerjik rinit geliştirmeye yatkın oldukları düşünülmektedir (202).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu araştırma, karşılaştırmalı, tanımlayıcı kesitsel bir çalışma şeklinde planlandı. Araştırmada, karşılaştırmaların üç grup arasında yapılması planlanmış olup bunlar şu şekilde belirlendi:

- Uyku sorunu olan çalışma grubu
- Alerjisi olan çocuk grubu
- Hiçbir sorunu olmayan sağlıklı kontrol çocuk grubu

3.2. Katılımcıların Seçimi

Araştırma, T.C. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Uyku sorunu olan hasta grubu Çocuk Uyku Polikliniği, alerjisi olan hasta grubu Çocuk Alerji Polikliniği, sağlıklı çocuk grubu ise Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği başvurularından seçildi. Katılımcıların seçimi, Ekim 2019 ile Temmuz 2021 tarihleri arasındaki gerçekleştirildi. Çalışma için 09.2019.879 no ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2019 tarihinde onay alındı. Çocukların anne veya babalarından yazılı onam alındı.

3.3. Katılımcılar

Yukarıda bahsi geçen polikliniklere başvuran 6-36 ay arası çocuklar araştırmanın evrenini oluşturdu.

Örnekleme hesabı ülkemizde daha önce atopik dermatitli çocuklarda uyku sorunlarını inceleyen Filiz S. ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlardan dayanılarak, besin alerjisi tanımlı çocukların kontrol grubuna göre daha sık uyandıklarını gösteren veriler ile hesaplandı. Bu çalışmada besin alerjisi tanımlı çocuklarda gece uyanıklık ortalaması 4.87 ± 1.68 ve kontrol grubunda ise 4.14 ± 1.47 olarak saptanmıştır. Power and Sample Size Program PS sürüm 3.0.43 kullanılarak yapılan güç analizinde kontrol grubu ve hasta grubu oranı 2/1 alındığında, %90 güç değeri ve

%5 hata payı ile örneklem büyüklüğü kontrol grubu için 167, hasta grubu için 83 kişi olarak belirlendi. Çalışmada %20 fire payı olabileceği hesaplandığından kontrol grubu için en az 200 çocuk, çalışma grubu içinse 100 uyku sorunu olan çocuğa ulaşılması hedeflendi. Kontrol grubu için çocukların, uyku sorunu olan grupla iki yönlü karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla 100 çocuk alerji sorunu olan çocuklardan, 100 çocuk ise hiçbir sorunu olmayan sağlıklı çocuk grubundan seçilmesi planlandı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- Uyku sorunu olan çalışma grubu için: 6-36 ay arası olması, ebeveynin çocuklarında uyku sorunu olduğunu düşünmesi
- Alerjisi olan grup için: 6-36 ay arası olması, çocuk alerji uzmanı tanımlı alerjisi olması (besin alerjisi, atopik dermatit/egzema, tekrarlayan hışıltı/astım, alerjik rinit)
- Sağlıklı çocuk grubu için: 6-36 ay arası olması, alerji tanısı ve şüphesi olmaması ve ebeveyn tarafından tariflenen uyku sorunu olmaması

Dışlama kriterleri;

- Uyku apne sendromu olan çocuklar
- Alerji dışında kronik hastalığı olan çocuklar
- Konjenital malformasyonu olan çocuklar
- Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık tanımlı çocuklar
- Uykuyu etkileyecek ilaç kullanımı gerektirecek hastalığı olan çocuklar

Çalışmaya dahil edilen ve dışlama kriterleri bulunmayan çocuklar çalışma süreci boyunca sırasıyla araştırmaya dahil edildi. Sadeh'in uyku ile ilgili çalışmalarında belirtildiği şekilde (211, 212) çocuklar farklı yaş grupları olarak 6-8 ay, 9-11 ay, 12-17 ay, 18-23 ay ve 24-36 ay arası olmak üzere gruplanarak her grupta eşit sayıda (n:20) çocuğa ulaşılması hedeflendi. COVID-19 pandemisi dolayısıyla poliklinik başvurularında azalma olması sebebiyle, öncelikle uyku sorunu olan çalışma grubunun çalışmaya dahil edilmesi hedeflendiğinden, çalışma yaş grupları arasında hedeflenen

dağılıma tam olarak ulaşamadı. Uyku polikliniğimize başvuran hasta grubunu daha küçük yaştaki hastalar oluşturdu ve bu nedenle analizlerde yaşa göre düzeltme uygulandı.

3.4. Veri Toplama

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların sosyodemografik verileri kaydedildi.

Alerji tanılı hastalar, Çocuk Alerji Polikliniği'nden takipli hastaları olup Ulusal Alerji Derneği'nin kılavuzlarındaki öneriler doğrultusunda (156, 159, 201, 213) çocuk alerji uzmanı tarafından alerji tanısı konulan çocuklardı.

Uyku sorunu olan hasta grubu ise Çocuk Uyku Polikliniği'ne başvuran çocuklar olup, tüm çocuklar alerji ile ilgili semptomlar açısından, standart ISAAC anketine (214) kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmaya dayanarak besin alerjisi ile ilgili sorular eklenerek sorgulandı (115). Anket sonuçlarına göre, alerji şüphesi olan çocuklar, rutin poliklinik hizmetinin bir parçası olarak, dış merkezde alerji tanılı olsalar da ellerindeki test sonuçları ve mevcut klinik semptomlarıyla, çocuk alerji uzmanı tarafından yeniden değerlendirilerek alerji tanısı aşağıda bahsedilen kriterlere göre konuldu.

Sağlıklı çocuk grubundaki çocuklar da aynı anket aracılığı ile alerjik semptomlar açısından sorgulandı ve alerjisi olmadığından emin olunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4.1. Besin Alerjisi Tanısı

Besin alımı sonrası anafilaksi/anjioödem öyküsü, kanlı ve/veya mukuslu dışkılama, döküntü, kusma, atopik dermatit öyküsü, şüpheli besinin eliminasyonu ile şikayetlerde azalma öyküsü, ailede besin alerji öyküsü varlığında, eşlik eden pozitif deri prick testi ya da spesifik IgE pozitifliği durumunda besin alerjisi tanısı doğrulandı (152).

3.4.2. Atopik Dermatit/Egzema Tanısı

Atopik dermatit tanısı için Hanifin ve Rajka'nın tanı kriterlerine göre kaşıntı, deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı, tekrarlayan cilt lezyonları, destekleyici kişisel ya da aile öyküsü sorgulanarak tanı doğrulandı (215).

3.4.3. Tekrarlayan Hışıltı/Astım Tanısı

Tekrarlayan hışıltı ve alerjik astım açısından öyküde ebeveynde astım öyküsü, atopik dermatit öyküsü, soğuk algınlığı olmadan hışıltı (son 1 yılda 3 ve daha fazla tekrarlayan hışıltı anlamlı), aeroalerjen duyarlılığı, alerjik rinit öyküsü varlığında hastalar tekrarlayan hışıltı tanısı aldı (216).

3.4.4. Alerjik Rinit Tanısı

Alerjik rinit açısından rinit, nazal konjesyon, rinore, hapşırık ve kaşıntı (semptomlarından en az ikisinin günlerin çoğunda ve bir saatten fazla sürmesi klinik açıdan anlamlı) öyküsü sorgulanarak alerjik rinit tanısı konuldu (213).

3.5. Uykunun Değerlendirilmesi

Türkçe çevirisi ve uyarlaması Boran ve ark tarafından yapılan Genişletilmiş Kısa Bebek Uyku Anketi (Expanded Brief Infant Sleep Questionnaire-BISQ) uykunun değerlendirilmesi için kullanılabilen bir ankettir (50). BISQ, 6-30 ay arası çocuklarda infant uykusuyla ilgili klinik çalışmalarda anlamlı bulunan verileri içerecek şekilde literatür bilgileri esas alınarak geliştirilmiştir. Anket değişkenleri 1) gece uyku süresi (akşam 7:00- sabah 7:00 arası); 2) gündüz uyku süresi (sabah 7:00- akşam 7:00 arası; 3) gece uyanıklıklarının sayısı, 4) gece saatlerinde uyanıklık süresi (akşam 22:00- sabah 6:00 arası); 5) gece uykuya dalma saati; 6) gece uykuya dalması için geçen süre; 7) uykuya dalma yöntemi; 8) uyku yeri; 9) vücut pozisyonunu; 10) Çocuğun yaşı; 11) Çocuğun cinsiyeti; 12) doğum sırası; 13) anketi cevaplayan kişi şeklindedir. Anketin tamamlanması 5-10 dakika sürer (33). Anketler yüz yüze uygulandı ve anneler tarafından cevaplandırıldı

Bebekte uyku sorunu değerlendirilirken BISQ'te yer alan ebeveyn beyanı ile ilgili soru kullanıldı. Buna göre çocuklarının uykusunu hiç sorun olarak görmeyen

çocuklar uyku sorunu olmayan grup, küçük bir sorun olarak görenler ve büyük bir sorun olarak görenler ise uyku sorunu olan grup olarak tanımlandı.

Amerikan Ulusal Uyku Vakfı'nın 2015 yılında yayınladığı son uzlaşi raporunda yaş gruplarına göre ideal toplam uyku süreleri belirlenmiştir. Buna göre 4-11 aylar arası 12-15 saat toplam uyku süresi, 1-2 yaş dönemi 11-14 saat toplam uyku süresi, 3-5 yaş dönemi ise 10-13 saat toplam uyku süresi önerilmektedir (217). Çalışmada buna göre toplam uyku süresinin ilk 1 yaşta <12 saat, 1-2 yaşta <11 saat ve tam 3 yaşta <10 saat olması kısa uyku süresi olarak tanımlanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafikler ile görsel olarak ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler, ortalama ve standart sapma, ve frekanslar olarak ifade edildi.

Frekans ifade eden kategorik veriler, % (n sayısı) şeklinde ifade edilmiş olup kıyaslanmasında Ki-Kare testi veya Fisher testi kullanıldı. Bunlar alerji sıklığı, uyku sorunu sıklığı, uyku kalitesi, oda paylaşımı, yatak paylaşımı, uykuya dalma gücüğü, uyku rutini düzeni ve gece uykuya dalma/uykuyu devam ettirme yöntemleri olarak belirlendi.

Gruplar arası sürekli veriler ortalama standart sapma ve/veya ortanca (çeyreklerarası aralık) şeklinde ifade edildi. Verilerin kıyaslanmasında ANOVA varyans analizi kullanıldı. Post hoc analizler Tukey testi ile incelendi. Analizi yapılan uyku parametreleri,

1. Gece uyku süresi
2. Gündüz uyku süresi
3. Total uyku süresi
4. Gece uyanma sayısı ve süresi

5. Kesintisiz en uzun gece uyku süresi

6. Gündüz kestirme sayısı ve süresi

Sürekli veriler değerlendirilirken yaş değişkeni bakımından düzeltme yapılarak ANCOVA analizi kullanıldı. Post hoc analizler Bonferroni testi ile incelendi. Düzeltilmiş sürekli veriler, ortalama $\pm$ standart hata olarak belirtildi.

İstatistiksel olarak anlamlı fark $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya katılan çocukların demografik özellikleri tablo 3'te, yaş dağılımı tablo 4'te gösterildi.

Katılımcılar sosyodemografik özellikleri bakımından incelendiğinde, cinsiyet, doğum şekli ve ebeveyn yaşı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p=0.91$, $p=0.055$, $p=0.446$). Kardeş sayısı, ebeveyn eğitim düzeyi ve ebeveyn çalışma durumu olarak gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$). Uyku sorunu olan grupta, alerjisi olan gruba göre ($p=0.003$) ve sağlıklı kontrole göre ($p<0.001$) çocukların daha yüksek sıklıkla tek çocuk olduğu (%59) izlendi. Ebeveyn eğitim düzeyi, uyku sorunu olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksekti ($p<0.001$). Benzer şekilde, ebeveynlerin çalışma sıklığı uyku sorunu olan grupta alerjisi olan gruba göre ($p<0.001$) ve sağlıklı gruba göre ($p=0.004$) ve daha yüksek izlendi (%54).

Tablo 3. Katılımcıların Demografik Özellikleri

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n:100	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n:100	Sağlıklı Çocuklar n:100	Tüm Gruplar n: 300	<i>p</i>
Cinsiyet, n (%)					<i>0.91</i>
Kız	44 (44)	43 (43)	46 (46)	133 (44.3)	
Erkek	56 (56)	57 (57)	54 (54)	167 (55.7)	
Kardeş Sayısı, n (%)					<i>0.008</i>
Tek Çocuk	59 (59)	39 (39)	41 (41)	139 (46.3)	
≥2 Çocuk	41 (41)	61 (61)	59 (59)	161 (53.7)	
Doğum Şekli, n (%)					<i>0.055</i>
NSD	39 (39)	48 (48)	56 (56)	143 (47.7)	
C/S	61 (61)	52 (52)	44 (44)	157 (52.3)	
Ebeveyn Yaşı, n (%)					<i>0.446</i>
≤21	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (0.7)	

21-24	9 (9)	9 (9)	9 (9)	27 (9.0)
25-29	36 (36)	27 (27)	37 (37)	100 (33.3)
30-34	33 (33)	40 (40)	33 (33)	106 (35.4)
35-39	21 (21)	17 (17)	17 (17)	55 (18.3)
40-44	1 (1)	5 (5)	3 (3)	9 (3.0)
45-49	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0.3)
Ebeveyn Eğitim Düzeyi, n (%)				<0.001
Lise Mezunu ve Altı	31 (31)	57 (57)	57 (57)	145 (48.3)
Üniversite Mezunu ve Üstü	69 (69)	43 (43)	43 (43)	155 (51.7)
Ebeveyn Çalışma Durumu, n (%)				0.001
Çalışan veya Doğum İzni	54 (54)	34 (34)	29 (29)	117 (39)
Çalışmayan/Evde Ebeveyn	46 (46)	66 (66)	71 (71)	183 (61)

Katılımcıların yaş ortalaması uyku sorunu olan grupta ortalama 14.58±7.95 ay, alerji sorunu olan grupta 18.76±9.96 ay ve sağlıklı kontrol grubunda 17.39±9.6 ay saptanmıştır (p=0.001). Bununla birlikte, yaş alt gruplarına göre dağılımı tablo 4'te incelendiğinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (p:0.089).

Tablo 4. Katılımcıların Yaş Dağılımı

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)
6-8 aylık	31 (31)	16 (16)	17 (17)	64 (21.3)
9-11 aylık	18 (18)	14 (14)	13 (13)	45 (15.0)
12-17 aylık	19 (19)	22 (22)	19 (19)	60 (20.0)
18-23 aylık	15 (15)	17 (17)	18 (18)	50 (16.7)
24-36 aylık	17 (17)	31 (31)	33 (33)	81 (27.0)
Toplam	100	100	100	300

4.2. Alerjik Hastalıklar

Uyku sorunu olan hasta grubunda alerjik semptomların sıklığı %28, doktor tanımlı alerjik hastalık sıklığı %25 (n:25) idi. Tüm hastaların alerjik şikayetleri değerlendirme esnasında kontrol altındaydı. Hem uyku sorunu olan hem de alerji tanımlı hasta grubunda en sık görülen alerji besin alerjisi idi. Gruplar arası alerjik hastalık dağılımı bakımından anlamlı farklılık izlenmedi. Uyku sorunu olan grupta tüm çocukların

%15’inde besin alerjisi, %12’sinde atopik dermatit, %6’sında alerjik rinit, %4’ünde astım/tekrarlayan hışıltı tanısı saptandı. Uyku sorunu olan grupta en sık görülen semptomlar %12 egzema, %11 burun tıkanıklığı, %10 mukuslu dışkılama ve %8 hırıltı şeklindedir. Uyku sorunu olan grup ile alerji tanılı hasta grubunun alerjik hastalık çeşitliliği tablo 5’te gösterildi.

Tablo 5. Uyku Sorunu Olan Çocuk Grubunda ve Alerjik Hastalığı Olan Çocuk Grubunda Alerjik Hastalık Çeşitliliği

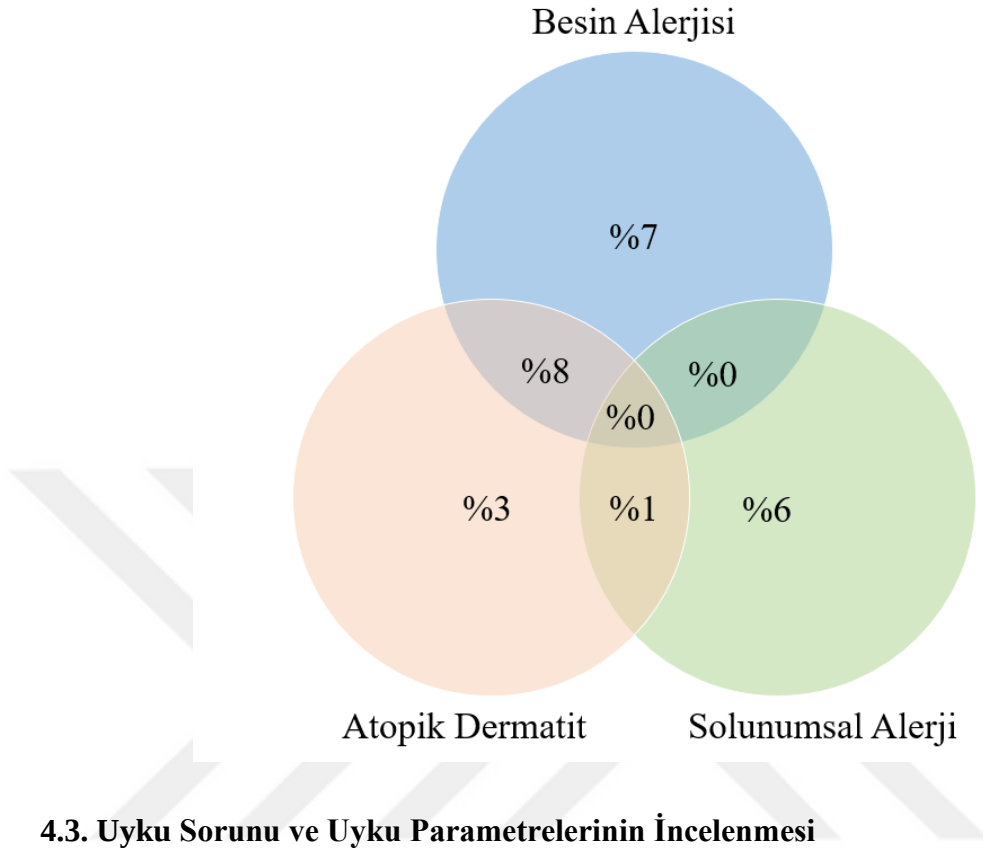
	Uyku Sorunu Olan Grupta Alerjik Hastalıklar n: 25	Alerji Sorunu Olan Grupta Alerjik Hastalıklar n: 100	<i>P</i>
Besin Alerjisi	15/25 (60%)	67/100 (%67)	0.510
Atopik Dermatit	12/25 (48%)	44/100 (%44)	0.719
Tekrarlayan Hışıltı/Astım	4/25 (16%)	22/100 (%22)	0.525
Alerjik Rinit	6/25 (24%)	17/100 (%17)	0.214
Bir hastanın birden fazla alerjik hastalığı olabildiğinden toplam %100 etmemektedir			

Uyku sorunu olan grupta besin alerjisi ve/veya atopik dermatit tanısı olan hastalar olmayanlar ile uyku parametreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Alerji alt tiplerine göre bakıldığında uyku sorunu sıklığı besin alerjisi tanısı olan hastalarda %43.3, tekrarlayan hışıltı/astım tanısı olanlarda %54.5, alerjik rinit tanısı olanlarda %88.2 ve atopik dermatit tanısı olanlarda %50 sıklıkta izlenmiştir.

Uyku sorunu olan grupta alerji tanısı olanlar ve olmayanlar arasında uyku parametreleri açısından (gece sık uyanma, gece uyanıklık süresi, uyku rutini sıklığı, uykuya dalma zorluğu, gece toplam uyku süresi, toplam uyku süresi vb.) farklılık izlenmemiştir.

Şekil 2. Uyku Sorunu Olan Grupta Alerjik Hastalık Dağılımı



4.3. Uyku Sorunu ve Uyku Parametrelerinin İncelenmesi

Uyku sorunu varlığı ebeveyn beyanına göre küçük bir sorun veya ciddi bir sorun ise uyku sorunu var, hiç sorun değil ise uyku sorunu yok şeklinde kategorize edildi ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Alerji sorunu olan çocuk grubunda uyku sorunu (48%) sağlıklı çocuk grubuna (%35) göre daha sık görülmekle birlikte anlamlı farklılık izlenmedi. ($p = 0.062$).

Katılımcılarda yaşı uyku sorunu üzerine etkisi incelendiğinde yaş arttıkça uyku sorunu görülme riskinin azaldığı gözlemlenmiştir. (%95 CI: 0.93-0.98, $p: 0.001$).

Katılımcıların uykuya ilişkin parametreleri tablo 6'da gösterilmiştir.

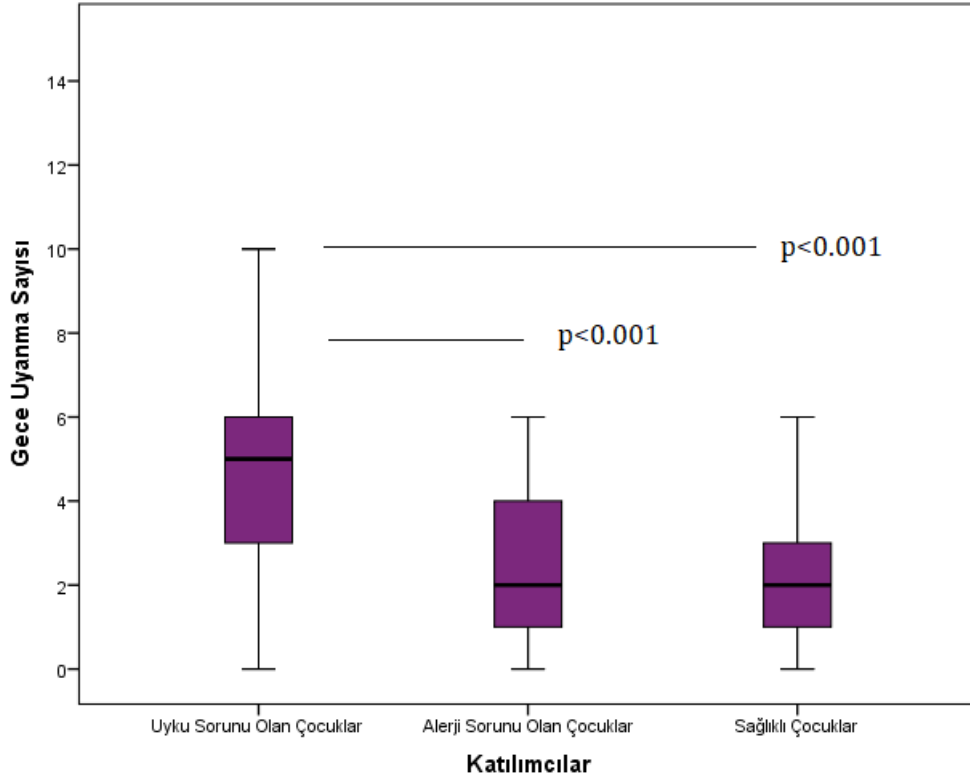
Tablo 6. Katılımcıların Uyku İle İlişkili Parametreleri

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar Ortalama $\pm$ SS	Alerji Sorunu Olan Çocuklar Ortalama $\pm$ SS	Sağlıklı Çocuklar Ortalama $\pm$ SS	Toplam Ortalama $\pm$ SS	<i>p</i>
Gece Uyanma Sayısı	4.97 $\pm$ 3.04	2.67 $\pm$ 1.79	2.09 $\pm$ 1.83	3.24 $\pm$ 2.60	<0.001
Gece Uyanıklık Süresi	64.45 $\pm$ 54.98	46.50 $\pm$ 41.26	29.85 $\pm$ 31.10	46.93 $\pm$ 45.66	<0.001
Gece Kesintisiz En Uzun Uyku Süresi	203.80 $\pm$ 126.66	326.42 $\pm$ 172.35	332.8 $\pm$ 191.99	287.67 $\pm$ 175.75	<0.001
Gece Toplam Uyku Süresi	522.80 $\pm$ 75.94	542.45 $\pm$ 89.49	570.5 $\pm$ 93.87	544.25 $\pm$ 88.68	0.001
Kestirme Sayısı	1.97 $\pm$ 1.08	1.7 $\pm$ 1.09	1.69 $\pm$ 1.30	1.79 $\pm$ 1.17	0.159
Kestirme Süresi	145.7 $\pm$ 63.30	136 $\pm$ 75.44	122.75 $\pm$ 83.11	134.82 $\pm$ 74.75	0.093
Toplam Uyku Süresi	668.5 $\pm$ 100.62	678.45 $\pm$ 107.83	693.25 $\pm$ 118.46	680.06 $\pm$ 109.33	0.274

Ortalama gece uyanma sayısı, en yüksek uyku sorunu olan grupta olup [5, (3-6)], alerji sorunu olan gruba [2, (1-4)] ($p<0.001$) ve sağlıklı gruba [2, (1-3)] kıyasla daha yüksekti ($p<0.001$) (Şekil 3). Alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.176$). Ortalama gece uyanma sayısı yaşa göre düzeltilindiğinde gruplar arasında anlamlı fark olup [$F(2,296)=36.366$, $p<0.001$], post hoc analizlerde uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yaşa göre düzeltilmiş gece uyanma sayısı ortalamaları sırasıyla en büyük uyku sorunu olan grupta (4.8 ± 0.2) ardından sırasıyla alerji sorunu olan grup (2.8 ± 0.2) ve sağlıklı grupta izlendi (2.2 ± 0.2).

Gece üç defadan fazla uyanma gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 7). Gece üç defadan fazla uyanma uyku sorunu olan grupta %71 oranı ile en yüksek saptandı. Uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup ve sağlıklı grup arasında ($p<0.001$), alerji sorunu olan grup (%29) ile sağlıklı grup arasında (%13) ($p=0.005$) anlamlı fark saptandı. Alerji sorunu olan grupta gece 3'ün üzerinde uyanma riski sağlıklı gruba göre daha yüksektir (OR: 2.73, %95 CI: 1.32-5.64).

Şekil 3. Gece Uyanma Sayısı



Gece uyanıklık süresi gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (tablo 6). Gece uyanıklık süresi ortalaması, uyku sorunu olan grupta en uzun [47.5, (30.0-90.0)] olup, alerji sorunu olan gruptan [30.0, (15.0-60.0)] ($p=0.011$) ve sağlıklı gruptan [20.0, (10.0-43.7)] ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 4). Bunun yanında, alerji sorunu olan çocukların da gece uyanıklık süreleri sağlıklı gruba göre daha uzundu ($p=0.020$). Gece uyanma süresi yaşa göre düzeltildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark saptandı [$F(2,296)=13.496$, $p<0.001$]. Post hoc analizde uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup ($p=0.036$) ve sağlıklı grup arasında ($p<0.001$), alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında ($p=0.021$) anlamlı fark saptandı. Yaşa göre düzeltilmiş gece uyanıklık süresi ortalamaları sırasıyla uyku sorunu olan grupta 62.97 ± 4.40 dakika, alerji sorunu olan grupta 47.22 ± 4.35 dakika ve sağlıklı grupta 30.60 ± 4.35 dakikadır.

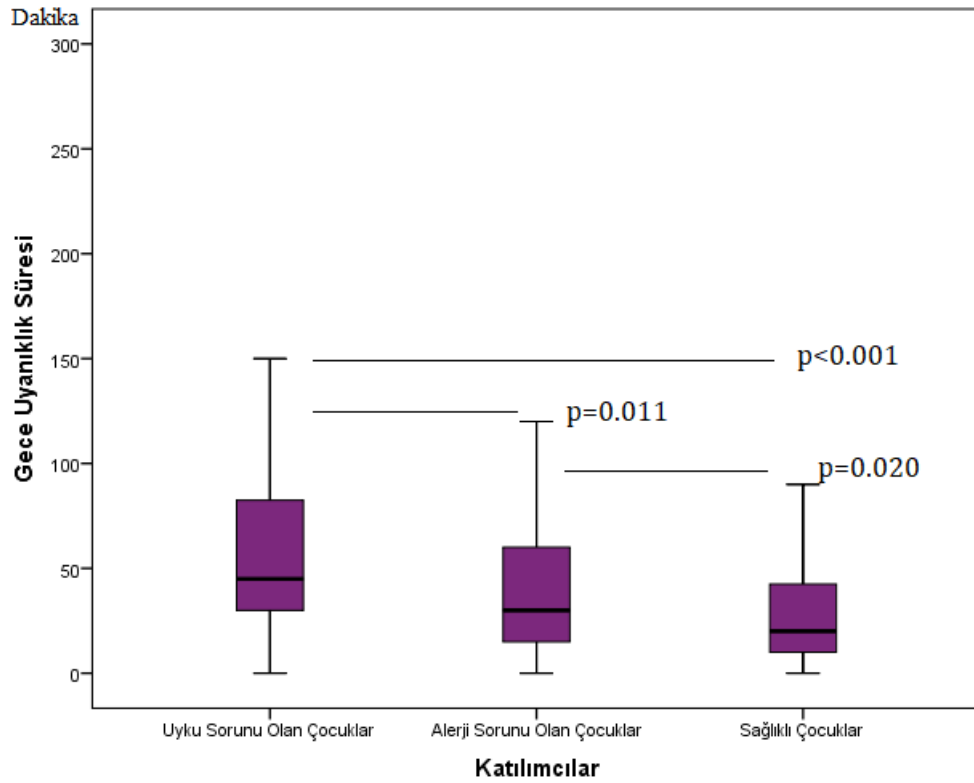
Gece 1 saati geçen uyanıklık süresinin gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.010$) (Tablo 7). Gece 1 saati geçen uyanıklık %28 oranı ile en fazla uyku sorunu olan grupta, ardından %23 oranı ile alerji sorunu olan gruptadır.

Sağlıklı grup ile uyku sorunu olan grup ($p=0.002$) ve alerji sorunu olan grup arasında ($p=0.024$) anlamlı fark saptandı. Uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.417$). Alerji sorunu olan grupta gece uyanıklık süresinin 1 saatin üzerinde olması sağlıklı gruba göre daha yüksektir. Alerji sorunu olan grupta gece 1 saatten fazla uyanık olma riski sağlıklı gruba göre daha yüksektir (OR: 2.41, %95CI: 1.10-5.27).

Tablo 7. Katılımcıların Uyku Özellikleri

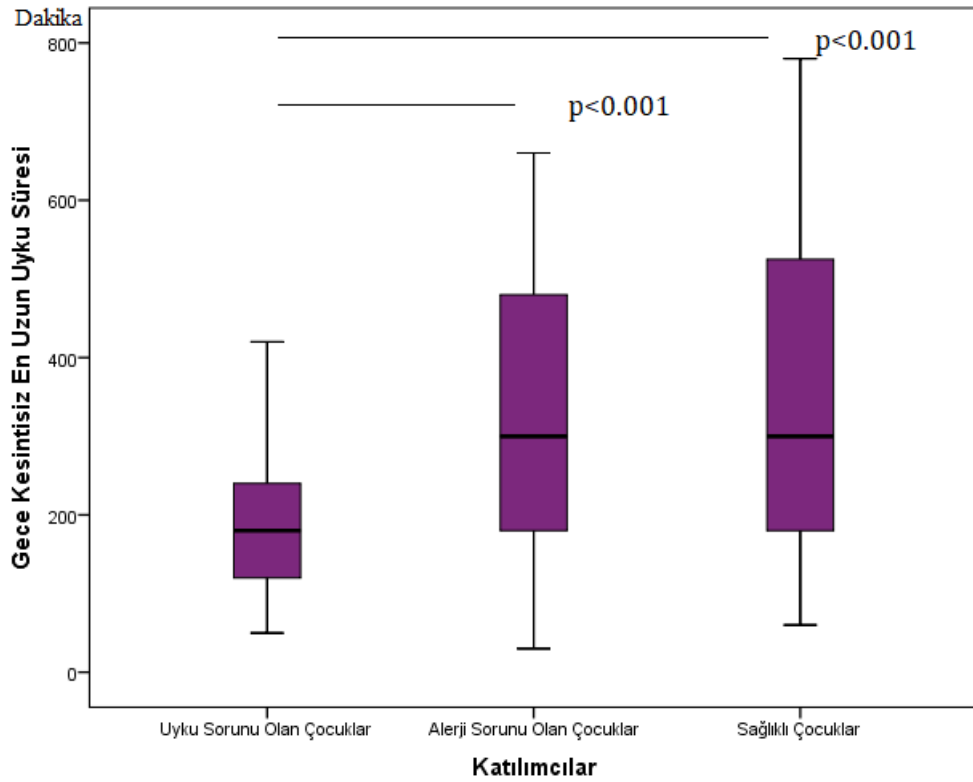
	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	p
Gece Uyanma Sayısı					<0.001
≤3	29 (29)	71 (71)	87 (87)	187 (62.3)	
>3	71 (71)	29 (29)	13 (13)	113 (37.7)	
Gece Uyanıklık Süresi					0.010
≤60 dakika	72(72)	77 (77)	89 (89)	238 (79.3)	
>60 dakika	28 (28)	23 (23)	11 (11)	62 (20.7)	

Şekil 4. Gece Uyanıklık Süresi



Gece en uzun kesintisiz uyku süresi bakımından gruplar arası anlamlı fark olup ($p<0.001$), en uzun ortalama, sağlıklı grupta [300.0, (180.0-532.5)] saptandı (Tablo 6). Uyku sorunu olan grubun [180.0, (120.0-240.0)] ortalama gece en uzun kesintisiz uyku süresi, alerji sorunu olan gruba [300.0, (180-480.0)] ($p<0.001$) ve sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$) (şekil 5). Alerji sorunu olan grup ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.96$). Gece en uzun kesintisiz uyku süresi ortalamaları yaşa göre düzeltiltiğinde, gruplar arasında anlamlı fark izlendi [$F(2,296)=12.915$, $p<0.001$]. Post hoc testler yapıldığında uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yaşa göre düzeltilmiş gece en uzun kesintisiz uyku süresi ortalamaları sırasıyla sağlıklı grupta 323.2 ± 15.4 dakika, alerji sorunu olan grupta 317.2 ± 15.4 dakika ve uyku sorunu olan grupta 222.5 ± 15.6 dakika idi.

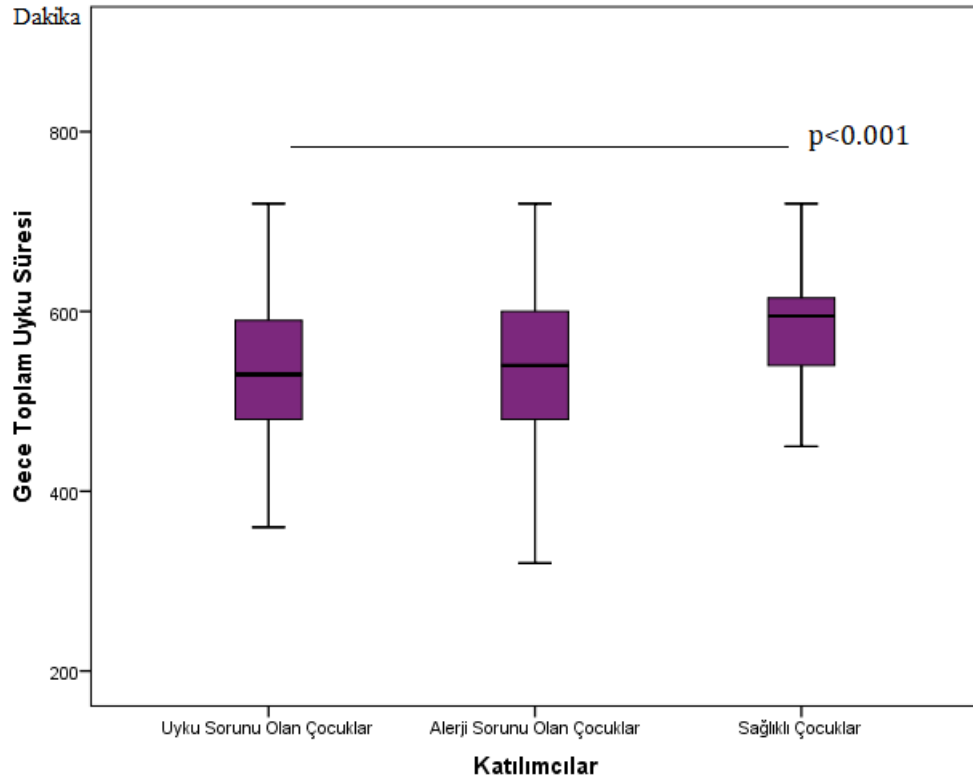
Şekil 5. Gece En Uzun Kesintisiz Uyku Süresi



Gece toplam uyku süresi gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$) (tablo 6). Gece toplam uyku süresi ortalaması sağlıklı grupta 570.5 ± 93.9 , 595.0, (540.0-622.5)] en uzun olup, uyku sorunu olan gruba 522.8 ± 75.9 , 530.0

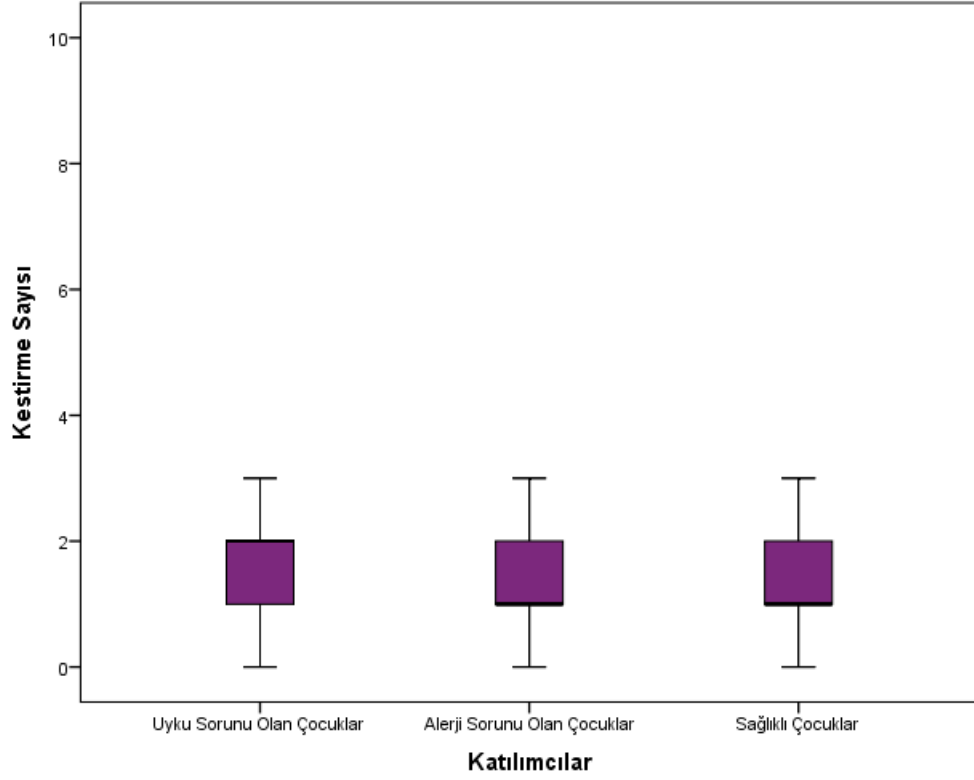
(480.0-595.0)] göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Alerji sorunu olan grup [542.4 ± 89.5 , 540.0 (480.0-600.0)] ile uyku sorunu olan grup ($p=0.247$) ve sağlıklı grup arasında ($p=0.059$) anlamlı fark saptanmadı (Şekil 6). Gece toplam uyku süresi, yaşa göre düzeltiltiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı [$F(2,296)=6.723$, $p=0.001$]. Post hoc testler yapıldığında uyku sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Yaşa göre düzeltilmiş gece toplam uyku süresi ortalamaları sırasıyla sağlıklı grupta 569.6 ± 8.7 dakika, alerji sorunu olan grupta 541.6 ± 8.7 dakika ve uyku sorunu olan grupta 524.5 ± 8.8 dakikadır.

Şekil 6. Gece Toplam Uyku Süresi



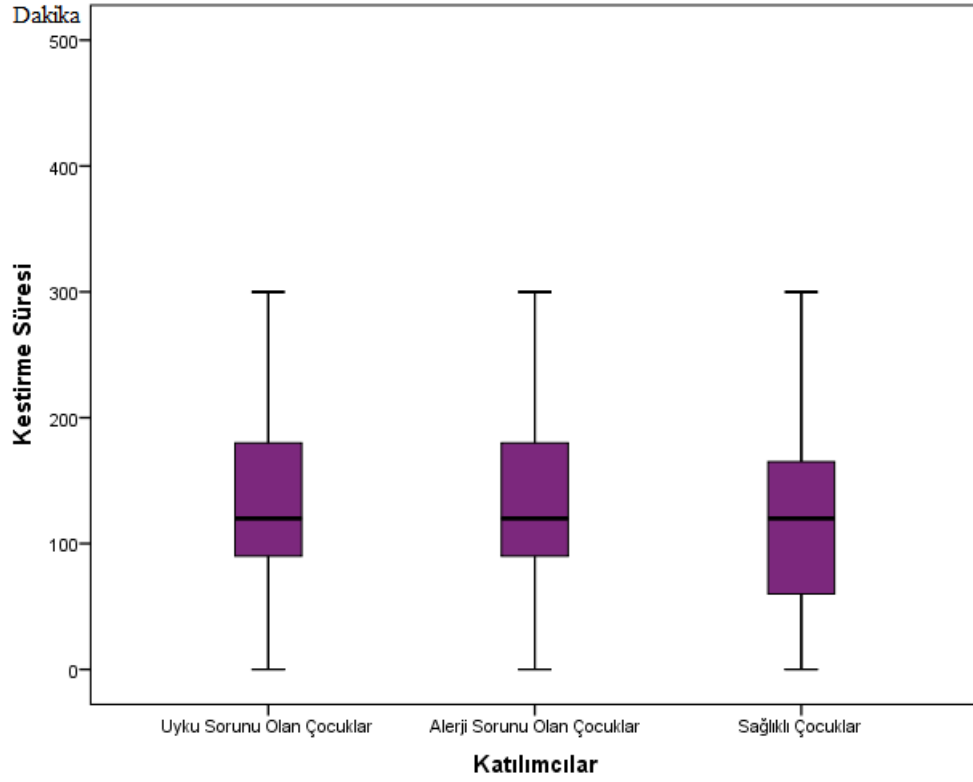
Kestirme sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.159$) (Şekil 7). Kestirme sayısı ortalaması uyku sorunu olan grupta [2, (1-2)] en yüksek saptandı. Kestirme sayısında yaşın ortalamaya etkisini incelemek amacıyla tek yönlü ANCOVA testi yapıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı [$F(2,296)=0.092$, $p=0.912$]. Yaşa göre düzeltilmiş kestirme sayısı ortalamaları sırasıyla alerji sorunu olan grupta ve sağlıklı grupta 1.8 ± 0.9 , uyku sorunu olan grupta 1.7 ± 0.9 'tür.

Şekil 7. Kestirme Sayısı



Kestirme süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.093$) (Şekil 8). Kestirme süresinde yaşı ortalamaya etkisini incelemek amacıyla tek yönlü ANCOVA testi yapıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı [$F(2,296)=0.969$, $p=0.381$]. Yaşa göre düzeltilmiş kestirme süresi ortalamaları sırasıyla en uzun alerji sorunu olan grupta 140.7 ± 6.7 dakika, ardından sırasıyla uyku sorunu olan grupta 136.0 ± 6.8 dakika ve sağlıklı grupta 127.7 ± 6.7 dakikadır.

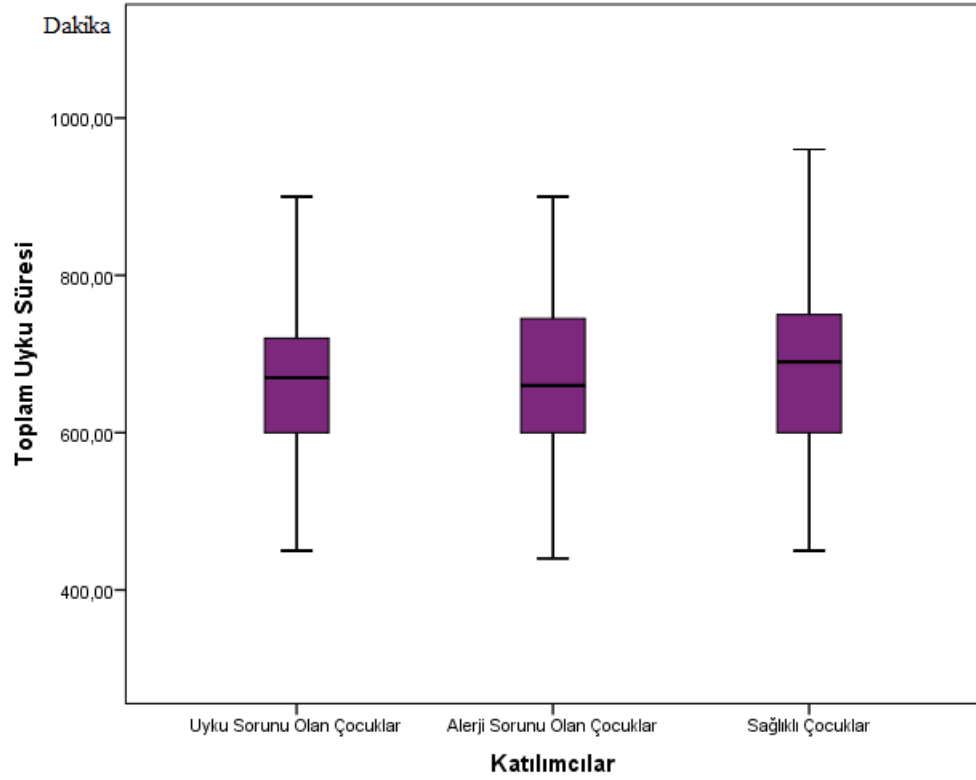
Şekil 8. Kestirme Süresi



Toplam uyku süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.274$) (Şekil 9). Toplam uyku süresi ortalaması sağlıklı grupta [690, (600-750)] en uzun saptandı. Toplam uyku süresinde yaşın ortalamaya etkisini incelemek amacıyla tek yönlü ANCOVA testi yapıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı [$F(2,296)=2.938$, $p=0.055$]. Yaşa göre düzeltilmiş toplam uyku süresi ortalamaları sırasıyla sağlıklı grupta 697.3 ± 10.6 dakika, alerji sorunu olan grupta 682.4 ± 10.6 dakika ve uyku sorunu olan grupta 660.5 ± 10.8 dakikadır.

Amerikan Ulusal Uyku Vakfı'nın belirlediği yaşa uygun uyku süresi önerilerine göre gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.043$). Amerikan Ulusal Uyku Vakfı kriterine göre yetersiz uyku uyuma sıklığı en yüksek %51 oranı ile uyku sorunu olan grupta gözlemlendi. Uyku sorunu olan grup ile sağlıklı grup (%34) arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.015$). Alerji sorunu olan grup (%39) ile uyku sorunu olan grup ($p=0.088$) ve sağlıklı grup arasında ($p=0.463$) anlamlı fark saptanmadı.

Şekil 9. Toplam Uyku Süresi



4.4. Katılımcıların Uyku Çevresi ve Alışkanlıkları İle İlgili Özellikler

Çalışmaya katılan hastaların uyku çevresi özellikleri tablo 8’de gösterildi. Buna göre tüm gruplarda bebeklerin en sık ebeveynlerinin odasında uyduğu, ikinci sıklıkla kendi odalarında uyudukları izlendi. Ebeveyn ile yatak paylaşım sıklığı bakımından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.042$), uyku sorunu olan çocukların, sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık ebeveynleriyle yatak paylaştığı görüldü ($p=0.012$). Alerjisi olan grupta ise ebeveynle yatak paylaşım sıklığı, uyku sorunu olan gruba ve sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak farklı değildi ($p=0.313$, $p=0.123$).

Tablo 8. Katılımcıların Uyku Çevresi Özellikleri

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	<i>p</i>
Uyuduğu Oda					0.593
Kendi Odası	29 (29)	33 (33)	34 (34)	96 (32)	
Ebeveyn Odası	66 (66)	60 (60)	62 (62)	188 (62.7)	
Kardeş/Başkasının Odası	4 (4)	3 (3)	1 (1)	8 (2.7)	

Evin Başka Odası	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (1.3)	
Diğer	0 (0)	3 (3)	1 (1)	4 (1.3)	
Uyku Yeri					0.612
Beşik	40 (40)	39 (39)	47 (47)	126 (42)	
Kendi Yatağı	31 (31)	36 (36)	35 (35)	102 (34)	
Ebeveyn Yatağı	26 (26)	20 (20)	12 (12)	58 (19.3)	
Sepet	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (0.7)	
Salıncak	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (1.3)	
Diğer	2 (2)	3 (3)	3 (3)	8 (2.7)	
Oda Paylaşımı					0.644
Tek Başına/Kardeşiyle	34 (34)	40 (40)	39 (39)	113 (37.7)	
Ebeveyn İle	66 (66)	60 (60)	61 (61)	187 (62.3)	
Ebeveynle Yatak Paylaşımı					0.042
Var	26 (26)	20 (20)	12 (12)	58 (19.3)	
Yok	74 (74)	80 (80)	88 (88)	242 (80.7)	

Çocukların, uyku rutini ile ilgili alışkanlıkları tablo 9’da gösterildi. Uyku öncesinde en sık gözlenen alışkanlıklar, oynama, beslenme, sallanma, banyo, kitap okuma, sarılma gibi davranışlar olup, tüm gruplarda hemen hemen benzerdi. Uyku rutini düzeni için haftada 5 gün ve fazla uygulama ile haftada 5 günden az uygulayabilmede gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Uyku sorunu olan grubun, alerji sorunu olan gruba ($p<0.001$) ve sağlıklı gruba ($p=0.001$) göre daha az sıklıkla düzenli yatma zamanı rutininin olduğu gözlemlendi.

Tablo 9. Katılımcıların Uyku Rutini Özellikleri

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	<i>p</i>
Uyku Öncesi Rutinler					
Banyo	34 (34)	25 (25)	29 (29)	88 (29.3)	0.375
Masaj	17 (17)	10 (10)	11 (11)	38 (12.7)	0.274
Kitap Okuma	23 (23)	19 (19)	21 (21)	63 (21)	0.768
Sallanma	37 (37)	31 (31)	31 (31)	99 (33)	0.581
TV	18 (18)	17 (17)	17 (17)	52 (17.3)	0.977
Akşam Yemeği	8 (8)	18 (18)	16 (16)	42 (14)	0.098
Biberon/Emzirme	30 (30)	39 (39)	36 (36)	105 (35)	0.397
Koşma	6 (6)	29 (29)	23 (23)	58 (19.3)	<0.001

Diş Fırçalama	13 (13)	9 (9)	19 (19)	39 (13.7)	0.117
Oynama	41 (41)	49 (49)	48 (48)	138 (46)	0.465
Sarılma	22 (22)	21 (21)	28 (28)	71 (23.7)	0.452
Dua	4 (4)	4 (4)	3 (3)	11 (3.7)	0.910
Şarkı	8 (8)	9 (9)	10 (10)	27 (9)	0.885
Müzik Dinleme	13 (13)	14 (14)	5 (5)	32 (10.7)	0.038
Uykuya Dalma Şekli					
Biberon	23 (23)	14 (14)	10 (10)	47 (15.7)	0.035
Emzirme	29 (29)	36 (36)	35 (35)	100 (33.3)	0.525
Sallanma	55 (55)	56 (56)	47 (47)	158 (52.7)	0.446
Kucakta	9 (9)	19 (19)	18 (18)	46 (15.3)	0.049
TV	5 (5)	3 (3)	4 (4)	12 (4)	0.771
Salıncak	2 (2)	5 (5)	2 (2)	9 (3)	0.188
Tek Başına	0 (0)	9 (9)	6 (6)	15 (5)	0.012
Beşikte/Yatakta					
Tek Başına Ebeveyn	1 (1)	2 (2)	2 (2)	5 (1.7)	0.816
Yatağında					
Ebeveynle Birlikte	19 (19)	14 (14)	26 (26)	59 (19.7)	0.100
Beşikte/Yatakta					
Ebeveynle Birlikte	14 (14)	15 (15)	12 (12)	41 (13.7)	0.821
Ebeveyn Yatağında					
Evin Başka Odasında	2 (2)	4 (4)	3 (3)	9 (3)	0.709
Uyku Rutini Düzeni					<0.001
Haftada ≥ 5 gün	39 (39)	65 (65)	62 (62)	166 (55.7)	
Haftada < 5 gün	61 (61)	35 (35)	38 (38)	134 (44.7)	

Katılımcıların yatma zamanına ilişkin yatma zorluğu özellikleri tablo 10'da gösterildi. Yatma zamanı zorluğu, “yatma zamanı kolay (çok kolay, bir derece kolay, ne kolay ne zor)” ve “yatma zamanı zor (bir derece zor, çok zor)” şeklinde değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) ve en yüksek sıklıkla uyku sorunu olan grupta (%62) yatma zamanı zorluğu izlendi. Uyku sorunu olan grupta, yatma zamanı zorluğu alerjisi olan gruba (%29) ($p<0.001$) ve sağlıklı gruba (%16) göre daha sıklıkla ($p<0.001$). Bunun yanında alerji sorunu olan grupta da sağlıklı çocuklara göre yatma zamanı zorluğu daha yüksekti ($p=0.003$).

Benzer şekilde uykuya dalma süresi de, uyku sorunu olan grupta %64 sıklıkla 30 dakika üzerinde saptanıp hem alerji sorunu olan gruba ($p<0.001$) hem de sağlıklı

gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Alerji sorunu olan grup (%37) ile sağlıklı grup (%25) arasında ise 30 dakika üzerinde uykuya dalma sıklığı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.067$).

Uykuya dalmada zorlanma sıklığı haftada 5 gün ve fazla ile haftada 5 günden az şeklinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Haftada 5 gün ve daha fazla uykuya dalmada zorlanma yaşama sıklığı da uyku sorunu olan grupta en sık olup (%89), hem alerji sorunu olan gruba (%21) ($p<0.001$) ve hem de sağlıklı gruba (%9) göre daha siktir ($p<0.001$). Bunun yanında alerji sorunu olan gruptaki çocuklarda da sağlıklı gruba göre daha yüksek sıklıkta uykuya dalma zorluğu gözlemlendi ($p=0.017$).

Tablo 10. Katılımcıların Yatma Zamanı Zorluğu Özellikleri

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	<i>p</i>
Yatma Zamanı Ne Kadar Zor?					<0.001
Çok Kolay	8 (8)	27 (27)	28 (28)	63 (21)	
Bir Derece Kolay	9 (9)	12 (12)	34 (34)	55 (18.3)	
Ne Kolay Ne Zor	21 (21)	32 (32)	22 (22)	75 (25)	
Bir Derece Zor	29 (29)	18 (18)	11 (11)	58 (19.3)	
Çok Zor	33 (33)	11 (11)	5 (5)	49 (16.3)	
Uykuya Dalma Süresi					<0.001
≤30 dakika	36 (36)	63 (63)	75 (75)	174 (58)	
>30 dakika	64 (64)	37 (37)	25 (25)	126 (42)	
Uykuya Dalmada Zorlanma Sıklığı					<0.001
Haftada ≥5 gün	89 (89)	21 (21)	9 (9)	119 (39.7)	
Haftada <5 gün	11 (11)	79 (79)	91 (91)	181 (60.3)	

Katılımcıların gece uyanıklık sıklıkları ve gece uyanıklıklarında müdahale biçimleri tablo 11’de gösterildi. Gece uyanma sıklığı haftada 5 gün ve fazla ile haftada 5 günden az şeklinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Uyku sorunu olan grupta %72 oranla en sık, ardından alerji sorunu olan grupta %58 oranda haftada 5 gün ve daha fazla uyanma sıklığı gözlemlendi. Uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu

olan grup ($p=0.038$) ve sağlıklı grup arasında ($p<0.001$), alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında ($p=0.007$) arasında anlamlı fark saptandı.

Gece uyanmalarına müdahale biçimleri değerlendirildiğinde sallama, emzirme, biberon içirme ve ebeveyn yatağına almada gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.044$, $p<0.001$). Sallama en sık uyku sorunu olan grupta %52 oranda, emzirme en sık sağlıklı grupta %48 oranda, ardından alerji sorunu olan grupta %42 oranda, biberon içirme en sık uyku sorunu olan grupta %26 oranda, ardından alerjisi olan grupta %25 oranda, ebeveyn yatağına alma en sık uyku sorunu olan grupta %23 oranda saptandı. Sallama için uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup ($p=0.003$) ve sağlıklı grup arasında ($p<0.001$), alerji sorunu olan grup ile de sağlıklı grup arasında ($p=0.001$) anlamlı fark saptandı. Uyku sorunu olan çocukların gece uyanıklıklarında, alerji sorunu olan gruba ($p=0.017$) ve sağlıklı gruba göre ($p=0.001$) daha az sıklıkla emzirilerek yeniden uyutulduğu izlendi. Alerjisi olan grup ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.477$). Gece uyanıklıklarında biberonla besleme ise sağlıklı grupta, uyku sorunu olan gruba ($p=0.02$) ve alerji sorunu olan gruba ($p=0.031$) göre daha az sıklıkla gözlemlendi. Uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.871$). Ebeveyn yatağına almada en yüksek oranda uyku sorunu olan grupta izlenmiş olup alerji sorunu olan gruba ($p=0.003$) ve sağlıklı gruba ($p<0.001$) göre daha yüksekti. Alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.121$).

Tablo 11. Katılımcıların Gece Uyanıklıkları ve Müdahale Biçimleri

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	<i>p</i>
Gece Uyanma Sıklığı					<0.001
Haftada ≥ 5 gün	72 (72)	58 (58)	39 (39)	169 (56.3)	
Haftada <5 gün	28 (28)	42 (42)	61 (61)	131 (43.7)	
Gece Uyandığında Ne Yaparsınız?					
Sallama	52 (52)	31 (31)	12 (12)	95 (31.7)	<0.001
Yatağa Sırtüstü Geri Koyma	2 (2)	7 (7)	4 (4)	13 (4.3)	0.217
Ovalama/Okşama	10 (10)	12 (12)	10 (10)	32 (10.7)	0.869

Biberon	26 (26)	25 (25)	13 (13)	64 (21.3)	0.044
Emzirme	26 (26)	42 (42)	48 (48)	116 (38.7)	0.004
Emzik	14 (14)	14 (14)	6 (6)	34 (11.3)	0.120
Bez Değişimi	8 (8)	9 (9)	4 (4)	21 (7)	0.341
Sözel Rahatlatma	8 (8)	7 (7)	11 (11)	26 (8.7)	0.578
Ebeveyn Yatağın Alma	23 (23)	8 (8)	3 (3)	34 (11.3)	<0.001
Ağlamaya Müsaade Edip	12 (12)	4 (4)	5 (5)	21 (7)	0.054
Sakinleşmesini Bekleme					
Uykuya Dalma İçin Birkaç	11 (11)	12 (12)	8 (8)	31 (10.3)	0.626
Dakika Müsaade					
Oyun Oynama	8 (8)	9 (9)	3 (3)	20 (6.7)	0.190
TV/Video	3 (3)	3 (3)	0 (0)	6 (2)	0.216
Şarkı	5 (5)	6 (6)	2 (2)	13 (4.3)	0.352

Ebeveyn beyanına göre uyku kalitesi tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Ebeveynlerin Beyanına Göre Uyku Kalitesi

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	p
Çocuğun Uyku Kalitesi					<0.001
Çok İyi	0 (0)	23 (23)	27 (27)	50 (16.7)	
İyi	3 (3)	44 (44)	57 (57)	104 (34.7)	
Oldukça İyi	11 (11)	17 (17)	9 (9)	17 (5.6)	
Oldukça Kötü	29 (29)	3 (3)	2 (2)	3 (1)	
Kötü	30 (30)	10 (10)	5 (5)	45 (15)	
Çok Kötü	27 (27)	3 (3)	0 (0)	30 (10)	

Ebeveynlere göre uyku kalitesi “iyi (çok iyi, iyi, oldukça iyi)” ve “kötü (oldukça kötü, kötü, çok kötü)” şeklinde gruplandığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Uyku sorunu olan grupta %86, alerjisi olan grupta %16, sağlıklı çocuklarda %7 sıklıkla uyku kalitesi ebeveynler tarafından kötü olarak belirtildi. Uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup ve sağlıklı grup arasında ($p<0.001$), alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında ($p=0.046$) anlamlı fark saptandı.

Uyku rutini başlangıç saati gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Uyku sorunu olan grup [21:00 (20:00-22:00)] ile alerji sorunu olan

grup [22:00 (21:00-22:52)] ($p<0.001$) ve sağlıklı grup [22:00 (21:00-22:43)] arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.936$).

Yatağa koyma saati gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Uyku sorunu olan grup [21:30 (20:03-22:56)] ile alerji sorunu olan grup [22:00 (21:30-23:00)] ($p=0.004$) ve sağlıklı grup [22:22 (21:30-23:00)] arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.694$).

Horlama gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı ($p=0.027$). Uyku sorunu olan grup (%27) ile alerji sorunu olan grup (%37) ($p=0.172$) ve uyku sorunu olan grup ile sağlıklı grup (%20) arasında ($p=0.243$) anlamlı fark saptanmazken, en yüksek horlama oranına sahip alerji sorunu olan grup (%37), sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha sık horlamaktaydı ($p=0.012$) (OR: 2.34, %95CI: 1.24-4.43).

4.5. Beslenme Özellikleri

Çalışmaya katılan çocukların anne sütüyle beslenme özellikleri ve formül süt kullanım oranları tablo 13'te, anne sütü ile beslenme süreleri ve formül süt başlangıç yaşı özellikleri tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 13. Katılımcıların Anne Sütü İle Beslenme Özellikleri ve Formül Süt Kullanım Oranları

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Alerji Sorunu Olan Çocuklar n (%)	Sağlıklı Çocuklar n (%)	Toplam n (%)	p
İlk 6 Ay Sadece Anne Sütü					0.064
Evet	61 (61)	65 (65)	76 (76)	202 (67.3)	
Hayır	39 (39)	35 (35)	24 (24)	98 (32.7)	
Formül Süt Kullanımı					<0.001
Evet	49 (49)	41 (41)	21 (21)	111 (37)	
Hayır	51 (51)	59 (59)	79 (79)	189 (63)	

Formül süt kullanımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Uyku sorunu olan çocuklar sağlıklı çocuklara göre daha sık formül süt

kullanmaktaydı (%49 vs %21, $p<0.001$, OR: 3.61, %95CI: 1.94-6.72). Alerji sorunu olan çocuklar da sağlıklı çocuklara göre daha sık formül süt kullanmaktaydı (%41 vs %21, $p=0.002$, OR: 2.61, %95CI: 1.40-4.88). Uyku sorunu olan grup ile alerji sorunu olan grup arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.256$).

Tablo 14. Katılımcıların Anne Sütü İle Beslenme Süreleri ve Formül Süt Başlangıç Yaşları

	Uyku Sorunu Olan Çocuklar	Alerji Sorunu Olan Çocuklar	Sağlıklı Çocuklar	Toplam	<i>p</i>
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Sadece Anne Sütü	4.79 $\pm$ 2.06	4.81 $\pm$ 1.98	5.35 $\pm$ 1.60	4.98 $\pm$ 1.90	0.074
Toplam Anne Sütü	11.42 $\pm$ 6.31	11.35 $\pm$ 6.39	14.23 $\pm$ 6.66	12.33 $\pm$ 6.58	0.002*
* uyku-alerji $p:0.992$, uyku-sağlıklı $p:0.007$, alerji-sağlıklı $p:0.005$					

Sadece anne sütü alım süresi incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0.074$). Sadece anne sütü ile beslenme süresi katılımcıların yaşlarına göre düzeltilindiğinde de anlamlı farklılık izlenmedi.

Toplam anne sütü alım süresi bakımından ise, gruplar arası anlamlı fark saptanmış olup ($p=0.002$), sağlıklı kontrol grubundaki çocukların, uyku sorunu olan ve alerjik hastalığı olan gruplardaki çocuklara göre daha uzun süre anne sütü aldıkları izlendi. Katılımcıların yaşının toplam anne sütü alım süresine küçük bir etkisi olup [$F(2,296)=6.841$, $p=0.001$, partial eta squared: 0.044] yaşa göre düzeltilindiğinde, en uzun süre anne sütü alan çocuklar sağlıklı kontrol grubundaki çocuklar (13.70 ± 0.55) olup alerjik hastalığı olan çocukların (10.85 ± 0.55) anne sütü alım süresinden anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.001$).

1 yaşından büyük çocuklarda anne sütüne devam etmeme sıklığı alerji sorunu olan grupta uyku sorunu olan gruba göre (%28 vs %10, $p=0.25$, OR: 2.64, %95CI: 1.11-6.25) ve sağlıklı gruba göre (%28 vs %10, $p=0.001$, OR: 4.12, %95CI: 1.78-9.52) daha yüksek saptandı. Uyku sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.371$).

5. TARTIŞMA

Erken çocukluk dönemi davranışsal uyku sorunu olan çocuklarda, eşlik eden alerjik hastalık sıklığı çalışmamızda %25 olarak saptanmış olup %15 ile besin alerjisi en sık saptanan alerjik hastalık alt tipidir. Tam tersi alerjik hastalığı olan çocuklarda da ebeveyn beyanına göre uyku sorunu sıklığı sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte (%48 vs. %35) daha yüksek bulunmuştur. Uyku parametreleri bakımından incelendiğinde alerjik hastalığı olan çocukların, normal çocuklara göre patolojik uyanma sıklığının (>3) daha fazla olduğu, gece daha uzun süre uyanık kaldıkları, uykuya dalma zorluğunun daha sık olduğu ve uyku kalitelerinin daha kötü olduğu görüldü.

Alerjisi olan çocuklarda uyku sorunlarının eşlik edebileceği ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da (8, 218), erken çocukluk dönemi davranışsal insomnide alerjik hastalık sıklığı ile ilgili benzer bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Literatür verilerindeki bu kısıtlılık, erken çocukluk dönemi davranışsal insomni yönetiminde, eşlik edebilecek alerjik hastalıklar açısından değerlendirmenin gözden kaçabilmesine yol açmaktadır. Erken çocukluk dönemi davranışsal uyku sorunları %25-%40 sıklıkta yaygın görülmektedir (1-3). Alerjik hastalıklar ise dünyada en sık görülen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır (100). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun yaklaşık yarısının alerjiden yakınması olduğu ya da bir veya birden fazla alerjen ile duyarlanmış olduğu tahmin edilmektedir (101). Bu iki sorunun yaygınlığı göz önünde bulundurulduğunda hem uyku sorunu olan çocukların alerjik hastalıklar açısından değerlendirilmesi hem de alerjik hastalığı olan çocukların uyku sorunu açısından değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Araştırma sonuçlarımız, davranışsal insomnisi olan çocukların %25'inde alerjik hastalık görüldüğünü göstermiştir. Alerjik hastalıkların dağılımına bakıldığında ise, davranışsal insomnisi olan çocukların %15'inde besin alerjisi, %12'sinde atopik dermatit, %6'sında alerjik rinit ve %4'ünde astım/tekrarlayan hışıltı saptanmıştır.

Alerjik hastalıkların sıklığı farklı yaş gruplarına ve araştırılan popülasyona göre farklılık göstermektedir. Tüm dünyada alerjik hastalık sıklığı 6-7 yaş grubu için %11.8, 13-14 yaş grubu için ise %13.8 saptanmıştır (107). Doğu Akdeniz ülkelerinde 6-7 yaş grubu için astım semptomları sıklığı %8.4-12, alerjik rinit semptomları sıklığı %2.2-8.9, egzema semptomları sıklığı %2-4.2 olarak izlenmiştir. 13-14 yaş grubu için ise astım semptomları sıklığı %7.6-14.6, alerjik rinit semptomları sıklığı %9.8-20.9, egzema semptomları sıklığı %4.4-13.2 olarak izlenmiştir. Kuzey ve Doğu Avrupa ülkelerinde 6-7 yaş grubu için astım semptomları sıklığı %5-13.6, alerjik rinit semptomları sıklığı %2.8-13, egzema semptomları sıklığı %2.4-22.3 olarak izlenmiştir. 13-14 yaş grubu için astım semptomları sıklığı %3.4-22.7, alerjik rinit semptomları sıklığı %4.5-18.9, egzema semptomları sıklığı %1.8-15.6 olarak izlenmiştir (219). Amerika'da Pediatrik Alerjiler Araştırması, çocukların %13'ünün alerjik rinit teşhisine sahip olduğunu saptamıştır (192).

Ülkemizde yapılan astım prevalansı çalışmaları sonuçlarına göre hışıltı sıklığı %3.1-%31.4 arasında değişmektedir. Doktor tarafından tanı konulan astım ise %0.7-21.2 sıklıkla bildirilmiştir (159).

Atopik dermatit sıklığı ise farklı yaş gruplarında değişmekle birlikte ülkemizde %2.6 ile %17.1 arasında değiştiği saptanmıştır (205-208).

Dünya çapında besin alerjisi prevalansının %1-10 arasında olduğu ve çocukların ilk 3 yaş içerisinde %6 oranla alerjik besin reaksiyonu yaşadığı bildirilmiştir (129). İngiltere'de yapılan bir çalışmada besin alerji şikayetinin sıklığı %20, çift-kör plasebo kontrollü provokasyon testiyle gerçek sıklık %2 olarak saptanmıştır (123).

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada 6-9 yaş için besin alerjisi sıklığı ifadeye dayalı %5.7, çift-kör plasebo kontrollü provokasyon testinde ise sıklığı %0.8 olarak saptanmıştır (132). Başka bir çalışmada ise besin alerjisi prevalansı ilk bir yaş için %2.4 olarak saptanmıştır (133).

Bilim dalımızda yürütülen tıpta uzmanlık tez çalışmasında iki üniversitenin doğum kohortları (n=949) retrospektif olarak yaş ortalaması 28 ± 6 ay'da incelenmiş,

doktor tanıli alerjik hastalık sıklığı %22 saptanmıştır. Besin alerjisi sıklığı %4.3, atopik dermatit %12.8 ve solunumsal alerji %5.7 oranında saptanmıştır (114, 115).

Bu çalışmada davranışsal insomnisi olan çocuklarda alerjik hastalık sıklığı literatürdeki benzer yaş grubunda yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında alerji prevalansının genel popülasyon verileri ile uyumlu olduğu gözlenmiş olup alerjik hastalık dağılımı olarak ise besin alerjisi sıklığının genel popülasyona göre artmış olduğu görülmektedir (8, 114, 115, 123, 129, 133, 159).

Bruni O. ve ark İtalya’da pediatrik uyku merkezine başvuran 338 hasta ile yapmış olduğu çalışmada doktor tanıli olmayıp, öyküde öğrenilen alerji sıklığı %17.2 olarak saptanmış olup literatürde ulaşılan hasta beyanına dayalı uyku sorunu olan çocuklarda alerji sıklığına ilişkin tek çalışmadır. Bu çalışmada özellikle gece sık uyanma ve gece uykuya dalmakta zorlanma ile karakterize insomni fenotipinde, çocuklarda eşlik eden besin intoleransı, inek sütü alerjisi, atopik dermatit görüldüğü ve alerji bakımından pozitif aile öyküsünün bulunduğu belirtilmiştir. Bu tip insomninin eşlik eden histaminerjik sistemdeki disfonksiyondan kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür (4). Çalışmamızda da benzer şekilde 3’ün üzerinde uyanma, gece uyanıklık süresinin fazla oluşu gibi gece semptomları ve uykuya dalmada zorluk alerjik hasta grubumuzda da sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Uyku sorunu tanımı araştırmalarda farklılık göstermektedir. Ancak birçok çalışmada ebeveyn algısına göre raporlanan uyku sorunu olarak alınmaktadır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ebeveynlere göre uyku sorunu sıklığı %33.9 oranında saptanmıştır. Literatürde ise kullanılan kritere ve çalışmanın yapıldığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte %20-51 oranında farklı oranlar bildirilmektedir (50, 211, 212, 220-222). Bizim çalışmamızda ise ebeveyne göre uyku sorunu alerji sorunu olan grupta %48 olup, alerji alt tiplerine göre bakıldığında besin alerjisi tanısı olan hastalarda %43.3, tekrarlayan hışıltı/astım tanısı olanlarda %54.5, alerjik rinit tanısı olanlarda %88.2 ve atopik dermatit tanısı olanlarda %50 sıklıkta izlenmiştir. Sağlıklı gruptaki %35 sıklıkta uyku sorunu saptanmış olup istatistiksel olarak alerji sorunu olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmamış olmamakla birlikte, 6-36 ay arası alerjik hastalığı olan her iki çocuktan birinde eşlik eden uyku sorunu da olabileceğini gösterdiğinden dikkat çekicidir. Çalışmamızda

saptadığımız bir başka önemli bulgu, alerjik hastalığı olan çocukların, sağlıklı çocuklara göre gece uzun uyanıklık süresi riski 2.4 kat ve gece sık uyanma riski 2.7 kat daha yüksek olmasıdır.

Wang X. ve ark uyku bozukluğu ve alerji ilişkisinin incelendiği Çin’de 566 çocuk ile yapılan doğum kohort çalışmasında çalışma popülasyonunda %23.3 oranla alerji saptanmış olup özellikle gece sık uyanma ile besin alerjisi ile hışıltı riskinin artmış olduğunu saptamıştır (8).

Uyku ile ilgili parametreler açısından bakıldığında yetersiz toplam uyku süresinin, ileride olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (2, 3, 14). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada toplam uyku süresi ortalaması 12 saat olarak saptanmıştır (50). Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında Galland B.C. ve ark sistematik incelemesinde gözlemsel çalışmalarda süt çocukluğu dönemi için toplam uyku süresi 12.7 saat, erken çocukluk dönemi için ise 11.9 saat olduğunu belirtmişlerdir (223). Sadeh A. ve ark toplam uyku süresinin Amerika Birleşik Devletleri’ndeki 6-36 aylık çocuklar için 11.9-12.9 saat olarak saptamıştır (212). Kohyama J. ve ark çalışmalarında 0-36 aylık Japon çocuklarda toplam uyku süresini 11.62 saat olarak saptamışlardır (224). Sun W. ve ark yaptığı çalışmada 2-30 aylık Çinli çocuklarda toplam uyku süresini 11.84-12.9 saat saptamışlardır (225). Cassanello P. ve ark çalışmalarında 3-36 aylık İspanyol çocuklarda toplam uyku süresini 12 saat olarak saptamıştır (220). Teng A. ve ark çalışmasında 6-36 aylık Avustralyalı ve Yeni Zelandalı çocuklar için toplam uyku süresini 13.24 saat olarak saptamıştır (221). Mindell J.A. ve ark çalışmasında Asya ırkı için toplam uyku süresini 12.31 saat, beyaz ırk için 13,02 saat olarak saptanmıştır (211). Çalışmamızda toplam uyku süresi ortalama olarak gruplar arası farklılık göstermemiş olup 11.33 ± 1.82 saat bulunmuştur. Ancak uyku sorunu olan çocukların %51’inin, alerji sorunu olan çocukların %39’unun ve sağlıklı çocukların %34’ünün Amerikan Ulusal Uyku Vakfı’nın yaşa uygun belirlediği minimum sürelerle göre yetersiz uyuduğu saptanmıştır.

Gece uyku süresi ve gece kesintisiz en uzun uyku süresi ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında kliniğimizde yapılan bir çalışmada sırasıyla 9.5 saat ve 4 saat

olarak saptanmıştır (50). Galland B.C. ve ark sistematik incelemesinde gece kesintisiz uyku süresi 7.1 saat olarak saptanmıştır (223). Sadeh A. ve ark çalışmasında gece uyku süresi ve gece kesintisiz uyku süresini sırasıyla 9.86-10.3 saat ve 7.67-9.03 saat olarak saptamıştır (212). Kohyama J. Ve ark çalışmasında gece uyku süresi ve gece kesintisiz uyku süresini sırasıyla 9.42 saat ve 8.23 saat olarak saptanmıştır (224). Sun W. ve ark çalışmasında gece uyku süresini 9.35-9.67 saat olarak saptanmıştır (225). Cassanello P. ve ark çalışmasında gece uyku süresi 10 saat olarak saptanmıştır (220). Teng A. ve ark çalışmasında gece uyku süresi ve gece kesintisiz uyku süresini sırasıyla 10.39 saat ve 8.38 saat saptamıştır (221). Mindell J.A. ve ark gece uyku süresini Asya ırkı için sırasıyla 9.19 saat ve 7.23 saat olarak, beyaz ırk için sırasıyla 10 saat ve 8.02 saat saptamıştır (211). Çalışmamızda gece uyku süresi, uyku sorunu olan çocuklarda 8.71 saat, alerji sorunu olan çocuklarda 9.04 saat ve sağlıklı çocuklarda 9.07 saat saptanmıştır. Gece toplam uyku süresi uyku bozukluğu olan grupta hem sağlıklı gruba göre hem de literatüre göre azalmış olduğu gözlemlenmekte iken alerji sorunu olan grupta belirgin fark gözlenmemiştir. Gece kesintisiz uyku süresi ise uyku sorunu olan çocuklarda 3.4 saat, alerji sorunu olan çocuklarda 5.44 saat, sağlıklı çocuklarda 5.54 saat saptanmıştır. Sağlıklı ve alerji tanılı çocuklarda literatür ile uyumlu gece uyku ile gece kesintisiz uyku süreleri saptanırken uyku sorunu olan çocuklarda literatür verilerine göre belirgin düşüklük gözlenmektedir.

Gece uyanma sıklığı ve gece uyanıklık süresi ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında kliniğimizde yapılan bir çalışmada gece uyanma sıklığı 3, gece uyanıklık süresi 0.25 saat saptanmıştır (50). Galland B.C. ve ark sistematik incelemesinde gece uyanma sıklığı 0.8 olarak saptanmıştır (223). Sadeh A. ve ark çalışmasında gece uyanma sıklığı 0.82-1.25, gece uyanıklık süresi 0.18-0.36 saat saptanmıştır (212). Kohyama J. ve ark çalışmasında gece uyanma sıklığı 1.25, gece uyanıklık süresi 0.28 saat saptanmıştır (224). Sun W. ve ark çalışmasında gece uyanma sıklığı 1.28-2.19, gece uyanıklık süresi 0.34-0.63 saat olarak saptanmıştır (225). Cassanello P. ve ark çalışmasında uyanma sıklığı 1, gece uyanıklık süresi 0.5-0.76 saat saptanmıştır (220). Teng A. ve ark çalışmasında gece uyanma sıklığı 1.08, gece uyanıklık süresi 0.38 saat saptanmıştır (221). Mindell J.A. ve ark çalışmasında Asya ırkı için gece uyanma sıklığı 1.69, gece uyanıklık süresi 0.52 saat, beyaz ırk için gece uyanma sıklığı 1.13, gece uyanıklık süresi 0.41 saat saptanmıştır (211). Çalışmamızda gece uyanma sıklığı uyku

sorunu olan çocuklarda 4.97, alerji sorunu olan çocuklarda 2.67 sağlıklı çocuklarda grubunda 2.09 olarak saptanmıştır. Ortalama olarak alerji sorunu olan çocuklar sağlıklı çocuklardan daha fazla uyanmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte gece boyu için üzerinde patolojik uyanma sıklığı alerji sorunu olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak daha fazladır. Gece uyanıklık süreleri ise uyku sorunu olan çocuklarda 1.07 saat, alerji sorunu olan çocuklarda 0.77 saat, sağlıklı çocuklarda 0.5 saat olarak saptanmıştır ve gece uyanık kalma süresi de alerji sorunu olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre 2.4 kat daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Gündüz kestirme sayısı ve süresi ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında kliniğimizde yapılan bir çalışmada gündüz kestirme sayısı 2, kestirme süresi 2.5 olarak saptanmıştır (50). Galland B.C. ve ark sistematik incelemesinde kestirme sayısı 1.7 olarak saptanmıştır (223). Sadeh A. ve ark çalışmasında kestirme sayısı 0.92-2.42, kestirme süresi 1.89-3.01 saat olarak saptanmıştır (212). Kohyama J. ve ark çalışmasında kestirme sayısı 1.44, kestirme süresi 2.19 saat saptanmıştır (224). Sun W. ve ark çalışmasında kestirme süresi 2.15-3.56 saat olarak saptanmıştır (225). Cassanello P. ve ark çalışmasında kestirme süresi 2 saat olarak saptanmıştır (220). Teng A. ve ark çalışmasında kestirme sayısı 1.99, kestirme süresi 2.85 saat olarak saptanmıştır (221). Mindell J.A. ve ark çalışmasında Asya ırkı için kestirme sayısı 2.06, kestirme süresi 3.11 saat, beyaz ırk için kestirme sayısı 2.04, kestirme süresi 3.01 saat olarak saptanmıştır (211). Çalışmamızda kestirme sayısı 1.79, kestirme süresi 2.25 saat olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur. Uyku bozukluğu ve alerji tanısının gündüz uykusu üzerine etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ebeveynle oda paylaşımı %66.1, yatak paylaşımı ise %15.7 olarak saptanmıştır (50). Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde ebeveyn ile oda ve yatak paylaşımı Cassanello P. ve ark çalışmasında sırasıyla %50 ve %27 (220), Mindell J.A. ve ark çalışmasında Asya ülkeleri için sırasıyla %86.47 ve %64.65, beyaz ırk için ise %21.95 ve %11.8 (211), Sadeh A. ve ark çalışmasında sırasıyla %36 ve %15 (212), Tang A. ve ark çalışmasında ebeveynle oda paylaşımı %22.38, yatak paylaşımı %7.2 olarak saptanmıştır (221). Literatürdeki çalışmalarda ebeveynle yatak paylaşımının çocuğun ve ebeveynin uyku kalitesinde

düşmeye yol açtığı belirtilmektedir (50, 211, 220, 226, 227). Bizim çalışmamızda ebeveynle oda paylaşımı uyku sorunu olan grupta %66, alerji sorunu olan grupta %60, sağlıklı grupta %61 olarak saptandı. Ebeveynle yatak paylaşımı ise uyku sorunu olan grupta %26, alerji sorunu olan grupta %20 ve sağlıklı grupta %12 olarak saptandı. Sağlıklı grupta ebeveyn ile oda ve yatak paylaşımı, kliniğimizde yapılan bir çalışma ile benzer sonuçlar göstermektedir. Uyku sorunu olan çocuklar, alerji sorunu olan çocuklara ve sağlıklı çocuklara göre daha sık olarak ebeveynleriyle yatak paylaşılmaktaydı. Bu durumun, ailelerin geleneksel olarak yatak paylaşma alışkanlıklarının olmasından ziyade, bebeklerinde uyku sorunu olan ebeveynlerin, daha fazla uyuyabilmek amacıyla, tepkisel olarak bebeklerini yataklarına aldıkları şeklinde yorumlanabileceği düşünülmüştür.

Uykuyu başlatma yöntemleri incelendiğinde kliniğimizde yapılan bir çalışmada en sık olanlar sırayla %71.9 besleme, %62.8 sallama, %31.4 şarkı söyleme olarak saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde Mindell J.A. ve ark bir çalışmada en sık yöntemler olarak %31 ebeveyn yatağında ebeveynle birlikte yatma, %31 besleme, %26 kucak, %23 sallama şeklinde saptanmıştır (228). Cassanello P. ve ark çalışmada en sık yöntemler %30 yatakta/beşikte ebeveyn den ayrı şekilde yatma, %20 ebeveyn yatağında yatma, %13 besleme olarak saptanmıştır (220). Teng A. ve ark çalışmada en sık yöntemler %70,9-83,6 beşikte tek başına yatma, %1.1-24 emzirme, %2.5-16 sallama ve %4.5-16 kucak şeklindedir (221). Sadeh A. ve ark çalışmada %48.17-64.19 beşikte tek başına yatma, %6.57-36.38 kucak, %3.57-30.62 sallama, %2-27.81 besleme olarak saptanmıştır (212). Çalışmamızda en sık yöntemler %52.7 sallama, %33.3 emzirme, %19.7 ebeveynle birlikte beşikte/yatakta yatma, %15.7 biberon içirme, %15.3 kucak şeklinde saptanmıştır. Ebeveynlerin uykuyu başlatma yöntemleri kültürden kültüre farklılık göstermektedir. Çalışma sonuçlarımız, ebeveynlerin uykuyu başlatırken, bebeği tek başına bırakmaktan ziyade, ebeveyn mevcudiyetinin eşlik ettiği bebekle etkileşim halindeki yöntemleri sıklıkla tercih ettiklerini göstermektedir.

Gece uyanmalarında sakinleştirme yöntemleri incelendiğinde kliniğimizde yapılan bir çalışmada en sık olanlar sırayla %72 emzirme, %22.3 tutma ve sallama, %19.8 biberon içirme şeklindedir. Literatürdeki diğer çalışmalar arasında Mindell J.A.

ve ark çalışmasında yöntemler sırasıyla %4.8-45.88 emzirme, %27.01-38.83 ovma ve okşama, %20.45-35.45 biberon içirme, %17.3-31.7 tutma ve sallama, %27.44-30.39 birkaç dakika bekleme şeklindedir (228). Teng A. ve ark çalışmasında yöntemler sırasıyla %43.1-53.9 birkaç dakika bekleme, %0.8-40.1 emzirme, %19.1-35.6 ovma ve okşama, %11.8-32.9 emzik verme şeklindedir (221). Sadeh A. ve ark çalışmasında yöntemler sırasıyla %40.29-51.94 birkaç dakika bekleme, %30.59-33.85 ovma ve okşama, %2.43-31.32 emzirme şeklindedir (212). Çalışmamızda en sık %38.7 emzirme, %31.7 sallama, %21.3 biberon içirme şeklinde saptanmış ve gece uyanıklıklarında da, tıpkı uykuyu başlatırken olduğu gibi etkileşimli yöntemlerin tercih edildiği gözlenmiştir. Özellikle uyku sorunu olan çocuklarda gece uyanmalarında sakinleştirme yöntemi olarak emzirme oranlarının alerji sorunu olan çocuklara ve sağlıklı çocuk grubuna göre daha düşük olması, sağlıklı çocuklarda ise daha yüksek olması gece emzirmelerinin uyku bozukluğuna yol açmadığını destekler niteliktedir. Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada bebeğin ipuçlarına duyarlı uyku eğitimi verilen annelerin emzirmeyi sürdürmede daha başarılı olduğu gösterilmiştir (30). Bu nedenle çocukluk çağı davranışsal insomnisinin yönetiminde emziren anne-bebek ikilisinin göz ardı edilmeden ailelere öneriler sunulması emzirmenin sürdürülebilmesi açısından önemlidir.

Horlama ile ilgili Wang X. ve ark çalışmasında normal popülasyonda horlama sıklığı %69.4, alerjik hastalığı olanlarda ise %81-90.9 arasında saptanmıştır (8). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde horlama sıklığı çalışma grubunda %27, alerjik hastalığı olan çocuklarda %37 ve sağlıklı çocuklarda %20 sıklıkla saptanmış ve alerjisi olan çocukların sağlıklı çocuklara göre 2.3 kat daha sık horladığı gözlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak COVID-19 pandemisi nedeniyle azalan poliklinik başvurularına bağlı olarak her grupta eşit sayıda yaş grupları çalışmaya dahil edilememesi ve uyku ile ilgili aktigrafi ile ölçüm yapılamamasıdır. Ancak davranışsal insomni de ebeveyn beyanı esas alınarak uyku sorunu tanısı araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve çalışmamızda geçerliliği gösterilmiş anketle de desteklenmiştir. Çalışmanın kesitsel nitelikte olması neden sonuç ilişkisini ortaya koyamamaktadır. Çalışmamızın güçlü yanları ise alerji tanısının bir alerji uzmanı tarafından konulması ve uyku sorununun yine bu konuda uzman hekimlerce

değerlendirilmiş olmasıdır. Uyku sorunu sıklığı sağlıklı grupta %35 oranla kliniğimizde yapılan benzer bir çalışmadaki prevalans ile uyumluluk göstermekte olup, uygun örneklem seçildiğini, vakaların klinikten seçilmesi nedeniyle toplum genelini yansıtmamakla birlikte hedeflenen kitleye ulaşılmış olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇLAR

1. Uyku sorunu olan grupta tek çocuk olma sıklığı daha fazla (%59) olup, bu gruptaki çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyleri daha yüksek (%69 üniversite mezuniyeti) saptandı.
2. Uyku sorunu olan grupta alerjik hastalık sıklığı %25 saptandı.
3. Uyku sorunu olan çocukların %15'inde besin alerjisi, %12'sinde atopik dermatit, %6'sında alerjik rinit ve %4'ünde astım/tekrarlayan hışıltı saptandı.
4. Alerji sorunu olan grupta uyku sorunu (%48) sağlıklı çocuk grubuna (%35) göre daha sık görülmekle birlikte istatistik anlamlı farklılık saptanmadı.
5. Ortalama gece uyanma sayısı, en yüksek uyku sorunu olan grupta olup [5, (3-6)], alerji sorunu olan gruba [2, (1-4)] ve sağlıklı gruba [2, (1-3)] kıyasla daha yüksek saptandı. Alerji sorunu olan grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın gece üç defadan fazla uyanma (%29 vs. %13, OR: 2.73, %95 CI: 1.32-5.64) ve haftanın 5 gününden fazla gece uyanma sıklıkları (%58 vs. %39) alerji sorunu olan grupta sağlıklı gruba kıyasla daha fazla saptandı.
6. Alerji sorunu olan çocukların gece uyanıklık süreleri [30.0, (15.0-60.0)] sağlıklı gruba [20.0, (10.0-43.7)] göre daha uzun saptandı. Benzer şekilde alerji sorunu olan grupta gece 1 saatten uzun uyanık kalma sıklığı sağlıklı gruba göre daha fazla saptandı (%29 vs. %13).
7. Gece en uzun kesintisiz uyku süresi bakımından alerji sorunu olan grup [300.0, (180-480.0)] ve sağlıklı grup [300.0, (180.0-532.5)] arasında anlamlı fark saptanmadı.
8. Gece toplam uyku süresi bakımından alerji sorunu olan grup [542.4 ± 89.5, 540.0, (480.0- 600.0)] ve sağlıklı grup [570.5 ± 93.9, 595.0, (540.0-622.5)] arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Kestirme süresi, sayısı ve toplam uyku süresi bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
10. Uyku sorunu olan çocukların, sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık ebeveynleriyle yatak paylaştığı görüldü (%26 vs. %12). Alerjisi olan grupta

(%20) ise ebeveynle yatak paylaşım sıklığı sağlıklı gruba göre daha yüksek oranda saptansa da uyku sorunu olan gruba ve sağlıklı gruba kıyasla istatistiki anlamlı olarak farklı saptanmadı.

11. Tüm gruplarda en sık uyunan oda ebeveyn odası olarak saptandı.
12. Uyku sorunu olan grupta düzenli yatma zamanı rutinlerinin daha az sıklıkla uygulandığı saptandı.
13. Alerji sorunu olan grupta gece yatma zamanı zorluğu (%29 vs. %16) ve haftada 5 gün ve daha fazla uykuya dalmada zorlanma sıklığı (%21 vs. %9) açısından sağlıklı gruba göre anlamlı fark saptandı.
14. Alerji sorunu olan grup (%37) ile sağlıklı grup (%25) arasında 30 dakika üzerinde uykuya dalma süresi sıklığı bakımından anlamlı fark saptanmadı.
15. Alerji sorunu olan gruptaki çocukların ebeveynleri sağlıklı gruba göre gece uyanıklıklarına daha çok sallama (%31 vs. %12) ile müdahale ettiği saptandı.
16. Uyku sorunu olan çocukların (%26) gece uyanıklarında alerji sorunu olan (%42) ve sağlıklı çocuklara (%48) göre daha az sıklıkla emzirilerek yeniden uyutuldukları saptandı.
17. Ebeveyn beyanına dayalı olarak kötü uyku kalitesi alerji sorunu olangupta, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla saptandı (%16 vs. %7).

7. KAYNAKLAR

1. BORAN P. Uykusuz Bebek-Erken Çocukluk Dönemi Uyku Sorunlarına Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular. 2018;14(4):403-10.
2. Aydın A, Boran P. Milli Pediatri Derneği, Temel Pediatri. Çocuklarda uyku sorunlarına yaklaşım. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, eds. Bölüm V. Sosyal Pediatri. 134-139. Güneş Tıp Kitabevleri. 2. Baskı, 2020.
3. Boran P. Uykusuz bebek ve çocukluk dönemi uyku sorunlarına yaklaşım. Fatma Oğuz editör. Genel Pediatri. Pediatriğin Temel Taşları, 2021 (Baskıda).
4. Bruni O, Sette S, Angriman M, Baumgartner E, Selvaggini L, Belli C, et al. Clinically oriented subtyping of chronic insomnia of childhood. The Journal of pediatrics. 2018;196:194-200. e1.
5. Dominguez-Ortega G, Borrelli O, Meyer R, Dziubak R, De Koker C, Godwin H, et al. Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2014;59(2):210-4.
6. Patel D, Levoska M, Shwayder T. Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis. Pediatric dermatology. 2018;35(4):428-33.
7. Leger D, Bonnefoy B, Pigearias B, de La Giclais B, Chartier A. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2017;13(1):36.
8. Wang X, Gao X, Yang Q, Wang X, Li S, Jiang F, et al. Sleep disorders and allergic diseases in Chinese toddlers. Sleep Medicine. 2017;37:174-9.
9. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? Sleep. 2014;37(1):9-17.

10. Schneider N, Mutungi G, Cubero J. Diet and nutrients in the modulation of infant sleep: A review of the literature. *Nutr Neurosci*. 2018;21.
11. Tikotzky L, De Marcas GD, Har-Toov J, Dollberg S, Bar-Haim Y, Sadeh A. Sleep and physical growth in infants during the first 6 months. *J Sleep Res* 2010;19(1):103–10.
12. Fifer WP, Byrdd DL, Kakua M, Eigstie I, Islerb JR, GroseFiferf J, et al. Newborn infants learn during sleep. *PNAS* 2010;107(22):10320–3.
13. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(2):29-42.
14. Boran P. Bebeklik Dönemi Uyku Sorunları ve Çözümleri. Yalçın SS, editör. İlk iki yaşta sık karşılaşılan sorunlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Sosyal Pediatri Özel Konular, 2021: 72-78.
15. Guyton, A., Tıbbi Fizyoloji: Beynin Etkinlik Durumları-Uyku. Çavuşoğlu H.(çev). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: p. 689-96.
16. MOORE RY (1997). Circadian rhythms; basic neurobiology and clinical applications. *Annue Rev Med*,48: 253-266.
17. Jenni, O.G. and M.A. Carskadon, Normal human sleep at different ages: infants to adolescents. *SRS basics of sleep guide*, 2005: p. 11-19.
18. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics* 2003;112(2):373–81.
19. Borb AA ,Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J BiolRhythms* 1999;14(6):559–70.
20. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 2011;34(7):845.

21. Gust K, Caccese C, Larosa A, Nguyen TV. Neuroendocrine Effects of Lactation and Hormone-Gene-Environment Interactions. *Mol Neurobiol.* 2020;57(4):2074-84.
22. Grigg-Damberger MM. The Visual Scoring of Sleep in Infants 0 to 2 Months of Age. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(3):429-45.
23. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları , Kaynak H, Ardiş S. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını, 2011, ed. A.S. Kaynak H.
24. Boran P. Bölüm 27. Çocuklarda normal uyku fizyolojisi ve farklı gelişim dönemlerinde uyku sorunları. Gökçay G, Beyazova U, editörler. İlk Beş yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2017. s.343-59.
25. Pennestri MH, Laganière C, Bouvette-Turcot AA, Pokhvisneva I, Steiner M, Meaney MJ, et al. Uninterrupted Infant Sleep, Development, and Maternal Mood. *Pediatrics.* 2018;142(6).
26. Paruthi, S., et al., Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 2016.
27. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health.* 2017;3(1):6-19.
28. McKenna JJ, Gettler LT. There is no such thing as infant sleep, there is no such thing as breastfeeding, there is only breastsleeping. *Acta Paediatr.* 2016;105(1):17-21.
29. Ball HL, Douglas PS, Kulasinghe K, Whittingham K, Hill P. The Possums Infant Sleep Program: parents' perspectives on a novel parent-infant sleep intervention in Australia. *Sleep Health.* 2018;4(6):519-26.

30. Öztürk M, Boran P, Ersu R, Peker Y. Possums-based parental education for infant sleep: cued care resulting in sustained breastfeeding. *Eur J Pediatr.* 2021;180(6):1769-76.
31. Reuter A, Silfverdal SA, Lindblom K, Hjern A. A systematic review of prevention and treatment of infant behavioural sleep problems. *Acta Paediatr.* 2020;109(9):1717-32.
32. Plippa S. Mcdowall, Barbara C. galland, Angela J. Campbell, Dawn E. Elder, parent knowledge of children's sleep: a systematic review, *sleep medicine reviews* 31 (2017) 39-47.
33. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics.* 2004;113(6):e570-e7.
34. Ersu R, Boran P, Akin Y, Bozaykut A, Ay P, Yazar AS. Effectiveness of a sleep education program for pediatricians. *Pediatr Int.* 2017;59(3):280-5.
35. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-94.
36. Sheldon SH, Freber R, Kryger MH. Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
37. Mindell JA, Emslie G, Blumer J, Genel M, Glaze D, Ivanenko A, et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. *Pediatrics.* 2006;117(6):e1223-e32.
38. Meltzer, L.J. and J.A. Mindell, Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatric Clinics of North America*, 2006. 29(4): p. 1059-1076.
39. Owens JA, Sleep medicine. In: Nelson Textbook of pediatrics , 21th edit,(2019), p.1259-1300.

40. Boergers, J., et al., Child sleep disorders: associations with parental sleep duration and daytime sleepiness. *Journal of Family Psychology*, 2007. 21(1): p. 88.
41. Medicine, A.A.o.S., diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. International classification of sleep disorders: p. 148-52.
42. Karakoç F, Hamutçu R, Karadağ B, Kut A, Dağlı E. Çocuklarda obstrüktif uyku-apne sendromu. *T Klin Pediatri* 2002;11:50-9.
43. Kurnatowski, P, L Putynski, M Lapienis, and B Kowalska, Neurocognitive abilities in children with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006.70(3): p. 419-24.
44. Toros, F, Uyku ve Uyku Bozuklukları, in Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, FC Cetin, Editor 2008, Hekimler Yayın Birliği: Ankara. p. 578-586.
45. Hirshkowitz, M, R Seplowitz-Hafkin, and A Sharafkhaneh, 2009, in Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, B Sadock, V Sadock, and P Ruiz, Editors. Sleep disorders, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 2150-77.
46. Picchietti, D, RP Allen, AS Walters, JE Davidson, A Myers, and L Ferini-Strambi, Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics*, 2007. 120(2): p. 253-66.
47. Owens, J.A. and V. Dalzell, Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep medicine*, 2005. 6(1): p. 63-69.
48. Kotagal S. Sleep-wake disorders. In. DeVeber G, Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, editors: *Pediatric Neurology Principles & Practice*. 4. ed; Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006:1225-37.

49. Ersu R, Boran P, Akın Y, Bozaykut A, Ay P, Yazar AS. Effectiveness of a sleep education program for pediatricians. *Pediatr Int*. 2017 Mar;59(3):280-285. doi: 10.1111/ped.13147. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27566108.
50. Boran P, Ay P, Akbarzade A, Küçük S, Ersu R. Translation into Turkish of the expanded version of the “Brief Infant Sleep Questionnaire” and its application to infants. 2014.
51. Doan, T., et al., Nighttime breastfeeding behavior is associated with more nocturnal sleep among first-time mothers at one month postpartum. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 2014. 10(3): p. 313.
52. Thomas, K.A. and R.L. Burr, Accurate assessment of mother & infant sleep: how many diary days are required? *MCN. The American journal of maternal child nursing*, 2008. 34(4): p. 256-260.
53. Thomas, K.A. and R.L. Burr, Days of Diary Collection to Measure Mother and Infant Sleep. *MCN. The American journal of maternal child nursing*, 2009. 34(4): p. 256.
54. Sung, M., T.M. Adamson, and R.S. Horne, Validation of actigraphy for determining sleep and wake in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 2009. 98(1): p. 52-57.
55. Werner, H., et al., Agreement rates between actigraphy, diary, and questionnaire for children's sleep patterns. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2008. 162(4): p. 350-358.
56. Meltzer, L.J., et al., Use of actigraphy for assessment in pediatric sleep research. *Sleep medicine reviews*, 2012. 16(5): p. 463-475.
57. Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. *J Pediatr Psychol* 2014;39(8):932-48.

58. Meltzer LJ. Clinical management of Behavioral Insomnia of Childhood: Treatment of bedtime problems and night wakings in young children. *Behav Sleep Med* 2010;8(3):172-89.
59. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006;29(11):1415-9.
60. Blunden S, Etherton H, Hauck Y. Resistance to Cry Intensive Sleep Intervention in Young Children: Are We Ignoring Children's Cries or Parental Concerns? *Children (Basel)*. 2016;3(2).
61. Middlemiss W, Granger DA, Goldberg WA, Nathans L. Asynchrony of mother-infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity following extinction of infant crying responses induced during the transition to sleep. *Early Hum Dev*. 2012;88(4):227-32.
62. Lester BM, Conradt E, LaGasse LL, Tronick EZ, Padbury JF, Marsit CJ. Epigenetic Programming by Maternal Behavior in the Human Infant. *Pediatrics*. 2018;142(4).
63. Price AM, Wake M, Ukoumunne OC, Hiscock H. Five-year follow-up of harms and benefits of behavioral infant sleep intervention: randomized trial. *Pediatrics*. 2012;130(4):643-51.
64. Hiscock H, Bayer JK, Hampton A, Ukoumunne OC, Wake M. Long-term mother and child mental health effects of a population-based infant sleep intervention: cluster-randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(3):e621-7.
65. Middlemiss W, Stevens H, Ridgway L, McDonald S, Koussa M. Response-based sleep intervention: Helping infants sleep without making them cry. *Early Hum Dev*. 2017;108:49-57.

66. Rilling, J.K., The neural and hormonal bases of human parental care. *Neuropsychologia*, 2013. 51(4): p. 731-747.
67. Kempler L, Sharpe L, Miller CB, Bartlett DJ. Do psychosocial sleep interventions improve infant sleep or maternal mood in the postnatal period? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2016;29:15-22.
68. Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(4):304-7.
69. Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015;146(3):349-58.
70. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(5):355-64.
71. Chang Y-S, Chiang B-L. Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and melatonin. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(4):462.
72. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 2005,437:1264-71.
73. Li AM, Lam HS, Chan MH, So HK, Ng SK, Chan IH, et al. Inflammatory cytokines and childhood obstructive sleep apnoea. *Ann Acad Med Singapore* 2008,37:649-54.
74. Balfour-Lynn IM, Valman HB, Wellings R, Webster AD, Taylor GW, Silverman M. Tumour necrosis factor-alpha and leukotriene E4 production in wheezy infants. *Clin Exp Allergy* 1994,24:121-6.
75. van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996,97:713-9.

76. van der Poll T, Lowry SF. Lipopolysaccharide-induced interleukin 8 production by human whole blood is enhanced by epinephrine and inhibited by hydrocortisone. *Infect Immun* 1997;65:2378-81.
77. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:178-89.
78. Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):705-9.
79. Chang YS, Chou YT, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Sun C, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics*. 2014;134(2):e397-405.
80. Hon KLE, Leung T, Wong Y, Fok T. Lesson from performing SCORADs in children with atopic dermatitis: subjective symptoms do not correlate well with disease extent or intensity. *International journal of dermatology*. 2006;45(6):728-30.
81. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Assessment of Sleep Disturbances and Exhaustion in Mothers of Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(5):556-63.
82. Stores G, Burrows A, Crawford C. Physiological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: a case control study. *Pediatric dermatology*. 1998;15(4):264-8.
83. Schwarz W, Birau N, Hornstein O, Heubeck B, Schönberger A, Meyer C, et al. Alterations of melatonin secretion in atopic eczema. *Acta dermato-venereologica*. 1988;68(3):224-9.
84. Chang Y-S, Lin M-H, Lee J-H, Lee P-L, Dai Y-S, Chu K-H, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep

- disturbance: a randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*. 2016;170(1):35-42.
85. Hendricks AJ, Manivannan M, Shi VY. Clinical pearls on sleep management in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2019;30(5):287-93.
86. Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1999;153(3):249-53.
87. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1999;83(5):464-70.
88. Shani-Adir A, Rozenman D, Kessel A, Engel-Yeger B. The relationship between sensory hypersensitivity and sleep quality of children with atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2009;26(2):143-9.
89. Monti JM, Vignale R, Monti D. Sleep and nighttime pruritus in children with atopic dermatitis. *Sleep*. 1989;12(4):309-14.
90. Durham RS and C. MK, Principles of allergy diagnosis, in *Allergy*, Holgate ST, Church MK, and L. LM, Editors. 2002., Elsevier Science: London. p. 3-16.
91. Birben E, Kısım 12 Bölüm 1 Allerji ve Atopik Hastalıkların İmmunolojik Temeli. Yurdakök M editör. *Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri*; 2017. s.2201-2210.
92. Simpson, A., et al., Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2010. 181(11): p. 1200-1206.
93. Paramesh H. Epidemiology of asthma in India. *The Indian Journal of Pediatrics*, 69(4), 2002; 309-312.

94. von Bubnoff D, Geiger E, Bieber T. Antigen-presenting cells in allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(3):329-39.
95. Cezmi A. Akdis, Scott H. Sicherer, Allergy and the Immunologic Basis of Atopic Disease. In: Nelson Textbook of pediatrics , 21th edit,(2019), p.4883-4899.
96. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy, asthma & immunology research.* 2011;3(2):67.
97. Selner, J., et al., Current issues relating to in vitro testing for allergen-specific IgE: a workshop report. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology,* 1999. 82(5): p. 407-412.
98. Liu, X., et al., Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clinical & Experimental Allergy,* 2009. 39(7): p. 991-998.
99. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):31-50.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. Asher, M. I., and S. K. Weiland. "The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee." *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 28 (1998): 52-66.
104. 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.
105. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*. 2004 Sep;24(3):406-12.
106. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW; ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Jan;9(1):10-6. PMID: 15675544.
107. 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.
108. 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.
109. 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.

110. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
111. 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.
112. 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.
113. Güler N. "Alerjik Rinit". Şekerel B.E.(ed.) Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji, (2015); 495-508.
114. Aksoy AG, Boran P, Karakoc-Aydiner E, Gokcay G, Tamay ZU, Devcioglu E, et al. Prevalence of allergic disorders and risk factors associated with food allergy in Turkish preschoolers. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(1):11-6.
115. Genç Aksoy Ayşen, Yaşamın İlk Yılında İnek Sütü ve Yumurta Beyazı ile Beslenmenin İleri Yaşlarda Alerjik Bulgular Üzerine Etkisi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016.
116. Kalkan G . Tip 1 allerjik reaksiyonların klinik görünümleri. *J Contemp Med*. 2020; 10(2): 290-294.
117. Pasha MA, Patel G, Hopp R, Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(3):138-45.
118. Soyer Ö., "Hipersensivite mekanizmaları" . Şekerel B.E. (ed.) Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji, 2015; 683-692.

119. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):470-3.
120. 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.
121. Birben E., Saçkesen C., "Allerjik Hastalıkların İmmünopatogenezi". Kale G., Tuncer A. (ed.) *Katkı Alerji-I*, 2011; 579-604.
122. Sackesen C., Kısım 12 Bölüm 12 Besin Allerjisi ve Reaksiyonları. Yurdakök M editör. *Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri*; 2017. s.2310-2317.
123. Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *The Lancet.* 1994;343(8906):1127-30.
124. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
125. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
126. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):225-40.
127. Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(5):17.
128. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.

129. Anna Nowak-Węgrzyn, Hugh A. Sampson, Scott H. Sicherer, Food Allergy and Adverse Reactions to Foods. In: Nelson Textbook of pediatrics , 21th edit,(2019), p.5099-5121.
130. Comberiati P, Cipriani F, Schwarz A, Posa D, Host C, Peroni DG. Diagnosis and treatment of pediatric food allergy: an update. Italian journal of pediatrics. 2015;41(1):1-8.
131. ŞİMŞEK Y, YILMAZ Ö, YÜKSEL H. Çocuklarda IgE aracılı besin allerjisi: klinik, tanı ve prognostik özellikler. Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji. 2014;12(3).
132. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. Clin Exp Allergy. 2009;39(7):1027-35.
133. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169(3):171-80.
134. Logan K, Du Toit G, Giovannini M, Turcanu V, Lack G. Pediatric Allergic Diseases, Food Allergy, and Oral Tolerance. Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2020;36:511-28.
135. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
136. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. Clin Exp Allergy. 1994;24(4):367-74.
137. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial

food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83(3):683-90.

138. Sampson HA, Burks AW. *Adverse Reactions to Foods.* Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition. China: Elsevier; 2009.1139-67.
139. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2013;24(3):212-21.
140. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S58-60.
141. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy.* 2012;67(4):477-90.
142. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):731-8.
143. Champion R, Roberts S, Carpenter R, Roger J. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *British Journal of Dermatology.* 1969;81(8):588-97.
144. Kurowski K, Boxer RW. Food allergies: detection and management. *American family physician.* 2008;77(12):1678-88.
145. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics.* 2011;128(5):955-65.
146. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999;104(3):S114-S22.

147. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am* 2006; 90(1):97-127.
148. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(4):1016.
149. Hugh A. Sampson, Julie Wang, Scott H. Sicherer, Anaphylaxis. In: *Nelson Textbook of pediatrics* , 21th edit,(2019), p.5072-5090.
150. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):41-58.
151. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(4):906-20.
152. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
153. Saarinen K, 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*. 2001;31(3):423-9.
154. Sampson H, 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*. 1984;74(1):26-33.
155. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *The Lancet* 2013;382:1656-1664.

156. ALTINTAŞ D, BÜYÜKTİRYAKİ A, ÇAĞDAŞ AYVAZ D, BABAYİĞİT HOCAOĞLU A, BİNGÖL G, BİNGÖL A, et al. Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi 2017. 2017.
157. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):556-62.
158. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, 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*. 1997;99(5):613-7.
159. AYDIN Ö, BAVBEK S, ÇELİK G, EDİGER D, ERDİNÇ M, GEMİCİOĞLU B, et al. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. 2020.
160. Papadopoulos N, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-97.
161. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: a lack of universal consensus definitions. *Pediatric pulmonology*. 2017;52(9):1234-40.
162. Andrew H. Liu, Joseph D. Spahn, Scott H. Sicherer. Childhood Asthma. In: Nelson Textbook of pediatrics , 21th edit,(2019), p.4936-5006.
163. Ferrante G, La Grutta S. The burden of pediatric asthma. *Front Pediatr*. 2018; 6: 186. PUBMED; 2018.
164. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *European clinical respiratory journal*. 2015;2(1):24643.

165. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Global Atlas of Asthma. <http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global-Atlas-of-Asthma.pdf>.
166. Nieuwenhuis MA, Siedlinski M, van den Berge M, Granell R, Li X, Niens M, et al. Combining genomewide association study and lung eQTL analysis provides evidence for novel genes associated with asthma. *Allergy*. 2016;71(12):1712-20.
167. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: an update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):453-65.
168. Kynnyk JA, Mastronarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(1):6-11.
169. Moorman JE, Zahran H, Truman BI, Molla MT, Control CfD, Prevention. Current asthma prevalence-United States, 2006-2008. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60(Suppl):84-6.
170. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(3):1-9.
171. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;110(4):247-52.
172. Barnthouse M, Jones BL. The impact of environmental chronic and toxic stress on asthma. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;57(3):427-38.
173. Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(2):128.

174. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-DeClue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):91-100. e3.
175. Lemanske Jr RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(3):571-7.
176. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):667-72.
177. Darveaux JI, Lemanske Jr RF. Infection-related asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):658-63.
178. Hansbro PM, Starkey MR, Mattes J, Horvat JC. Pulmonary immunity during respiratory infections in early life and the development of severe asthma. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(Supplement 5):S297-S302.
179. Kalyoncu A, Demir A, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergologia et immunopathologia*. 2001;29(6):264-71.
180. Tammola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Haanpää J, Kankaanranta T, Niemelä O, et al. The effect of smoking on lung function: a clinical study of adult-onset asthma. *European Respiratory Journal*. 2016;48(5):1298-306.
181. Vardavas C, Hohmann C, Patelarou E, Martínez D, Henderson AJ, Granell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *European respiratory journal*. 2016;48(1):115-24.

182. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1(Suppl 1):S11-6.
183. Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Cai Y, Jacquemin B, Sanchez M, et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *European respiratory journal.* 2015;45(1):38-50.
184. Ierodiakonou D, Zanobetti A, Coull BA, Melly S, Postma DS, Boezen HM, et al. Ambient air pollution, lung function, and airway responsiveness in asthmatic children. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2016;137(2):390-9.
185. Skytt N, Bønnelykke K, Bisgaard H. “To wheeze or not to wheeze”: that is not the question. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2012;130(2):403-7. e5.
186. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: <https://ginasthma.org/2020>.
187. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Paediatrics & child health.* 2015;20(7):353-61.
188. Global Asthma Report 2014. Available at: <http://globalasthmareport.org/>.
189. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2017;5(9):691-706.

190. Henry Milgrom, Scott H. Sicherer, Allergic Rhinitis. In: Nelson Textbook of pediatrics , 21th edit,(2019), p.4916-4935.
191. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(3):S43-S70.
192. Gentile D, Bartholow A, Valovirta E, Scadding G, Skoner D. Current and future directions in pediatric allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(3):214-26.
193. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(1):S9-S15.
194. Chng SY, Goh DYT, Wang XS, Tan TN, Ong NBH. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatric pulmonology*. 2004;38(3):210-6.
195. Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics*. 1994;94(6):895-901.
196. Teele DW, Klein JO, Rosner B, Group GBOMS. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *Journal of infectious diseases*. 1989;160(1):83-94.
197. Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Eustachian tube obstruction (ETO) after histamine nasal provocation—a double-blind dose-response study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1987;79(1):27-31.
198. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1986;112(8):840-2.
199. Huang S-W, editor The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*; 2000.

200. Blaiss MS, editor Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. Allergy and asthma proceedings; 2008: OceanSide Publications, Inc.
201. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, Avcıl S, Çetinkaya F, Civelek E. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018. Asthma Allergy Immunol. 2018;16(2):1-95.
202. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. Pediatrics. 2008;122(4):812-24.
203. Donald Y.M. Leung, Scott H. Sicherer, Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). In: Nelson Textbook of pediatrics , 21th edit,(2019), p.5007-5033.
204. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Pérez-Fernández V, Brand PL, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. Pediatric allergy and immunology. 2015;26(4):359-66.
205. Civelek E, Sahiner U, Yüksel H, Boz A, Orahon F, Üner A, 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. 2011;21(4):270-7.
206. Cetemen A, Yenİğün A. Aydın il merkezinde okul çocuklarında astım ve allerjik hastalıkların prevalansı. Asthma Allergy Immunology/Astım Allerji Immunoloji. 2012;10(2).
207. TopAL E, KApLAn F, TÜRKer K, KuTLuTÜRK K, Bağ Gözükar H. Malatya'da Yaşayan 6-7 Yaş Grubu Çocuklarında Allerjik Hastalıkların Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri. 2017.
208. Baççioğlu A, Söğüt A, Kılıç Ö, Beyhun E. The prevalence of allergic diseases and associated risk factors in school-age children and adults in Erzurum, Turkey. Turkish thoracic journal. 2015;16(2):68.

209. Bieber T, Angelo M, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4):S58-S64.
210. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(2):295-9. e27.
211. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, How TH, Goh DY. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. *Sleep Med*. 2010;11(3):274-80.
212. Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, Wiegand B. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. *J Sleep Res*. 2009;18(1):60-73.
213. Tuncer A, Yüksel H. Üst Solunum Yolu Allerjileri Çalışma Grubu. Allerjik Rinit Tani ve Tedavi Rehberi. 2012.
214. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European respiratory journal*. 1995;8(3):483-91.
215. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
216. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):157-61.
217. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015;1(4):233-43.

218. Filiz S, Keleş Ş, Akbulut UE, Işık IA, Kara MZ. Sleep disturbances and affecting factors in young children with food allergy and their mothers. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(2):158-64.
219. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
220. Cassanello P, Ruiz-Botia I, Díez-Izquierdo A, Cartanyà-Hueso À, Martínez-Sánchez JM, Balaguer A. How do infants and toddlers sleep in Spain? A cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):775-82.
221. Teng A, Bartle A, Sadeh A, Mindell J. Infant and toddler sleep in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(3):268-73.
222. Xiao-na H, Hui-shan W, Jing-xiong J, Yu-yan M, Lin A, Xi-cheng L. The epidemiology of sleep and its disorder in Chinese children aged 0–5 years. *Biological Rhythm Research*. 2009;40(5):399-411.
223. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev*. 2012;16(3):213-22.
224. Kohyama J, Mindell JA, Sadeh A. Sleep characteristics of young children in Japan: internet study and comparison with other Asian countries. *Pediatr Int*. 2011;53(5):649-55.
225. Sun W, Li SX, Jiang Y, Xu X, Spruyt K, Zhu Q, et al. A Community-Based Study of Sleep and Cognitive Development in Infants and Toddlers. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):977-84.
226. Madansky D, Edelbrock C. Cosleeping in a community sample of 2- and 3-year-old children. *Pediatrics*. 1990;86(2):197-203.

227. Mileva-Seitz VR, Bakermans-Kranenburg MJ, Battaini C, Luijk MP. Parent-child bed-sharing: The good, the bad, and the burden of evidence. *Sleep Med Rev.* 2017;32:4-27.
228. Mindell JA, Sadeh A, Kohyama J, How TH. Parental behaviors and sleep outcomes in infants and toddlers: a cross-cultural comparison. *Sleep Med.* 2010;11(4):393-9.



8. EKLER

Ek 1: Genişletilmiş Kısa Bebek Uyku Anketi

1. Lütfen çocuğunuzun ismini giriniz:

2. Lütfen çocuğunuzun doğum gününü yazınız/seçiniz:

3. Çocuğunuz uyku sırasında horlar mı?

Hiçbir zaman

Sadece soğuk algınlığı ya da alerjileri olduğuunda

Bazen

Neredeyse her zaman/her zaman

Lütfen sıradaki soruları yanıtlarken çocuğunuzun **geçtiğimiz 2 hafta** boyunca uykusunu düşünün

4. Çocuğunuz çoğu zaman nerede uyur? (BİRİNİ İşARETLEYİN)

Kendi odasında

Ebeveyn odasında

Kardeş ya başkasının odası

Evin başka bir odasında

Diğer, lütfen açıkça belirtin:

5. Çocuğunuz çoğu zaman aşağıdakilerden hangisinde uyur?

Beşik

Kendi yatağı (herhangi bir boyut)

Ebeveyn yatağı (herhangi bir boyut)

Sepette

Bebek koltuğu

Salıncak

Diğer, lütfen açıkça belirtin:

6. Çocuğunuz çoğu zaman ne pozisyonda uyur? (BİRİNİ İŞARETLEYİN)

Yüz üstü

Yan

Sırt üstü

7. Çocuğunuz için aşağıdakilerden hangisi gecelerin çoğunda yatma zamanından önce ki saat içerisinde çoğunlukla olur? (UYGUN OLAN HEPSİNİ İŞARETLEYİN)

Banyo

Masaj

Kitap okur/ona kitap okunur

Sallanır

Televizyon izler

Akşam yemeği ya da atıştırmalık yer

Biberon içer ya da emer

Etrafta koşar

Dişlerini fırçalar

Oynar

Sarılır

Dua okur

Şarkılar söyler

Müzik dinler

Diğer, lütfen açıkça belirtin:

8. Çocuğunuz çoğu zaman nasıl uykuya dalar? (UYGUN OLAN HEPSİNİ İŞARETLEYİN)

Biberonla beslenirken

Emzirilirken

Sallanırken

Kucakta

Televizyon izlerken

Salıncakta ya da bebek arabasında

Kendi beşiğinde/yatağında odada tek başına

Ebeveyn yatağında odada tek başına

Kendi beşiğinde/yatağında ve odada bir ebeveyn ile

Ebeveyn yatağında ve odada bir ebeveyn ile

Evin başka bir odasında (örn: oturma odası)

Diğer, lütfen açıkça belirtin:

9. 7 günlük tipik bir hafta içerisinde, çocuğunuz ne sıklıkla tamı tamına aynı yatma zamanı rutinine sahiptir?

Hiçbir zaman

Haftada 1-2 gece

Haftada 3-4 gece

Haftada 5-6 gece

Her gece

10. Çocuğunuzun yatma zamanı rutinini çoğunlukla ne zaman başlatırsınız?

11. Çocuğunuz çoğunlukla gece ne zaman yatağa koyarsınız? (ışığı kapatma zamanı)

12. Tipik olarak, çocuğunuz için yatma zamanı ne kadar zordur? örneğin, huzursuzluk, ağlama, protesto etme?

Çok kolay

Bir dereceye kadar kolay

Ne kolay ne zor

Bir dereceye kadar zor

Çok zor

13. Tipik olarak, gece çocuğunuzun uyuması ne kadar uzun sürer? *Örn: Çocuğunuzu saat 20:15'de yatağa yatırıyorsanız ve çocuğunuz 20:30'da uyuyorsa, çocuğunuzun uyuması 15 dakika sürdü demektir*

5 dakikadan az

5-15 dak

16-30 dak

31-60 dak

1 saatten fazla

14. Eğer olursa, çocuğunuzun gece uykuya dalmasında zorlanma ne sıklıkla olur?

Her gece

Haftada 5-6 gece

Haftada 3-4 gece

Haftada 1-2 gece

Ayda 1-3 gece

Ayda bir kereden az

Hiçbir zaman

15. Çocuğunuz gece boyunca kaç kere uyanır? /gece başına kez olarak

16. Eğer olursa, çocuğunuz gece boyunca ne kadar sıklıkla uyanır?

Her gece Haftada 5-6 gece Haftada 3-4 gece Haftada 1-2 gece Ayda 1-3 gece Ayda bir kereden az Hiçbir zaman

17. Çocuğunuz gece boyunca uyandığı zaman, ne yaparsınız? (UYGUN OLAN HEPSİNİ İŞARETLEYİN)

Çocuğumu alır ve uyuyana kadar tutar/sallarım

Çocuğumu alır ve çocuk halen uyanıkken onu sırt üstü geri koyarım

Çocuğu ovar ya da okşarım fakat kucağa almam ya da beşikten/yataktan çıkarmam

Uykuya dönmesi için çocuğu biberonla beslerim

Uykuya dönmesi için çocuğu emziririm

Çocuğuma emzik veririm

Bez değiştiririm

Çocuğumu sözel olarak rahatlatır ama kucağa almam ya da beşiğinden/yatağından çıkarmam

Kendi yatağıma getiririm

Çocuğumun ağlamasına ve kendiliğinden uykuya dalmasına müsaade ederim

Uykuya dalar mı diye görmek için çocuğuma birkaç dakika veririm

Çocuğum uykuya dönmeye hazır olana dek onunla oynarım

Uykuya dalana dek çocuğumla birlikte televizyon/video izlerim

Ona şarkı söylerim

Diğer, lütfen açıkça belirtin:

18. Tipik bir gecede çocuğunuz gece boyunca ne kadar süre uyanık kalır?

_____saat _____dakika

Örneğin: Eğer çocuğunuz iki kere uyandı ve her seferinde yaklaşık 15 dak uyanık kaldıysa, çocuğunuzun uyanık olarak geçirdiği toplam süre 30 dak olacaktır

19. Tipik bir gecede, çocuğunuzun gece boyunca uyanmadan uykuda geçirdiği en uzun süre nedir?

_____saat _____dakika

20. Gece boyunca çocuğunuz uyuyarak toplam ne kadar süre geçirir? (akşamüstü 19 ve sabah 8 arası)

_____saat _____dakika

21. Tipik bir günde çocuğunuz kaç kere kestirir? (sabah 8 ve akşamüstü 19 arası)

_____ Kestirme

22. Gün boyunca çocuğunuz uyuyarak toplam ne kadar süre geçirir? (sabah 8 ve akşamüstü 19 arası) _____saat _____dakika

23. Lütfen gece çocuğunuzun çoğunlukla ne kadar iyi uyuduğunu değerlendirin. (Bunlardan birini işaretleyin)

Çok iyi

İyi

Oldukça iyi

Oldukça kötü

Kötü

Çok kötü

24. Çocuğunuzun uykusunu bir sorun olarak görüyor musunuz? (Bunlardan birini işaretleyin)

Çok ciddi bir sorun

Küçük bir sorun

Hiç sorun değil

25. Çocuğunuzun cinsiyeti?

Kız

Erkek

26. Çocuğunuzun doğum sırası nedir?

En büyük

Ortanca

En küçük

İkiz veya üçüz

Tek çocuk

27. Çocuğunuz neyi oluyorsunuz?

Baba

Anne

Büyükanne/Büyükbaba

Diğer, lütfen açıkça belirtin:

28. Yaşınız nedir?

21 yaş altı

21-24

25-29

30-34

35-39

40-44

45-49

50 ya da daha yaşlı

Yanıtlamamayı tercih ederim

29. Hangi kategori şu an ki iş durumunuzu tarifler?

Tam zamanlı alışan

Kısmi zamanlı alışan

Doğum izninde

Ev hanımı/evde ebeveyn

Öğrenci

İşsiz/iki iş arasında

Diğer

30. Tamamladığınız en yüksek okul seviyesi nedir?

Lise mezunu değil

Lise mezunu

Üniversite terk

Üniversite mezunu

Lisans üstü

Yanıtlamamayı tercih ederim

31. Irkınız/etnik kökeniniz nedir?

Beyaz ırk

Afrika-Amerikalı

Asyalı

İspanyol

Yerli Amerikalı

Diğer: Yanıtlamamayı tercih ederim

32. Hangi ülkede yaşıyorsunuz? Eğer Amerika Birleşik Devletleri ise, yaşadığınız yerin zip kodu nedir?

Ek 2: Alerjen Duyarlılığı ve Alerjik Hastalık Anketi

HASTANIN ADI SOYADI:

TEL:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYETİ: KIZ/ERKEK

DOĞUM ŞEKLİ: C/S NSD

SADECE ANNE SÜTÜ ALDIĞI SÜRE:

TOPLAM ANNE SÜTÜ ALDIĞI SÜRE:

MAMA KULLANDIMI:

KAÇ AYLIK KEN BAŞLADI:

WBC:

ANC:

ALC:

EO:

HB:

HTC:

MCV:

PLT :

FERRİTİN:

B12:

FOLAT:

DVİT:

IGE:

RAST PANEL SONUCU:

CİLT PRİCK TESTİ SONUCU:

ÖZGEÇMİŞ:

Astım

→ HİÇ HIRILTI OLDU MU?

EVET/HAYIR

→ TOPLAM KAÇ KEZ HIRILTI ATAĞI GEÇİRDİ?

→ NEBÜL VE YA İNHALASYON TEDAVİSİ ALDI MI?
EVET/HAYIR

→ ASTİM 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?

Alerjik 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 Alerjisi

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

Anafilaksi/anjiyoödem

➔ ANAFİLAKSİ GELİŞTİ Mİ?



Ek 3 – Gönüllü Olur ve Onay Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın

“Çocukluk Çağı Davranışsal İnsomni’sinde alerjen duyarlanma ve hastalık sıklığı” isimli çalışmamızda uyku problemi ile başvuran ve Çocukluk Çağı Davranışsal Uyku Bozukluğu tanısı alan hastaların alerjik hastalıklarla olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinden 100 adet, Çocuk Alerji Polikliniğinden 100 adet ve Uyku Polikliniğinden 100 adet çocuğun katılması planlanmaktadır.

Yapılan çalışmalara göre uyku bozukluğu tanısı alan hastalarının bir kısmında alerjik hastalık birlikteliği bulunmuştur. Buna göre uyku bozukluğu alerjik hastalıkların saptanmasında erken bir uyarıcı olabilecek olup bu hastalıklara yönelik önlemler alınabilir.

Sağlam Çocuk Polikliniğinde çocuğunuza yapılacak olan detaylı tıbbi öykü sorgulama ve fizik muayene sonrası uyku sorunlarının tanısı açısından BISQ (Genişletilmiş Kısa Bebek Uyku Anketi) uygulanması, uyku günlükleri tutulması ve kabul etmeniz halinde Aktigrafi denen saat benzeri uyku bozukluğu tanısında kullanılan cihaz ile kayıt alınması planlanmıştır. Aktigrafi cihazının herhangi bir yan etkisi bulunmamakta olup, çocuğunuzun uykusu objektif bir test ile değerlendirilmiş olacaktır.

Alerjik hastalık tanısı amacıyla çocuğunuzda Cilt Prick testi denen olası alerjen maddelerin ön kola damlatılması ile oluşan kabarıklık değerlendirilecektir. Nadiren bu testin anafilaksi denen ciddi alerji yan etkisi bulunmasından dolayı test acil müdahale ekipmanı ve personelinin bulunduğu ortamda yapılmaktadır.

Antijen Spesifik IgE testi Cilt Prick testinde saptanamayan veya henüz alerjik herhangi bir temas öykü olmasa da alerjen maddeye yönelik duyarlılığı saptayabilmesinden ötürü çocuğunuzdan 2 ml kan alınarak analiz yapılacaktır. Bu işlem sırasında bir risk

yaşanması beklenmezken çocuğunuz hafif ağrı acı hissedebilir ve iğne yerinde hafif morarma nadiren gözlenebilir. Tüm bunlar geçicidir.

Sayın Dr. Tufan Torun tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Tufan Torun'u, xxxxxxxxxx numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek 4 – Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

<i>BAŞVURU BİLGİLERİ</i>	PROTOKOL KODU	09.2019.879
	PROJE ADI	Çocukluk Çağı Davranışsal İnsomni'sinde Allerjen Duyarlanma ve Hastalık Sıklığı
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Perran BORAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 04. 10. 2019				
	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 (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.				
ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile ilişkisi	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. Atıla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan 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. 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	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	Araştırmacı
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Güzde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek 5 - Özgeçmiş

Dr.Tufan Torun

EĞİTİM:

- Özel İstek Uluğbey Fen Lisesi (2006-2010) (Üçüncülük)
- İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2010-2016)
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2017-)

İŞ DENEYİMİ:

- Ağrı Patnos Devlet Hastanesi – Pratisyen Hekim (7 ay)
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı – Asistan Doktor (4.5 yıl)

YABANCI DİL:

- İngilizce

KURS, KONGRE, SERTİFİKA:

- ACR/ARHP Annual Meeting (2014) (Poster Sunumu “Fatigue in Systemic Sclerosis”)
- 1. Haseki Pediatri Kongresi (2013)
- 2. Haseki Pediatri Kongresi (2014)
- 5. Marmara Pediatri Kongresi (2018)
- 6. Marmara Pediatri Kongresi (2019)
- Genç Pediatristler Kongresi (2019) (Radyoloji Kursu)
- 7. Marmara Pediatri Kongresi (2020) (Poster Sunumu “Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan İki Olguda Hipokalemi”)
- Türk Pediatri Kurumu 2020 Buluşması (2020)
- 8. Marmara Pediatri Kongresi (2021)
- SosPed Sempozyumu (2021)

BİLGİSAYAR BİLGİSİ:

- Microsoft Office
- SPSS Statistics