

**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ANNE SÜTÜNDEKİ SİTOKİNLERLE (TGF- $\beta_1$  VE IL-10)  
WHEEZY İNFANT ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Nursel MURATOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ**

**ADANA, 2007**

**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ANNE SÜTÜNDEKİ SİTOKİNLERLE (TGF- $\beta_1$  VE IL-10)  
WHEEZY İNFANT ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Nursel MURATOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ**

**Proje No: TF2005LTP2**

**ADANA, 2007**

## **TEŞEKKÜR**

Tezimin hazırlanmasında yakın desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş'a, uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri geçen hocalarıma, örneklerin çalışılmasında emeği geçen Doç. Dr. Mustafa Yılmaz ve Çocuk İmmünoloji laboratuvarı çalışanlarına, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Arş. Gör. İlker Ünal'a, beni bugünlere getiren ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

**Dr. Nursel MURATOĞLU**

## İÇİNDEKİLER

| <u>No</u>                                             | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| TEŞEKKÜR                                              | III          |
| TABLO LİSTESİ                                         | VI           |
| ŞEKİL LİSTESİ                                         | VII          |
| ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER                             | VIII         |
| ABSTRACT – KEYWORDS                                   | X            |
| 1. GİRİŞ                                              | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER                                     | 3            |
| 2.1. Wheezy infant                                    | 3            |
| 2.1.1. Wheezy infant risk faktörleri                  | 5            |
| 2.1.1.1. Viral enfeksiyonlar                          | 5            |
| 2.1.1.2. İmmünolojik faktörler ve atopi               | 5            |
| 2.1.1.3. Anne sütüyle beslenmeme                      | 6            |
| 2.1.1.4. Pasif tütün içiciliği ve inhalan allerjenler | 6            |
| 2.1.1.5. Diğer risk faktörleri                        | 7            |
| 2.1.2. Wheezing fenotipleri                           | 7            |
| 2.2. Viral enfeksiyonlar ve astım                     | 9            |
| 2.3. Sitokin disregülasyonu ve astım / allerji        | 9            |
| 2.4. Allerjenlerle temas                              | 10           |
| 2.5. Umblikal kord kanı IgE düzeyi                    | 12           |
| 2.6. Anne sütü                                        | 14           |
| 2.6.1. Anne sütündeki proteinler                      | 14           |
| 2.6.2. Anne sütündeki karbonhidratlar                 | 15           |
| 2.6.3. Anne sütündeki lipitler                        | 15           |
| 2.6.4. Anne sütündeki vitaminler                      | 16           |
| 2.6.5. Anne sütündeki minareler                       | 17           |
| 2.7. Anne sütünün immünolojik özellikleri             | 18           |
| 2.7.1. İmmünoglobulinler                              | 18           |
| 2.7.2. Laktoferrin                                    | 19           |
| 2.7.3. Lizozim                                        | 20           |
| 2.7.4. Laktoperoksidaz                                | 21           |
| 2.7.5. İmmün hücreler                                 | 21           |
| 2.7.6. Diğer antienfektif faktörler                   | 21           |
| 2.7.7. Sitokinler                                     | 22           |
| 2.7.7.1. Transforming growth factor- $\beta$          | 24           |
| 2.7.7.2. İnterlökin-10                                | 27           |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                    | 29           |
| 3.1. Vaka seçimi ve örnek toplanması                  | 29           |
| 3.2. Bebeklerin izlemi                                | 33           |
| 3.3. Örneklerde IgE ve sitokin ölçümü                 | 40           |
| 3.3.1. Kordon kanı IgE ölçümü                         | 40           |
| 3.3.2. Kolostrum ve matür sütte sitokin ölçümü        | 40           |
| 3.3.2.1. TGF- $\beta_1$ ölçme yöntemi                 | 40           |
| 3.3.2.1. IL-10 ölçme yöntemi                          | 42           |

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| 3.4. İstatistiksel analiz                        | 43  |
| 4. BULGULAR                                      | 44  |
| 4.1. Çalışmada wheezing grupları                 | 61  |
| 4.1.1. En az bir kez wheezing gelişen bebekler   | 62  |
| 4.1.2. Astım tanılı bebekler                     | 68  |
| 4.1.3. Persistan wheezingli bebekler             | 71  |
| 4.1.4. Rekürren wheezingli bebekler              | 75  |
| 4.1.5. Güncel wheezingli bebekler                | 78  |
| 4.1.6. Viral wheezing geçiren bebekler           | 82  |
| 4.2. Çalışmadaki atopik dermatit grupları        | 86  |
| 4.2.1. Atopik dermatit semptomları olan bebekler | 86  |
| 4.2.2. Atopik dermatitli bebekler                | 90  |
| 4.2.3. Atopik dermatit tedavisi alanlar          | 94  |
| 5. TARTIŞMA                                      | 99  |
| 6. SONUÇLAR                                      | 119 |
| KAYNAKLAR                                        | 124 |
| EKLER                                            | 137 |
| EK-1                                             | 137 |
| EK-2                                             | 138 |
| ÖZGEÇMİŞ                                         | 139 |

## TABLO LİSTESİ

| <b><u>Tablo No:</u></b>                                                                                                       | <b><u>Sayfa No:</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Tablo 1: Çocukluk çağında kronik veya rekürren wheezing ayırıcı tanısı                                                        | 3                       |
| Tablo 2 : Bebeklerin demografik özellikleri                                                                                   | 45                      |
| Tablo 3: Çalışmaya alınan bebeklerin ailelerindeki allerjik hastalık oranları                                                 | 46                      |
| Tablo 4: Anne sütü alma süresi                                                                                                | 48                      |
| Tablo 5: Bebeklerin ek besin başlama zamanı                                                                                   | 49                      |
| Tablo 6: Bebeklere başlanan ek besinler                                                                                       | 49                      |
| Tablo 7: Kordon kanı IgE ve cut-off değeri ile kordon kanı IgA değerleri                                                      | 51                      |
| Tablo 8: Kolostrum alınma günü, TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                                             | 52                      |
| Tablo 9: Atopik ve nonatopik annelerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                               | 54                      |
| Tablo 10: Matür süt alınma günü, TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                                            | 56                      |
| Tablo 11: Kontrollerde sorulan sorular                                                                                        | 58                      |
| Tablo 12: Anket sorularına verilen cevaplar ve yüzdeleri                                                                      | 59                      |
| Tablo 13: Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri | 63                      |
| Tablo 14: 9. ayda en az bir kez wheezing geçiren bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri          | 67                      |
| Tablo 15: Astım tanılı bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                    | 68                      |
| Tablo 16: Persistan wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                            | 69                      |
| Tablo 17: Rekürren wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                             | 75                      |
| Tablo 18: Güncel wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                               | 78                      |
| Tablo 19: Viral wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                | 82                      |
| Tablo 20: Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                   | 86                      |
| Tablo 21: Atopik dermatiti olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                           | 90                      |
| Tablo 22: Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                   | 94                      |
| Tablo 23: Hastaların wheezing ve atopik dermatit sınıflaması                                                                  | 98                      |

## ŞEKİL LİSTESİ

| <u>Sekil No:</u>                                                                                                                           | <u>Sayfa No:</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Şekil 1: İlk ziyaret form örneği                                                                                                           | 31               |
| Şekil 2: Kontrol anket form örneği                                                                                                         | 34               |
| Şekil 3: Çalışmaya alınan bebeklerin kabul aşamaları                                                                                       | 39               |
| Şekil 4: Bebeklerin doğum ayları                                                                                                           | 47               |
| Şekil 5: Annede allerjik hastalık ve kolostrum TGF- $\beta_1$                                                                              | 54               |
| Şekil 6: Annede allerjik hastalık ve kolostrum IL-10 ilişkisi                                                                              | 55               |
| Şekil 7: Annede allerjik hastalık ve matür süt TGF- $\beta_1$ ilişkisi                                                                     | 57               |
| Şekil 8: Annede allerjik hastalık ve matür süt IL-10 ilişkisi                                                                              | 57               |
| Şekil 9: Bir yaşına kadar wheezing gelişen bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                             | 63               |
| Şekil 10: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişme yüzdeleri                                     | 64               |
| Şekil 11: 9 aya kadar wheezing gelişen bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                 | 66               |
| Şekil 12: Astımlı bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyi                                                         | 68               |
| Şekil 13: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre astım tanısı alma yüzdeleri                                                                   | 70               |
| Şekil 14: Persistan wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                         | 72               |
| Şekil 15: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre persistan wheezing olma yüzdeleri                                                             | 73               |
| Şekil 16: Rekürren wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                          | 76               |
| Şekil 17: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre rekürren wheezingli olma yüzdeleri                                                            | 77               |
| Şekil 18: Güncel wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                            | 79               |
| Şekil 19: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre güncel wheezing olma yüzdeleri                                                                | 80               |
| Şekil 20: Viral wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                             | 83               |
| Şekil 21: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre viral wheezing olma yüzdeleri                                                                 | 84               |
| Şekil 22: Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                | 87               |
| Şekil 23: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre atopik dermatit semptomu olma yüzdeleri                                                       | 88               |
| Şekil 24: Atopik dermatiti olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                        | 91               |
| Şekil 25: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre atopik dermatiti olma yüzdeleri                                                               | 92               |
| Şekil 26: Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$ ve IL-10 düzeyleri                                | 94               |
| Şekil 27: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre Atopik dermatit tedavisi alma yüzdeleri                                                       | 96               |
| Şekil 28: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre bir yaşına kadar en az bir kez, persistan, rekürren, güncel, viral wheezing gelişme yüzdeleri | 106              |
| Şekil 29: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre atopik dermatit semptom, tanı ve tedavi yüzdeleri                                             | 110              |
| Şekil 30: Atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$ düzeyleri                                       | 114              |
| Şekil 31: Atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$ düzeyleri                                       | 117              |

## ÖZET

### **Anne sütündeki sitokinlerle (TGF- $\beta_1$ ve IL-10) wheezy infant arasındaki ilişki**

Süt çocukluğu döneminde görülen wheezing atağının başlıca nedeni özellikle RSV enfeksiyonu olmak üzere, viral enfeksiyonlardır. Tekrarlayan wheezinglilerde ise astım tanısı ön plandadır.

Son yıllarda yapılan geniş çaplı araştırmalarda; üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının anne sütü alan çocuklarda anlamlı derecede daha az görüldüğü bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, infantlarda anne sütünün tekrarlayan hırıltı ataklarından koruduğu gösterilmiştir. Anne sütünün hangi komponentinin bu koruyucu etkiyi yaptığı net değildir.

Günümüzde anne sütünün sitokin içerdiği gösterilmiştir. Kolostrumda bol miktarda sitokin vardır ve neonatal dönemdeki immatür organ sistemlerinin gelişimi açısından önemli bir biyoaktif komponenttir.

Bu çalışmada anne sütünün hırıltılı ataklardan koruyucu etkisinin, anne sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 miktarlarıyla ilişkili olup olmadığının saptanması, hayatın ilk yılında ortaya çıkan wheezing tipleri ve sıklığı, bu fenotipleri etkileyen demografik ve beslenme faktörlerin incelenmesi planlandı. Çalışmaya alınan sağlıklı ve matür yenidoğanlar bir yıl boyunca hırıltı gelişimi açısından takip edildi ve annelerinin kolostrum ve matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 miktarları ölçüldü.

Çalışmamızda bebeklerin bir yıl süreyle takibinde %48,8'inde en az bir kez wheezing, %16,2'sinde persistan wheezing, %25,6'sında rekürren wheezing, %30,2'sinde güncel wheezing, %20,9'unda viral wheezing tespit edildi, %9,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu. Wheezing için risk faktörleri tek çocuk olma, annede astım öyküsü iken, doktor tanılı astım için yüksek doğum kilosuydu, atopik dermatit için ise sonbaharda doğma risk faktörüydü. Anne sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10'nun wheezing üzerine etkisi incelendiğinde kolostrumdaki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten değil ama viral orjinli olması muhtemel wheezingten (geçici nonatopik wheezing) koruduğu saptanmıştır.

Astım tanılı bebekler ve güncel wheezinglilerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları daha yüksekti. (p=0,023 ve p=0,002) Bu sonuçlar matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten korumadığı hatta atopi zemini olan bebeklerde wheezing riskini arttırdığını göstermektedir. Astımlı bebeklerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$

konsantrasyonlarının daha yüksek olması da bu fikri desteklemektedir. Sütteki sitokinlerin etkilerini ve infantta uzun dönem moleküler ve biyolojik sonuçlarını öğrenmek için daha çok ve geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Wheezy infant, astım, anne sütü, IL-10, TGF- $\beta_1$ .

## ABSTRACT

### **The relation between cytokine in mother milk (TGF- $\beta_1$ ve IL-10) and wheezy infant**

The main reason of wheezing attacks in infancy period is viral infections, especially RSV infection. Asthma is most important cause of recurrent wheezing.

The recent extensive studies have reported that, upper and lower respiratory system infections are significantly less seen in the children that were fed with human milk. In the studies carried out in developed countries, it has been shown that, breastfeeding protects the infants against recurrent wheezing attacks. However, it is not clear that which component of human milk causes this protective effect.

Today, it has been shown that human milk contains many cytokines. Colostrum contains considerable amount of cytokines which is important bioactive component for the development of immature organ system in neonatal period.

In this study, we aimed to determine whether the protective effect of breastfeeding against wheezing attack is related with the amount of TGF- $\beta_1$  and IL-10 in human milk, and the types and the frequency of the wheezing seen in the first year of the life, and to investigate the demographic and feeding factors that could affect these phenotypes. Healthy and mature newborns were enrolled to the study and are followed for one year for wheezing. TGF- $\beta_1$  and IL-10 amounts in their mothers' colostrums and mature milk were also measured.

After one year follow-up, %48.8 of infants had experienced at least one wheezing attack, in %16.2 persistent wheezing, in %25.6 recurrent wheezing, in %30.2 current wheezing, in %20.9 viral induced wheezing and doctor diagnosed asthma was found in %9.3 in our study. While the risk factors for wheezing are being single child and maternal asthma, for the asthma the risk factor is high birth weight. For the atopic dermatitis, being born in the autumn is the risk factor. When the effect of TGF- $\beta_1$  and IL-10 in human milk is investigated, it has been determined that the level of TGF- $\beta_1$  in colostrums protects not against atopic wheezing but against possible viral induced wheezing (transient nonatopik wheezing). The concentration of TGF- $\beta_1$  in mature milk was higher in infants with asthma and in infants with current wheezing. ( $p=0.023$  and  $p=0.002$ ) These results suggests that the level of TGF- $\beta_1$  in mature milk does not protect against atopic wheezing, indeed increases the wheezing risk in infants with atopy background. Higher concentration of TGF- $\beta_1$  in mature milk of infants with

asthma is also supports this result. More and extensive research should be done in order to investigate the effects of cytokine in human milk and learn about long term molecular and biologic results.

**Keywords:** Wheezy infant, asthma, human milk, TGF- $\beta_1$ , IL-10.

# 1. GİRİŞ

Bebeklerde ve erken çocukluk döneminde wheezing önemli ve sık rastlanan bir sağlık problemidir. 56 ülkede yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması'nda (ISAAC) wheezing prevalansı %4-32 arasında bulunmuştur.<sup>1</sup> Değişik ülkelerde yapılan başka bir çalışma, bir yaştan altındaki çocukların %10-15'inin hırıltılı solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir.<sup>2</sup>

Süt çocukluğu döneminde görülen wheezing atağının başlıca nedeni özellikle RSV enfeksiyonu olmak üzere, viral enfeksiyonlardır. Özellikle tekrarlayan wheezinglilerde ise astım tanısı ön plandadır.<sup>3</sup>

Son yıllarda yapılan geniş çaplı araştırmalarda; üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının anne sütü alan çocuklarda anlamlı derecede daha az görüldüğü bildirilmiştir.<sup>4,5</sup> Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, infantlarda anne sütünün tekrarlayan hırıltı ataklarından koruduğu gösterilmiştir.<sup>6-13</sup> Anne sütündeki bazı maddelerin bu koruyucu etkiyi sağladığı ileri sürülmüştür. Anne sütüyle beslenme tekrarlayan enfeksiyon ajanlarına hızlı bir defans sağlayarak immatür yenidoğan immün sistemini kompanse eder ve enfeksiyonlara direnç kazandırır.<sup>14</sup> İmmatür immünitinin gelişmesini uyaran ve arttıran biyoaktif enzimler, hormonlar, büyüme faktörleri ve immünolojik ajanlar gibi anne sütündeki çok sayıda faktörün koruyucu olabileceği bildirilmektedir.<sup>14-17</sup> Kompleks bir biyolojik sıvı olan anne sütünün hangi komponentinin bu koruyucu etkiyi yaptığı net değildir.

Sitokinler küçük, çözünebilir glikoproteinlerdir ve spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak otokrin-parakrin etki ile immün sistem gelişimi ve fonksiyonlarını yönetirler.<sup>18</sup> Günümüzde anne sütünün sitokin içerdiği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Erken dönemdeki sütte bol miktarda sitokin vardır ve neonatal dönemdeki immatür organ sistemlerinin gelişimi açısından önemli bir biyoaktif komponenttir.

Transforming growth factor-beta-1 (TGF- $\beta_1$ ) anne sütünde en fazla bulunan sitokinlerden biridir.<sup>20</sup> TGF- $\beta$ 'nın infantlarda tekrarlayan enfeksiyonlara defansı sağlayan intestinal mukozadan sekretuar IgA salgılamında ve erken infant dönemde akciğer morfogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>21,22</sup> TGF- $\beta$ 'nın anne sütündeki konsantrasyonu değişkenlik gösterir<sup>23</sup> Bu nedenle TGF- $\beta$ 'nın sekresyonundaki azalmanın hırıltı gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.<sup>24,25</sup>

Hırıltıyla ilişkili olduğu düşünölen anne sütündeki diğör bir sitokin ise antiinflamatuvar etkiye sahip olan interlökin-10 ( IL-10) 'dur. IL-10 makrofaj ve epitel hücrelerinden (anne sütündeki primer hücrelerdir) üretilir.<sup>19</sup> Anne sütünde ölçölebilir düzeyde bulunur, doku ve organların fonksiyonlarını etkiler.

Bu çalışmada anne sütünün hırıltılı ataklardan koruyucu etkisinin, anne sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 miktarlarıyla ilişkili olup olmadığının saptanması, hayatın ilk yılında ortaya çıkan wheezing tipleri ve sıklığı, bu fenotipleri etkileyen demografik ve beslenme faktörlerin incelenmesi planlandı. Bu amaçla çalışmaya alınan sağlıklı ve matür yenidoğanlar bir yıl boyunca bu bebekler hırıltı gelişimi açısından takip edildi ve annelerinin kolostrum ve matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 miktarları ölçöldü.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Wheezy İnfant

Wheezing (hışıltı) alt solunum yollarında obstrüksiyon sonucu gelişen, çoğunlukla ekspiratuar bazen bifazik duyulan, ekspiryum uzunluğunun eşlik ettiği müzikal bir sestir. Alt solunum yollarının kısmi obstrüksiyonu sonucu gelişir. Her yaşta görülebilmekle birlikte; bronkospazm, mukozal ödem ve aşırı sekresyon birikimi zaten küçük olan hava yollarında rölatif olarak fazla obstrüksiyon etkisi yarattığından küçük yaşlarda daha siktir. Bu sıklık yaş ilerledikçe belirgin şekilde azalmaktadır.<sup>2</sup> Çocukların en az %30'u hayatın ilk 3 yılında bir veya daha fazla sayıda hırıltılı solunum atağı geçirmektedir.<sup>26</sup>

Üç kere veya daha fazla hırıltılı solunum atağı geçiren ve yapılan incelemelerle altta yatan bir hastalık bulunamayan çocuk için “wheezy infant” terimi kullanılmaktadır.<sup>27</sup> Çocukluk çağında tekrarlayan veya sürekli devam eden hırıltılı solunum; çoğu zaman reaktif hava yolu hastalığı, infantil astım veya viral bronşiolite bağlıdır. Ayırıcı tanı tablo 1’de gösterilmiştir.<sup>28</sup>

**Tablo 1: Çocukluk Çağında Kronik Veya Rekürren Wheezing Ayırıcı Tanısı**

#### **Reaktif havayolu hastalığı**

İnfantil astım

Egzersizin indüklediği astım

Enfeksiyonla ilişkili hava yolu reaktivitesi

Hipersensitivite reaksiyonu

#### **Allerjik bronkopulmoner aspergillozis**

#### **Konjestif kalp yetmezliği**

Mitral stenoz

Sol ventrikül yetmezliği

**Tablo 1: Çocukluk Çağı Kronik Veya Rekürren Wheezing Ayırıcı Tanı (Devamı)**

**Dinamik havayolu kollapsı**

Bronkomalazi  
Trakeomalazi  
Vokal kord disfonksiyonu

**Aspirasyon**

Yabancı cisim  
GÖR  
Akalazya  
Trakeoözafajiyal fistül

**Havayolu basısı**

Vasküler ring  
Anormal indominate arter  
Pulmoner arter dilatasyonu  
Bronşiyal, pulmoner kist  
Lenf nodu (tüberküloz vb)  
Tümör (timoma, karsinoid tümör vb)

**Bronşiyal sekresyon artışı**

Bronşit, bronşektazi  
Kistik fibröz  
İmmotil silia sendromu  
İmmün yetmezlikler (özellikle IgA eksikliği)  
Vaskülit (Churg-Strauss sendromu vb)  
Lenfanjektazi  
Alfa-1 antitripsin eksikliği

**İntrinsik havayolu lezyonları**

Endobronşiyal tümör  
Endobronşiyal granülasyon dokusu  
Bronşiyal, trakeal stenoz (postentübasyon sendromu vb)  
Bronşiolitis obliterans  
Bronkopulmoner displazi sekeli  
Sarkoidoz

### **2.1.1. Wheezy İnfant Risk Faktörleri**

#### **2.1.1.1. Viral Enfeksiyonlar**

İki yaş altında hırıltı atağının en sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Bir çalışmada akut ekspiratuar wheezing nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %88’inde viral ajan saptanmıştır.<sup>29</sup>

En sık etken RSV (respiratuar sinsisyal virüs) iken, parainfluenza ve adeno virüs sık rastlanan diğer etkenlerdir.<sup>30,31</sup> Finlandiya’da yapılan bir çalışmada 12-35 ayda en sık etken RSV(%54) ve respiratuar picornavirüs (%42) iken 3 yaş üzeri en sık etken respiratuar picornavirüs (%82) olarak saptanmıştır.<sup>29</sup>

Enfeksiyon bronş ağacında inflamasyona yol açarak hava yollarında ödem ve mukus artışı yapar. Bronşiolitlerin %30-50’inde rekürrens görülür. Bir çalışmada bronşiolit geçiren çocuklar 10 yıl boyunca gözlemlendiğinde; solunum yollarında fonksiyon bozukluğu, solunum hastalıklarının ve bronşial hiperreaktivitenin arttığı saptanmıştır.<sup>32</sup> Viral enfeksiyona sekonder gelişen bronş reaktivitesiyle hırıltılı solunum gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir.<sup>33,34</sup> Normal popülasyona göre bronşiolit geçiren çocuklarda astım prevelansı daha yüksektir.<sup>35,36</sup>

#### **2.1.1.2. İmmünolojik Faktörler ve Atopi**

Viral enfeksiyon seyri sırasında spesifik IgE oluşan hastalarda wheezing atağının tekrarlama ihtimali daha fazladır.<sup>34</sup> Kendisinde atopi olan (egzema, besin alerjisi, alerjik rinit) çocuklarda wheezing gelişme olasılığının belirgin arttığı gösterilmiştir.

Ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hırıltılı solunum riski artmıştır. Yapılan bir çalışmada ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hırıltılı solunum oranı %58 olarak saptanmıştır.<sup>37</sup> Başka bir çalışmada ise ilk 3 yaşına kadar 2 veya daha fazla wheezing geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin ailede atopi öyküsü varsa 4 kat arttığı; ilk 3 yaşına kadar yılda 2 veya daha fazla wheezing geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin ise ailede atopi öyküsü varsa 12 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>38</sup>

### 2.1.1.3. Anne Sütüyle Beslenmeme

Çeşitli ülkelerdeki çalışmalarda anne sütü alan bebeklerde hırıltılı solunum ataklarının daha az olduğu gösterilmiştir. Diğer beslenme şekillerinde erken antijenik duyarlanma ve besin alerjisine bağlı hırıltı gelişebilir ancak anne sütüyle beslenen bebeklerde bu risk yoktur. Ayrıca anne sütünün viral enfeksiyonlara karşı sağladığı pasif immünite hırıltılı solunum sıklığını azaltmaktadır.<sup>30</sup> Wright ve arkadaşlarının 1200'ün üzerinde infant ile yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk 4 ay hırıltılı hastalık riskini azalttığını göstermiştir ancak bu koruyucu etkinin 4 aydan sonra devam etmediğini saptamıştır.<sup>39</sup> Benzer bir çalışmada ilk 4 ayda anne sütüyle beslenme ile 6 yaşta nonatopik çocuklarda rekürren hırıltılı hastalık sayısının azaldığı gösterilmiştir.<sup>40</sup> Anne sütüyle beslenmenin ciddi astım gelişimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>41</sup>

### 2.1.1.4. Pasif Tütün İçiciliği ve İnhalan Allerjenler

Ailesi sigara içen çocuklarda hırıltı ve alt solunum yolu hastalığı riski artmaktadır.<sup>42</sup> Başka bir çalışmada ise sağlam çocuklara oranla, hırıltılı çocukların pasif sigara içiciliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Nikotinin başlıca metaboliti olan kotinin sigaraya maruz kalan annelerde plasental doku, amniyotik sıvı ve fetal serumda ilk trimesterden itibaren tespit edilmiştir.<sup>44</sup> Hamilelikte sigara kullanımı; hipoksi nedeniyle fetal distres, düşük doğum tartısı ve akciğer elastin içeriğinde azalmaya sebep olmaktadır.<sup>45</sup> Hamilelikte sigara içimi ile, doğum sonrası bebeğin yanında içilme bile ilk 2 yaşta rekürren wheezing riski artmaktadır. Bu etki özellikle 2. trimesterde sigara içiminde daha belirgin olmaktadır.<sup>46</sup>

Ev tozu akarları ve polenler gibi inhalan allerjenlere süt çocukluğunda yoğun temas atopik duyarlanma ve astım için risk faktörüdür.<sup>47</sup> Ev içi allerjenlere temas ile astım gelişimi arasındaki ilişki uzun zamandır gösterilmesine rağmen allerjenlerle kritik karşılaşmanın zamanlaması net olarak bilinmemektedir.<sup>48</sup>

Şehirlerde yaşayanlarda, kırsal bölgelerde yaşayanlara göre atopi, astım ve wheezing gelişme riski artmaktadır.<sup>49, 50, 51</sup>

### 2.1.1.5. Diğer Risk Faktörleri

Prematürelerde ve düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde hırıltılı solunum daha sıktır. Bu bebeklerde akciğer gelişim bozukluğu ve bronş hiperreaktivitesi olduğu düşünülmektedir.<sup>52</sup> Mekanik ventilatör tedavisi alan ve bronkopulmoner displazi gelişen hastalarda hırıltı riski çok artmıştır.<sup>30</sup>

Prevelans çalışmalarında hırıltı semptomunun adolesan döneme kadar erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup>

Kardeşlerle temas veya kreşe gitme ile enfeksiyon riski artar ve bu da erken wheezing riskini arttırırken, tekrarlayan geç başlangıçlı wheezing riskini azaltır.<sup>54</sup> Kreşe giden çocuklarda ilk 2 yaşta viral enfeksiyon ve viral enfeksiyon ilişkili wheezing riski artar, fakat annede astım öyküsü yoksa 6 yaşına geldiğinde astım gelişme oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir.<sup>55</sup> Ayrıca kreşe giden veya kardeşle teması olan çocuklarda viral enfeksiyonun wheezinge sebep olma ihtimali artmıştır. Nedeni tam bilinmese de bu çocuklarda daha fazla miktarda virüse maruz kalmanın etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>56</sup> İnfant dönemde sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım ve alerji gelişme riski daha azdır. Bu etkinin viral enfeksiyonlarla T helper 1 (Th1) yönünde stimülasyon ve interferon-gama(IFN- $\gamma$ ) cevabında değişiklik olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>56</sup>

Evcil hayvanlarla küçük yaşlarda temasın hırıltı ve astım için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup>

### 2.1.2. Wheezing Fenotipleri

Çocuklarda wheezing farklı yaşlarda başlayıp, bazı çocuklarda yaşla beraber geçerken, bir kısmında persistan seyretmektedir. Wheezing gelişim yaşıyla oluşum mekanizması ve persistansı yakın ilişkili olduğundan literatürde wheezing 3 grupta incelenmektedir.<sup>58</sup>

1. **Geçici wheezing:** Wheezing ilk 3 yaşta gelişir ve 3 yaşından sonra azalarak kaybolur.

2. **Persistan wheezing:** İlk 3 yaşta wheezing gelişir ve 3 yaş sonrası da devam eder ve büyük çoğunluğu ilerde astım tanısı alır.
3. **Geç başlangıçlı wheezing:** ilk 3 yaşta wheezing yokken 3-6 yaş arasında başlar.

Bu 3 fenotipin oluşumunda hem virüsler hem de çocuğa ait faktörler rol oynar. Virus spesifik IgE oluşumu (örneğin RSV ve parainfluenza virusa karşı),<sup>59,60</sup> çeşitli viral peptidlere karşı oluşan sitokin cevabının tipi,<sup>61</sup> ve virüsün cinsi virüslere ait faktörleri oluşturur. Çocuğa ait faktörler geçici wheezingte doğumdaki düşük akciğer kapasitesiyken;<sup>62</sup> persistan wheezingte pasif sigara içiciliği, annede astım öyküsü ve 9-12 aylarda saptanan serum IgE yüksekliğidir.<sup>63,64</sup> Altı yaşta allerjik sensitizasyon prevelansı hem persistanda hem de geç başlangıçlı wheezingte artmışken 9. ayda serum IgE yüksekliği sadece persistan wheezing grubunda armıştır.<sup>58</sup> Bu farklılık; iki fenotip oluşumunda genetik ve çevresel etkileşimin değişen oranlarda etkili olduğunu düşündürmektedir.

Wheezing fenotipleri ayrıca atopi durumuna göre de farklı bir biçimde sınıflandırılmaktadır.<sup>65</sup>

1. **Nonatopik wheezing:** Tüm yaşlarda atopi saptanmaz.
2. **Erken çocukluk çağı atopik wheezing:** 4 yaş öncesi atopi olup 10 yaşta atopi kaybolur.
3. **Geç çocukluk çağı atopik wheezing:** 4 yaşta atopi saptanmazken 10 yaşta atopi mevcuttur.
4. **Kronik çocukluk çağı atopik wheezing:** 4 ve 10 yaşta atopi mevcuttur.

Erken geçici wheezingin önemli bölümü nonatopiktir. Yapılan bir çalışmada 10 yaşında wheezingli olan çocukların yaklaşık yarısı atopiktir.<sup>66</sup>

Kurukulaaratchy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada wheezingli çocukların %57,6'sı nonatopik, %25,6'sı kronik çocukluk çağı atopik, %13,2'si geç çocukluk çağı atopik ve %3,5'u erken çocukluk çağı atopik wheezingli olduğu saptanmış. Wheezing atak sıklığı en çok kronik çocukluk çağı atopik wheezing grubunda iken, en az nonatopiklerde görülmüş. Kronik çocukluk çağı atopik wheezinglilerde astım tanısı konma oranı daha fazladır, bu fenotipte hastalık daha şiddetli ve daha fazla tedavi ihtiyaçları olduğu görülmüştür. Ayrıca 10 yaşta bronşiyal hiperreaktivite en sık bu fenotipte saptanmıştır.<sup>65</sup>

Nonatopik wheezing için tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, infat dönemde rekürren nazal semptomlar, ilk 4 yaşta sigara maruziyeti ve maternal astım risk faktörleridir. Erken çocukluk çağı atopik wheezinglilerde güçlü bir genetik predispozisyon yoktur ve anne sütünün koruyucu etkisi vardır. Kronik çocukluk çağı atopik wheezingliler için erkek cinsiyet, infant döneminde rekürren akciğer enfeksiyonları, egzema, ilk 4 yaşta sigara maruziyeti ve allerjik aile öyküsü (astım ve egzema) risk faktörleridir. Geç çocukluk çağı atopik wheezing; infant dönemde rekürren akciğer enfeksiyonları, maternal astım, ailede ürtiker öyküsü ve köpek maruziyetiyle ilişkilidir.<sup>65</sup>

Persistan wheezing ve astım oluşumunda başlıca iki faktör suçlanmaktadır: Atopi (genetik faktör) ve alt solunum yolu enfeksiyonları (çevresel faktör). Bu iki faktör arasında iki yönlü ve dinamik bir etkileşim vardır. Atopik durum viral enfeksiyonlara alt solunum yolunun cevabını etkilerken, viral enfeksiyonlar allerji gelişiminde etkilidir.<sup>67</sup> Bazı araştırmacılar infantil RSV enfeksiyonlarının sonraki dönemlerde allerjik sensitizasyon riskini arttırdığını belirtmektedir.<sup>68</sup>

## **2.2. Viral Enfeksiyonlar Ve Astım**

Akut viral enfeksiyonların; infant ve küçük çocuklarda wheezingle ilişkili hastalık gelişimi, çocuk ve yetişkinlerde akut astım atağını tetikleme, artmış hava yolu duyarlılığı, hava akımı, akciğer hacmi ve gaz değişim anomalileri gibi havayolu fizyolojisinde kısa ve uzun süreli değişiklik gibi klinik durumlarla bağlantısı bilinmektedir.<sup>67</sup> Özellikle RSV olmak üzere bazı viral enfeksiyonlar ilk dekada astım başlangıcına katkıda bulunmaktadır.<sup>69</sup> 1 yaşına gelmiş infantların %50-65'i, 2 yaşındakilerin ise tamamına yakını RSV enfeksiyonu geçirir.<sup>70</sup> Bu da RSV'nin rekürren wheezing ile ilişkili olduğunu, ancak tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir.

## **2.3. Sitokin Disregülasyonu Ve Astım / Allerji**

Wheezing ve astım gelişiminin sadece viral faktörlerle açıklanamaması nedeniyle çalışmalar sitokin disregülasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Th1/Th2 inbalansı astım gibi çeşitli atopik hastalıkların başlangıcına katkıda bulunur.<sup>71</sup> Doğumda plasental

kaynaklı Th2 trofik faktörler ve kord kanı sitokin profili yenidoğan mononükleer hücre yanıtının Th2 yönüne kaymasına ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 salgılanmasına sebep olur.<sup>72</sup> Bu rölatif Th1/Th2 inbalansı sonucu interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) üretimi azalır ve bu allerjik hastalık ve astım gelişimine zemin hazırlar.<sup>72, 67</sup>

IFN- $\gamma$  infant dönemde respiratuar hastalıkların şiddetinin sınırlandırılmasında önemli bir rol oynar. IFN- $\gamma$  fagosit edilen mikroorganizmaların nitrik oksit indüksiyonu yoluyla öldürülmesi için makrofaj stimülasyonunda, NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositlerin antiviral etkinliğinde kritik rol oynar.<sup>73</sup> Bu nedenle IFN- $\gamma$  üretiminde veya reseptöründe yetersizlik olan çocuklarda viral enfeksiyonlardaki klinik daha ağır olmaktadır.<sup>74</sup> Allerjik hastalık veya astım gelişme riski yüksek olan çocuklarda kord kanı mononükleer hücrelerde IFN- $\gamma$  ve IL-13 üretiminin azaldığını gösteren çalışmalar vardır.<sup>75, 76, 77</sup> Riskli çocukların, nonatopik normal kontrol grubuna göre IFN- $\gamma$  üretim kapasitesinin azaldığı saptanmıştır.<sup>72, 78, 79</sup> Bu farklılık hayatın ilk dekatında çok belirgin olmasa da nonatopiklere göre atopik çocukların lenfositlerinde IFN- $\gamma$  üretiminde azalma ilk yıllardan itibaren giderek artar. Bu kritik zaman periyodunda atopik çocukta akciğerlerde viral solunum yolu enfeksiyonları gibi çevresel stres faktörlerine duyarlılık artmıştır.<sup>67</sup>

Sitokin regülasyonu potansiyel olarak doğumda olup viral enfeksiyonlara verilen yanıtı etkilemektedir. Kritik periyotta RSV gibi bazı virüslerle enfeksiyon geliştiğinde sitokin disregülasyonu ile RSV enfeksiyonunun kombinasyonu sonucu bronşiolit gelişmekte ve ilerleyen dönemlerde persistan wheezing veya astım gelişebilmektedir. İnfantta sitokin disregülasyonu olmasına rağmen (allerjik duyarlanma ve astım gelişim riski artmıştır) infantil RSV enfeksiyonu geçirmezse, bu infantlarda semptom başlama yaşı geç çocukluk ve adolesan yaşa kaymaktadır. Sitokin regülasyonu normalse RSV enfeksiyonu ile klinikte üst veya alt solunum enfeksiyonu bulguları görülmekte ve rezolüsyon ile sonuçlanmaktadır.<sup>67</sup>

## **2.4. Allerjenlerle Temas**

Allerjinin genetik temeli ortaya konulmuşsa da, genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi hastalığın şiddeti ve progresyonunu belirlemektedir.<sup>80</sup> Bu kompleks etkileşim hayatın çok erken döneminde; semptomlar görülmeden çok önce

başlamakta ve allerjik fenotipe yol açacak immün cevap farklılığı doğumda oluşmaktadır.<sup>81</sup> Atopi astım gelişimi için majör risk faktörüdür. Bu nedenle allerjik sensitizasyonun zamanı ve mekanizması önem kazanmaktadır. Fetal gelişimde çevresel faktörlerle immün cevapta Th2 yoluna bir eğilim oluşmakta ve bu Th2 cevap paterni sonucunda IL-4 ve IL-10 artmakta, IL-2 ve IFN- $\gamma$  azalmaktadır.<sup>82</sup>

Duyarlanmanın gebeliğin ilk çeyrek diliminde oluştuğu ve 18-22 gestasyon haftasında T hücre prekürsörlerinin antijen uyarısıyla matürleştiği bilinmektedir.<sup>83, 84</sup> Amniyotik sıvıda IgE ve Th2 sitokinlerinin varlığı gösterilmiştir ve bunların fötusun maternal parazitlerden korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>85</sup> Amniyotik sıvıdaki IgE ve IL-4, dendritik ve mast hücre reseptörlerinde artışa sebep olarak fötal T hücrelerinin duyarlanmasına yol açar. Fötus, amniyotik sıvıyı yuttuğu ve aspire ettiği için IgE ve sitokin içeren amniyotik sıvıyla temas sadece deri yoluyla değil, gastrointestinal ve respiratuar yolla da oluşur. 16. gestasyon haftasından itibaren deri, bağırsak ve akciğerler IgE'ye maruz kalırsa doğum sonrası atopik hastalık belirtileri görülür.<sup>86</sup>

10 ng/ml IgE ve  $10^{-12}$  M allerjen miktarı bile düşük afiniteli IgE reseptörü olan B hücrelerinin spesifik T hücrelerini aktive etmesini sağlar.<sup>87</sup> Dendritik hücreler yüksek afiniteli IgE reseptörü eksprese ettiğinden bu aktivasyonu daha küçük konsantrasyonlarda IgE ve allerjen ile yapabilirler. Allerjen-IgE kompleksi reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır. MHC clas II molekülleriyle sunulur ve allerjen spesifik T hücrelerini hızla aktive eder.<sup>88, 89</sup> Maternal kaynaklı IgE ve allerjenlerin mevcudiyeti ile Fc $\epsilon$ RI eksprese eden dendritik hücrelerde IgE aracılı antijen sunumu fetüste ilk immün cevapta önemli rol oynar. Dendritik hücrelerdeki Fc $\epsilon$ RI gestasyon döneminde allerjenlerin T hücrelerini aktive etmesi sensitizasyona sebep olur ve gebeliğin ikinci trimestirinde oluşan bu süreç sonrasında artar.<sup>86</sup> Yapılan çalışmalarda 17. gestasyon haftadan itibaren bağırsaklarda CD83<sup>+</sup> dendritik hücreler, 13 gestasyon haftadan itibaren T hücreler gösterilmiştir.<sup>90, 91</sup>

Hayvan modellerinde antijen maruziyetinin zamanı, dozu, devamlılığı ve şeklinin tolerans veya immün tetiklenme yönüne kaymada etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>92</sup> Sonuçta yaşamın erken döneminde allerjen maruziyeti direk allerjik sensitizasyona sebep olabilir.

Doğumda umbilikal kord IgE yüksekliği ve allerjen spesifik T hücre reaktivitesinin gösterilmesi immatür immün sistemin allerjen maruziyetinin antenatal dönemde olduğunu göstermektedir. Gebelik sıvılarında *Dermatophagoides p 1* 'in saptanması ile maruziyetin antenatal olduğunu kanıtlamıştır.<sup>93</sup> 16-17. Gestasyon haftasında rutin amniosentez yapılan annelerin plazma örneklerinin %21'inde *Dermatophagoides p 1* (ortalama konsantrasyonu 5,9 ng/ml) saptanmış. Pozitif plazma örneği olan annelerin %56'ında amniyotik sıvıda akar antijeni (ortalama konsantrasyonu 1,1 ng/ml) saptanmış. Pozitif maternal plazmalı annelerin bebeklerinde doğumda kord kanında %63 oranında *Dermatophagoides p 1* saptanmış. Bu çalışma, 16. gestasyon haftada ve doğumda fetal çevrede allerjenin varlığını göstermektedir.

İkinci trimesterde bağırsaklarda antijenlerin varlığı, antijen spesifik yanıtı başlatır. Üçüncü trimesterde maternal çevre ve annenin IgE/IgG oranı ile antijen spesifik IgE yanıtı azalma eğiliminde olabilir.<sup>94, 95</sup> Maternal antijen-spesifik IgG aynı allerjene karşı tekrarlayan IgE yapımından korumaktadır.<sup>96</sup>

## 2.5. Umbilikal Kord Kanı IgE Düzeyi

Hayatın erken döneminde allerjenlere temasın gösterilmesi, kord kanı IgE düzeyinin ilerde gelişecek allerjik hastalığın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.<sup>97</sup> IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonları çoğu allerjik hastalıkta rol oynar. Atopi IgE ilişkili bir duyarlanma çeşididir.<sup>98</sup> Maternal IgE'nin plasental geçişi yoktur ve maternal IgE düzeyiyle plasental ve umbilikal kord IgE düzeyleri arasında bir ilişki yoktur. Yapılan bir çalışmada fötüsün 11. gestasyon haftasından itibaren IgE üretme yeteneğinin başladığı ve kord kanındaki lenfositlerin IgE içerdiği gösterilmiştir.<sup>99</sup> Bu nedenle kord kanı IgE düzeyi fetal orjinlidir.

Ailede atopi üyküsü, etnik orjin, maternal sigara içimi, gebelikte progesteron kullanımı gibi birçok faktör kord kanı IgE düzeyini etkilemektedir.<sup>100-102</sup> Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek bebeklerin ve erken yaz ve erken kış aylarında doğan bebeklerin kord kanında IgE seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiş. Aynı çalışmada ayrıca gestasyonel yaş ve maternal IgE seviyelerinin de kord kanı IgE seviyelerini etkilediği tespit edilmiştir.<sup>103</sup> Başka bir çalışmada ise anne ve babasında atopi üyküsü olanlarda, geç sonbahar döneminde doğanlarda, erkek

bebeklerde ve gebelikte alkol ve kafein alanlarda kord kanı IgE düzeyi yüksek bulunmuştur.<sup>104</sup> Hansen ve arkadaşlarının 2814 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada erkek bebeklerde kord kanı IgE düzeyi daha yüksek, sonbaharda doğanlarda daha düşük saptanırken, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan kord kanı IgE düzeyiyle ilişkisiz olduğu bulunmuştur.<sup>105</sup>

Çocuklarda kord kanı IgE düzeyinin allerjik hastalık belirteci olarak kullanılabilmesi için kord kanına maternal kan kontaminasyonunun ekarte edilmesi gerekir. Fetal kana maternal kan kontaminasyonunu tespit etmekte en sık kullanılan yöntem kord kanı IgA düzeyi ölçümüdür.<sup>106</sup>

Orgel ve arkadaşlarının 1975 yılında yüksek kord IgE düzeyinin ilerde allerjik hastalık gelişeceğinin göstergesi olduğunu ileri sürmelerinden<sup>107</sup> bu yana çok sayıda çalışma yapılmış ve yüksek kord IgE düzeyinin atopiyle ilişkisine dair çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Ancak çoğu çalışmada hasta sayısının az ve gözlem süresi kısa olması,<sup>100,101,108</sup> bazı çalışmalarda ise allerjen sensitizasyonunun objektif bulgulara dayandırılmaması bu çelişkili sonuçların sebebi olabilir.<sup>101,64,107</sup>

Halonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek kord IgE düzeyiyle erken başlangıçlı atopik dermatit arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.<sup>64</sup> Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kord kanı IgE'sinin atopik hastalık göstergesi olarak kullanılamayacağını<sup>109</sup> ancak 18 ay gözlemlediklerinde allerjik hastalıkların (yüksek serum IgE düzeyiyle seyreden atopik hastalıklar olarak tanımlamışlar) göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>110</sup> Gözlem süresini 5 yıla uzattıklarında kord kanı IgE düzeyi 0,3 kU/l ve yukarısı olanlarda allerjik hastalık riskinin önemli ölçüde arttığını saptamışlardır.<sup>111</sup>

Edenharter ve arkadaşlarının yaptığı, 1314 yenidoğanı içeren 5 yıllık gözlem süresi olan çalışmada yüksek kord IgE seviyesiyle rekürren wheezing arasında ilişki saptanmazken, 12 aydaki sensitizasyonla pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>112</sup>

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, maternal atopiyle yüksek kord IgE seviyesi ve infantil egzema arasında korelasyon gösterilmiş. Maternal IgE seviyeleri kord kanı IgE yüksekliğiyle ve infant atopisiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>113</sup> Başka bir çalışmada da bir veya iki ebeveyninde atopi olan bebeklerde, ebeveynlerinde atopi olmayanlara göre daha yüksek kord IgE düzeyleri saptanmıştır.<sup>104</sup>

Chandra ve arkadaşlarının çalışmasında, kord kanı IgE düzeyi yüksek olan bebeklerde atopik egzema ve wheezing riskinin arttığı saptanmıştır. Kord kanı IgE düzeyi 0,7 U/ml'den az olanlarda bu risk ailede atopi öyküsü olanlarda %13,4 atopisi olmayanlarda %1,1 iken kord kanı IgE'si 0,7U/ml'den fazla olanlarda bu riskin %58,8 ve %52,8'e yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada en az 3 ay sadece anne sütü verilen bebeklerde egzema ve wheezing insidansı belirgin olarak az iken (%12), formül mamalarla beslenenlerde daha fazla(%32) olarak gözlenmiştir.<sup>114</sup>

Kord kanı IgE çalışmalarının dışında yapılan bir çalışmada kord kanındaki anti-IgE IgG antikorları araştırılmış. Her iki ebeveyninde de allerjik hastalık olan sağlıklı çocukların kord kanında anti-IgE IgG düzeyleri aynı predispozisyona sahip ve allerjik olan çocuklara oranla belirgin yüksek saptanmış. Allerji riskinden bağımsız olarak da kord kanı anti-IgE IgG düzeyi 350 AU/I'den yüksek olan çocuklarda atopik hastalık prevalansı belirgin olarak daha az saptanmıştır. Sonuç olarak yüksek anti-IgE IgG düzeylerinin çocuklarda allerji ve erken gelişen atopik hastalıklardan koruduğu ve semptomların şiddetini azalttığı düşünülmektedir.<sup>115</sup>

## **2.6. Anne Sütü**

İlk 4-5 gün içinde salgılanan anne sütüne kolostrum denir. Daha sonraki süte göre daha az miktarda yağ ve laktoz içerirken; proteinler, özellikle globülinler, sodyum, klor ve A vitamini daha yüksek miktarda bulunmaktadır.<sup>116</sup>

Laktasyonun 4-5. günü geçici süt oluşmaktadır. Daha sonra protein ve mineraller giderek azalır, yağ ve laktoz ise artmakta ve olgun (matür) süt üretimi başlamaktadır.<sup>116</sup>

Anne sütündeki protein, karbonhidrat, lipid, mineral ve vitaminler besin içeriğini oluşturur.

### **2.6.1. Anne Sütündeki Proteinler**

Kolostrumda protein miktarı 15,8 g/L iken, matür sütteki protein miktarı 8,0-9,0 gr/L'ye düşer.<sup>19</sup> Anne sütünde esansiyel aminoasitler, koruyucu faktörler (immunoglobulinler, lizozim, laktoferrin vb), vitamin bağlayıcı proteinler(folat, D vitamini ve B<sub>12</sub> vitamini vb bağlayıcı proteinler), hormon bağlayıcı proteinler ( tiroksin,

kortikosteroid vb bağlayıcı proteinler), enzimler (amilaz, lipaz vb), hormonlar (insülin, EGF, TGF, prolaktin vb) gibi çok sayıda protein yapıda biyoaktif maddeler bulunmaktadır.

Anne sütündeki proteinlerin yaklaşık üçte biri kazein, üçte ikisi ise whey proteininden oluşmaktadır. Whey proteinleri alfa-laktalbumin, laktoferrin, immüoglobülinler, lizozim ve serum albumini olmak üzere beş fraksiyondan oluşmaktadır.<sup>117</sup>

Anne sütünde serbest aminoasitler, karnitin, taurin, nükleotidler, nükleik asitler ve poliaminler gibi çok sayıda nonprotein nitrojen komponent bulunmaktadır. Uauy ve arkadaşları lenfoid doku ve intestinal epitel gibi hızlı yenilenen dokularda nükleotid üretilmediğini ve bu nedenle eksojen pürin ve pirimidin alımı gerektirdiğini göstermişlerdir.<sup>118</sup> Anne sütü bol miktarda nükleotid içermektedir.<sup>119</sup>

### **2.6.2. Anne Sütündeki Karbonhidratlar**

Anne sütündeki karbonhidrat laktozdur, ortalama konsantrasyonu 68 g/L olup toplam kalorisinin %38'ini oluşturur.<sup>120</sup> Yavaş ve kolay sindirildiğinden kan şekerini çocuğun fizyolojisine uygun olarak düzenler, kalsiyum ve diğer minerallerin emilimine yardımcı olur, barsak bakterileri tarafından laktik aside çevrilerek, dışkıda istenmeyen mikroorganizmaların üremesini engeller. Laktozun galaktoz komponentinin lipidlerle bileşikleri beyin dokusu gelişimi için çok önemlidir. Anne sütünde çok az miktarda glukoz (0,02 g/L), galaktoz ve bazı kompleks karbonhidratlar da bulunmaktadır.<sup>117</sup> Bazı oligosakkaritler patojenlerin epitele bağlanmasını inhibe eder ve bifidus faktör ile bağırsaklarda bifidobakterilerin üremesini sağlar.<sup>121</sup>

### **2.6.3. Anne Sütündeki Lipitler**

Anne sütündeki miktarı 30-50 gr/L olan yağların %98'i trigliseritten oluşur, total kalorisinin %45-55'ini oluşturmaktadır. Anne sütü esansiyel yağ asitlerinden, özellikle linoik ve linoleik asit yönünden zengindir.<sup>122</sup> Kolostrumda daha fazla olmak üzere; anne sütünün çoklu doymamış yağ asitlerden zengin olması beyin gelişimi, myelinizasyon, retinal işlevler ve hücre proliferasyonunun normal olmasını sağlar. Sütün içerdiği yağ

miktarı, insandan insana, laktasyonun zamanına göre değişkenlik gösterir. Bebek beslenmesi süresince 2 tip süt salgılanır. Emzirmede ilk gelen süt (fore milk –ön süt) yağdan fakir, laktozdan zengin sulu süttür. Bu sütün özelliği öncelikle çocuktaki dehidratasyonu ve hipoglisemiyi önlemesidir. Beslenme süresi uzadıkça sütün yağ içerdiği 3 kat, proteini ise 1,3 kat artış gösterir ve emzirmenin sonuna doğru salgılanan ve yağdan zengin olan sütü (hind milk) alan çocuk doygunluk hissederek memeyi bırakır.

#### 2.6.4. Anne Sütündeki Vitaminler

Anne sütündeki vitaminler annenin beslenme durumundan etkilenmektedir. Annenin vitamin defisiti varsa, vitamin alımını takiben sütte vitamin miktarı artar ancak annenin vitamin düzeyi normalse vitamin alımıyla sütte belirgin artış gözlenmez.<sup>120</sup> Normal beslenen bir annenin sütü K ve D vitaminleri hariç tüm vitaminleri yeterli düzeyde içermektedir.<sup>122</sup>

Anne sütündeki A vitamini annenin diyetle alımından etkilenmektedir ve konsantrasyonu 200-600 mg/L arasında değişmektedir.<sup>123</sup> Plazma retinol bağlayıcı protein konsantrasyonu erken laktasyon döneminde yükselirken, sütün A vitamini içeriğine paralel olarak azalmaktadır. Anne sütü çeşitli karotenoidler ( $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten, lutein, kriptoksantin, likopin) ve retinol (erken sütte 2mg/L ve matür sütte 0,2-0,4 mg/L) içermektedir.<sup>124</sup>

Anne sütünde D vitamini ve metabolitleri 0,1-1,0  $\mu$ g/L arasında bulunur. Yenidoğanda hepatik hidroksilaz aktivitesi gelişmemiştir. Anne sütünde D vitamininin 25-OH formunda olması bebeğin fizyolojik durumuna uygunluk gösterir. Bununla birlikte anne sütünde 22 İU/lt D vitamini vardır ve bu miktar çocuğun gerekinmesi olan 400 İU/litre ‘den(veya 10mg kolekalsiferolden) oldukça azdır, destek yapılması gereklidir.<sup>124</sup>

Anne sütündeki K vitamini konsantrasyonu 1-9  $\mu$ g/L arasında değişebilirken daha çok 2-3  $\mu$ g/L olarak saptanır. Transplasental geçişi az olduğundan infant depoları düşük olarak doğar. Anneye 5-20 mg/d K vitamini desteği, sütte ve infant plazma K vitamini düzeyinde artışa sebep olur.<sup>125</sup>

Anne sütündeki E vitaminin %83'ü  $\alpha$ -tokoferoldür.  $\beta$ -tokoferol,  $\gamma$ -tokoferol ve  $\delta$ -tokoferol çok az miktarlarda bulunur. Tokoferolün kolostrum konsantrasyonu 8 mg/L iken matür sütte 3-4 mg/L'ye düşer.<sup>124</sup>

Dengeli beslenen annenin matür sütünde C vitamini düzeyi ortalama 100 mg/L'dir. Annenin günlük C vitamini alımı 100 mg/L'den fazlaysa sütteki içeriği değişmez, ancak annenin alımı daha azsa sütteki miktarı azalır. Anne sütündeki C vitamini konsantrasyonu maternal plazma konsantrasyonunun yaklaşık 8-10 katıdır.<sup>120</sup>

Erken sütte tiamin düzeyi 20  $\mu$ g/L iken, matür sütte 200  $\mu$ g/L'ye yükselir. Riboflavin düzeyi maternal diyetten çok etkilenmekle birlikte erken sütte daha fazla olup matür sütte 400-600  $\mu$ g/L'ye düşer. Niasin ise erken sütte 0,5 mg/L, matür sütte 1,8-2,0 mg/L düzeyinde bulunur. B<sub>6</sub> vitamini erken sütte azken, matür sütte 0,09-0,31 mg/L'dir. Anne sütündeki B<sub>6</sub> düzeyi maternal serumdan yaklaşık 10 kat fazladır.<sup>124</sup>

Anne sütündeki B<sub>12</sub> vitamini ve folat whey proteinine bağlı bulunur. Matür sütte B<sub>12</sub> vitamini düzeyi 0,5-1,0  $\mu$ g/L, folat düzeyi 80-140  $\mu$ g/L, biotin düzeyi ise 5-9  $\mu$ g/L'dir. Anne sütündeki biotin düzeyi maternal plazmanın 20-50 katıdır.

#### 2.6.5. Anne Sütündeki Minareller

Anne sütünde potasyum, sodyum ve kalsiyum serbest iyonlar olarak, diğer mineraller de kompleks bileşikler halinde bulunurlar. Anne sütündeki minarelerin yoğunluğu bebeğin ihtiyacına göre değişmektedir. Anne sütündeki fosfor 3. haftada 147 mg/L iken, 26. haftada 107 mg/L'ye düşmektedir. Aynı dönemde sütteki kalsiyum 259 mg/L'den 248 mg/L'ye değişirken sütteki magnezyum 290 mg/L'den 330 mg/L'ye yükselmektedir. İnfant serum kalsiyum, magnezyum ve fosfor konsantrasyonu da buna paralel değişir. İnfanttaki yüksek kalsiyum ve magnezyum, düşük fosfor düzeyi kemik mineralizasyonu için önemlidir.<sup>124</sup> Anne sütündeki kalsiyum miktarı, inek sütünün %25'i kadar olsa da, barsak pH'sının asit, yağ emiliminin daha iyi ve fosfor emiliminin daha düşük olması nedeniyle anne sütündeki kalsiyumun %55'i emilmektedir. İnek sütü veya inek sütünden hazırlanan ticari mamalarda bu oran %38'dir.

Anne sütündeki bakır ve demir içeriği zamanla azalır matür sütte 0,3 mg/L'de stabil kalırken çinko giderek azalır. Çinko düzeyi erken sütte 4 mg/L, 6. ayda 0,1 mg/L ve 1 yılda 0,5 mg/L'dir. Maternal diyet, sütteki çinko konsantrasyonunu etkilememektedir. Anne sütündeki demirin üçte biri lipit fraksiyonla üçte biri aköz

fraksiyonla ve %10'u kazeinle ilişkilidir. Aköz fraksiyondaki demirin %20-30'unu laktoferrine bağlıdır. Anne sütündeki demirin emilimi inek sütünün yaklaşık 5 katıdır.

Anne sütüyle beslenen infantta bakır düzeyi sütteki miktarından çok, plazma serüloplazmin konsantrasyonuna bağlıdır ve doğumda düşük düzeydedir.<sup>124</sup> Anne sütünde mangan 3-6 µg/L civarında bulunur. Selenyum erken sütte 40 µg/L, matür sütte 7-33 µg/L'dir ve maternal düzeyle yakın ilişkilidir. İyotun sütteki miktarı annenin beslenmesine göre değişiklik gösterir. İyot eksikliği olan bölgelerde anne sütündeki iyot miktarı 15 µg/L iken, iyotun yeterli olduğu bölgelerde anne sütünde 150 µg/L düzeyindedir.<sup>124</sup>

## **2.7. Anne Sütünün İmmünolojik Özellikleri**

Anne sütünün gastrointestinal ve respiratuar sistem enfeksiyonlarından koruduğuna dair yayınlar 20 yıl öncesine dayanır.<sup>126</sup> Anne sütüyle beslenme, infantı patojen mikroorganizmalardan korurken, anne sütünün içerdiği biyoaktif maddeler ile infant immün sisteminin gelişimine yardımcı olur. Anne sütü alan bebeklerde aşılardan etkinliğinin arttığı gösterilmiş olup bu da immün sistem modülasyonunun bir göstergesidir.<sup>127</sup>

Kolostrumun 24 saat, matür sütün ise 6 saat boyunca steril kalması antienfektif özelliğinin bir kanıtıdır.<sup>128</sup> Anne sütündeki spesifik ve nonspesifik immünolojik faktörler ile bebeğin enfeksiyon ajanlarına karşı direnci artarken allerjik reaksiyon riski azalmaktadır.

Bir çalışmada anne sütü alan bebeklerin timuslarının, formül mama alanlara göre 2 kat büyük olduğu saptanmış. Bu da anne sütüyle beslenenlerde immünmodülasyonun olduğu ve formül mamayla beslenenlerde timusun suprese olduğunu düşündürmektedir.<sup>129</sup>

### **2.7.1. İmmünoglobulinler**

Anne sütünde bol miktarda IgA ve daha düşük miktarlarda IgM, IgG, IgD ve IgE bulunur.<sup>130,122,131</sup> Bu antikorlar bağırsaktan emilerek kana geçer ve tüm mukozalara dağılarak infantı enfeksiyon ajanlarından korur. Sütteki IgA serumdakinden farklıdır. "J" zinciri ile "Sc" sekretuar komponenti birleşerek salgısal IgA'yı (SIgA) oluşturur.

Böylece enzim ve pH değişikliklerine dayanıklı hale gelir.<sup>130,122,128,132</sup> SIgA total IgA'nın %90'ıdır ve kolostrumda düzeyi 1-2gr/l iken, matür sütte 0,5 gr/l'ye düşer.<sup>133</sup>

Annenin bağırsak ve solunum yollarındaki patojen mikroorganizmalara karşı oluşturduğu antikorlar süt ile çocuğa aktararak çocuğu etrafındaki enfeksiyon etkenlerinden korumaktadır, buna immünolojik eksen denir.<sup>133,134</sup>

Bir çalışmada anne sütünün lipit fraksiyonunda alfavirüs, flavivirüs ve herpesvirüse karşı, başka bir çalışmada ise polio, coxsackie A<sub>9</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, Echo tip 6 ve 9 virüslere karşı antikor saptanmıştır.<sup>131,135</sup> Anne sütünde bol miktarda *C. tetani*, *C. diptheriae*, *S. Pneumoniae*, *E. coli*, *salmonella* ve *shigella*ya karşı antikor, stafilolizin ve streptolizin bulunmaktadır.<sup>117,136</sup> Yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenmenin 2-5 aylar arasında tekrarlayan *Haemophilus influenzae* tip b enfeksiyonlarından koruduğu gösterilmiştir.<sup>137,138</sup> Anne sütünün ilk 2 yıl tekrarlayan *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonlarından da koruduğu saptanmıştır.<sup>139</sup> Ayrıca anne sütünün *E. coli* ve *vibrio cholerae* toksinlerini inhibe ettiği, *G. lamblia* ve *E. histolitica*'yı öldürdüğü gösterilmiştir.<sup>140,131</sup>

### 2.7.2. Laktoferrin

Laktoferrin 79 kD ağırlığında, 692 aminoasitten oluşan tek zincir glikoproteindir, demir bağlayıcı globüler iki kıvrımı vardır.<sup>141</sup> Bakterisidal, antiviral, antienflamatuar ve sitokin fonksiyon modülatörü olan laktoferrinin inek sütündeki düzeyi 0,2 gr/lt iken kolostrumda 0,5-1,0 gr/lt'dir.<sup>122</sup> İmmünoglobulin ve diğer koruyucu proteinlerle sinejistik olarak lokal, salgısal imün sistem içinde rol almaktadır.

Birçok mikroorganizma büyüme ve gelişmeleri için demire ihtiyaç gösterir ve laktoferrin demir kullanımını engelleyerek bakterilerin büyümesini baskılamaktadır. Laktoferrin özellikle *E. coli*, *streptokok* ve *C. albicans*'a karşı olmak üzere bakteriostatik etkilidir.<sup>142,143,144</sup> Özellikle gram negatif bakterilerden yüksek oranda demire ihtiyacı olanlara (örneğin koliform bakteriler); mastitin major patojeni ve bazı gram pozitif mikroorganizmalara antimikrobiyal etki göstermektedir. *Streptokok* ve *Vibrio cholerae*'ya karşı demir kullanımını engellemeden bağımsız olarak bakterisidal etkinliği vardır. Enterik demirin emilimini sağlar, bu nedenle yaşamları için demire ihtiyaç gösteren enteropatojenik *E. coli*'nin oluşturduğu enfeksiyonları önlemektedir.<sup>145</sup>

Laktoferrinin parsiyal gastrik hidrolizi ile herpes simpleks virus, sitomegalovirüs ve HIV enfeksiyonlarına karşı antiviral etkinliği artmaktadır. Laktoferrinin immün modölatör etkisi ile monositlerden interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve makrofajlardan prostaglandin E<sub>2</sub> salınımı azalmaktadır. Bu etki hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanmasıyla oluşmaktadır.<sup>146</sup> Laktoferrin ayrıca NK hücrelerini aktive eder, kompleman aktivasyonu ve koagülasyon üzerine etkilidir.

Enterochelin mikroorganizmaların üremesi için gerekli demiri sağlayan demir bağlayıcısıdır. Laktoferrinin etkisi; enterochelin sentezini inhibe eden bikarbonat, IgA ve diğer antikorlar tarafından arttırılır.<sup>147,116,131,148</sup>

Laktoferrin demiri bağlayarak demir aracılı süperoksit ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den hidroksil radikallarının oluşmasını<sup>149</sup>, lipopolisakarit aracılı nötrofil aktivasyonunu<sup>150</sup> ve endotoksin aracılı sitokin salınımını<sup>151</sup> inhibe ettiğinden antienflamatuar etkilidir.

Sonuç olarak laktoferrin intestinal gelişimi ve hasar sonrası iyileşmeyi attırması, probiyotik intestinal bakterilerin gelişmesini sağlaması nedeniyle intestinal enfeksiyon ve allerji gelişimini azaltmaktadır.<sup>141</sup>

### 2.7.3. Lizozim

Lizozim 14,4 kD büyüklüğünde, 130 aminoasit içeren bir glikoproteindir.<sup>141</sup> C-lizozim ve g-lizozim olmak üzere iki tipi vardır. İnek sütünde her iki tip bulunurken anne sütünde sadece c-lizozim vardır. Lizozim bakteri hücre duvarındaki peptidoglikanın iki bileşeni arasındaki glikosidik bağı parçalayarak bakterileri öldürür. Kolostrumda lizozim çok yüksektir, ilk bir yıl, anne sütündeki düzeyi 0,1 gr/l civarındadır. Lizozim aynı zamanda hasar gören dokuya nötrofillerin göçünü sınırlandırarak antienflamatuar etki göstermektedir.<sup>145</sup>

Lizozim fonksiyonları laktoferrin ve IgA ile ilişkilidir. Lizozim *E. coli*'nin sIgA tarafından inaktive edilmesinde rol oynamaktadır.<sup>130,116</sup> İnvitro çalışmalarda lizozimin *E. coli* ve *salmonella* bakterisid etkisi gösterilmiştir.<sup>143</sup> Lizozim sütte düşük düzeyde bulunan askorbat ve peroksit ile birlikte *salmonella*ya lizis etkisi göstermektedir.

#### 2.7.4. Laktopeksidaz

Peroksidad enzimleri oksidatif mekanizmalarla bakterileri öldürmektedir. Laktopeksidaz anne sütündeki immünoglobilin dışı koruyucu proteindir, meme bezinde mikrobiyal invazyonu da önlemektedir. İnek sütüyle karşılaştırıldığında anne sütü daha yüksek laktoferrin ve lizozim içerirken, laktopeksidaz aktivitesi 20 kat daha düşüktür.<sup>152</sup>

Laktopeksidaz hidrojen peroksidad ve tiyosiyanat ile reaksiyona girerek streptokok enfeksiyonlarından korumaktadır.<sup>130,153</sup> Ayrıca laktopeksidazın *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *S. typhimurium*'a da etkilidir.<sup>154</sup>

#### 2.7.5. İmmün Hücreler

Anne sütünde polimorfonükleer lökositler, T ve B lenfositler, makrofajlar ve köpüklü makrofajlar bulunmaktadır. Bu hücreler direk fagositoz, interferon sekresyonu ve spesifik IgA üretmek enfeksiyondan korunmada rol oynarlar.<sup>130, 155,156,157</sup>

Özellikle kolostrumda bol miktarda lökosit vardır, bunların çoğu nötrofildir. İnfant intestinal sisteminde nötrofiller fagosit fonksiyonu görmeye devam ederler. Anne sütünde ikinci sıklıkta makrofajlar bulunur ve kolostrumdaki lökositlerin %40'dır. Anne sütündeki nötrofillerden daha aktiftirler ve lizozim üretirler. Anne sütündeki lökositlerin %10'u lenfositlerdir. Bu lenfositlerin %20'si antikör üreten B lenfositler iken, %80'i T lenfositlerdir ve enfekte hücreleri öldürme, immün sistemin diğer komponentlerinin migrasyonunu sağlayan sitokin salgılama fonksiyonları vardır. Anne sütündeki lenfositler *E. coli* enfeksiyonlarında çoğalmaktadır.<sup>158</sup>

Hayvan deneylerinde anne sütünde bol miktarda bulunan lökositlerin hayvan intestinal epiteline 60 saat olarak bağlı kaldığı ve oradan emilerek kana karıştığı, karaciğer ve dalağa migrasyon yaptığı gösterilmiştir.<sup>159</sup>

#### 2.7.6. Diğer Antienfektif Faktörler

Anne sütünde *Lactobacillus bifidus*'un gelişimi için gerekli olan growth factor bulunduğundan anne sütüyle beslenen çocukların kolonlarında bol miktarda L. Bifidus

bulunmaktadır.<sup>147,160,161,162</sup> Laktobasiller asetik asit ve laktik asit salgılar ve bebeğin bağırsağında bunlar birikerek asetat buferi oluşur, pH düşer ve patojen gram (-) bakteri ve mantarların üremesi inhibe olur.<sup>130</sup>

Anne sütündeki kazein *H. pylori*'nin gastrik mukoza hücrelerine, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin solunum yolu epitel hücrelerine tutunmasını inhibe etmektedir.

Anne sütü, özellikle kolostrum bol miktarda oligosakkarit içermektedir. Bu oligosakkaritler konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle benzerlik gösterir, bakteriyel adezyonun inhibisyonu yoluyla enfeksiyonlara, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki göstermektedir. Anne sütündeki oligosakkaritler farinks ve yanak epitel hücrelerine *Streptococcus pneumoniae*'nin adezyonunu engellemektedir.<sup>163</sup> Anne sütündeki glikokonjugatlar ve oligosakkaritlerin konsantrasyonu 1,5 g/dL'dir. Bu grupta yer alan müsin *E. coli*'nin bukkal epitele adezyonunu önler ve rotavirüs enfeksiyonundan korur.<sup>164</sup>

Anne sütü yağ globülleri infantı enfeksiyonlardan korur. Bu koruma membran glikokonjugatlarının bakteriyel ve viral ligant gibi davranması ve bunların sindirim ürünleri olan trigliseritler, serbest yağ asitleri ve monogliseritlerin virüs, bakteri ve protozoonlar üzerine litik etkili olmasından kaynaklanmaktadır.<sup>165, 152</sup>

Fibronektin spesifik antikoru bulunmayan mikroorganizmaların fagositler tarafından fagositozunu artırır. Salgısal IgA gibi fibronektin de inflamasyonu azaltır, inflamasyon nedeniyle hasarlanmış dokuların tamirine yardımcı olur.<sup>164</sup>

Anne sütü çok miktarda ksantin oksidaz içermektedir. Ksantin oksidaz ve nitritler birlikte infant gastrointestinal sisteminde nitrik oksit oluşumuna yol açar, oluşan nitrik oksitin *Enterobactericia*, *E. coli* ve *Salmonella enteritidis*'in metabolizmasını baskıladığı gösterilmiştir.<sup>166</sup>

Nükleotidler hasar sonrası intestinal onarımı ve bazı aşılarla immün yanıtı artırır. Bazı nükleotidler *Lactobacillus bifidus*'un üremesini artırır ve patojenleri üremesini inhibe ederler.

### 2.7.7. Sitokinler

Sitokinler hücre matürasyonu, diferansiasyonu, inflamasyon, immünite ve doku tamirinde rol oynayan; düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir, spesifik hücre

reseptörüne bağlanarak otokrin ve parakrin etki gösterirler.<sup>10</sup> Bu nedenle sitokinler plazmada çok az miktarlardadır.<sup>167</sup> Kaynağı lenfosit, granülosit, monosit ve mast hücresi gibi inflamatuvar hücreler olabileceği gibi, epitel, fibroblast ve endotel gibi doku hücreleri de olabilir. Fonksiyonlarına göre İnterlökinler (IL), koloni stimüle edici faktörler (CSF), interferonlar (IFN), tümör nekroze edici faktörler (TNF), büyüme faktörleri (GF) ve kemokinler olarak alt gruplara ayrılırlar.<sup>168,169</sup>

Günümüzde anne sütünün çok sayıda sitokin içerdiği bilinmektedir.<sup>20</sup> Erken dönemde sütte bol miktarda sitokin vardır ve neonatal dönemdeki immatür organ sistemlerinin gelişimi açısından önemli bir biyoaktif komponentlerdir.<sup>170</sup> Anne sütündeki sitokinlerden IL-4, IL-6 ve IL-13 atopik yanıt oluşumunda rol oynamaktadır. IL-5, IL-6, IL-10 ve TGF- $\beta$  IgA üretimini uyarırlarken, ayrıca IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, ve TGF- $\beta$ 'nın regülatör etkileri de vardır.<sup>171,172,173</sup> Çeşitli çalışmalarda anne sütündeki lenfositlerden bol miktarda interferon üretildiği gösterilmiştir.<sup>19,20</sup>

Anne sütünde immünmodülatör etkiye sahip 10 klasik sitokin vardır:<sup>20</sup>

1. IL-1 $\beta$
2. IL-6
3. IL-8
4. IL-10
5. Koloni stimülatör faktör M
6. Koloni stimülatör faktör G
7. TGF- $\alpha$
8. TGF- $\beta_2$
9. TNF- $\alpha$
10. IFN- $\gamma$

Oral tolerans vücudun besin antijenlerine yanıt oluşturmamasıdır. Oral tolerans oluşumunda anahtar rol antijen dozudur. Yüksek dozda besin antijenlerine oral tolerans klonal delesyon ve/veya anerji gelişimi ile sağlanırken düşük doz besin antijenlerine tolerans gelişimi regülatör T hücrelerinden TGF- $\beta$  ve IL-10 gibi süpresör sitokinlerin salınımıyla sağlanmaktadır.<sup>174</sup> Düşük dozda oral toleransın anne sütündeki peptidlerle geliştiği düşünülmektedir.<sup>175</sup>

Anne sütündeki sitokinlerin sindirim enzimleriyle sindirilmeleri nedeniyle etkili olup olmayacağı tartışma konusudur. Fakat sitokinler mideye ulaşmadan önce

geniş bir sindirim sistemi mukoza yüzeyiyle karşılaşmaktadır. Pepsin üretimi hayatın ilk bir haftasında gecikmektedir ve sütte çok sayıda antiproteaz bulunmaktadır.<sup>149</sup> Ayrıca doğumdan sonraki ilk bir haftada bağırsaklarda geçirgenlik artmıştır ve sitokinlerin bol bulunduğu bu dönemde mukozaya pasajını ve distal organlara geçişini kolaylaştırmaktadır.<sup>176, 177</sup>

#### **2.7.7.1. Transforming Growth Factor- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )**

TGF- $\beta$  multifonksiyonal bir polipeptittir. Beş ayrı izoformu olmasına rağmen meme bezinden 3 formu (TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ , TGF- $\beta_3$ ) salgılanmaktadır.<sup>178</sup> TGF- $\beta$ 'nın aktif ve pasif formları vardır. Pasif formu güçlü asit veya alkali ile muamele edilince aktif forma dönüşür.<sup>179</sup> Anne sütünde hem pasif hem de aktif formu bulunur.

Saito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolostrumda TGF- $\beta$  düzeyi ortalama 1365,7 ng/ml olarak bulunmuş, bunun %53,5'u aktif formdan oluşmaktadır. Matür sütteki ortalama TGF- $\beta$  düzeyi 728,1 ng/ml ve bunun sadece %17,9'u aktif olarak tespit edilmiştir.<sup>21</sup>

İnflamasyon bölgesinde, aktive makrofajlardan salınan sialidaz veya plazmin gibi proteazlar inflamasyon bölgesinin asidifikasyonunu sağlamaktadır. Anne sütünde bol miktarda makrofaj bulunduğundan bunlardan salınan sialidaz ve proteazlar ile TGF- $\beta$ 'nın aktivasyonu sağlanabilir. Kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta$ 'nın latent formu infant midesinde düşük pH ile karşılaşınca aktive olurlar. Bu nedenle infantın bağırsakları yüksek konsantrasyonda aktif TGF- $\beta$ 'ya maruz kalmaktadır.<sup>21</sup>

Anne sütündeki TGF- $\beta$ 'nın kaynağı üzerine değişik fikirler ileri sürülmüştür. Plazmadan transport yoluyla mı yoksa aktif veya pasif sekrete edildiği tam netleşmemiştir. Laktasyon döneminde meme epitel hücreleri arasındaki "tight junction"lar süt ile interstisyel sıvı arasında permeabiliteyi engelleyen bariyer oluşturur. Fakat süt stazı ve meme inflamasyonu gibi lokal, hormonlar gibi sistemik faktörler ile "tight junction"ların permeabilitesinde değişiklik olabilmekte ve kompartmanlar arasında moleküllerin geçişi mümkün olabilmektedir.<sup>181</sup>

Plazma TGF- $\beta$  düzeyiyle sütteki düzeyinin ilişkisiz olduğu gösterilmiştir.<sup>182</sup> Bu TGF- $\beta$ 'nın plazmadan nonspesifik yolla transport edilmediğini düşündürmektedir. Alternatif hipotez olarak TGF- $\beta$ 'nın endojen olarak sentezlenip salgılandığı ileri

sürülmüştür. Hücre kültürlerinde insan meme epitel hücrelerinin (MCF-7) hem TGF- $\beta_1$  hem TGF- $\beta_2$  salgıladığı gösterilmiştir. TGF- $\beta_1$  / TGF- $\beta_2$  sekresyon oranı 1:3,5 olarak bulunmuş ve bu oran anne sütündeki oranıyla uyumludur.<sup>183</sup> Anne sütünde TGF- $\beta_2$  majör form olmak üzere, TGF- $\beta_1$  ve TGF- $\beta_2$  ye ait mRNA'ların bulunduğu gösterilmiştir.<sup>21,184</sup> Bu bulgular anne sütüne TGF- $\beta$ 'nın aktif olarak sentezlenip salındığını kanıtlamaktadır.

Anne sütündeki TGF- $\beta$  konsantrasyonu kişiden kişiye değişmektedir. Bu değişkenlik sigara, enfeksiyon, hastalık gibi çevresel veya maternal faktörlerle ilişkisizdir.<sup>185</sup> TGF- $\beta_1$  ve TGF- $\beta_2$  kolostrumda matür süte göre daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar.<sup>21,184</sup> Yaşla birlikte sütteki TGF- $\beta$  azalırken endojen TGF- $\beta$  üretimi artmaktadır.<sup>186</sup>

Kalliomäki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu kolostrumda ortalama 140 pg/ml (67-186) iken, matür süte ortalama 83 pg/ml (17-114) olarak bulunmuştur.<sup>23</sup>

TGF- $\beta$  hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerine inhibitör ve stimülatör etkili potent bir immunoregülatördür.<sup>187</sup> Anne sütündeki TGF- $\beta$ 'nın primer rolü immünsupresyondur. TGF- $\beta_1$  üretemeyen farelerin ancak TGF- $\beta_1$ 'den zengin anne sütü ile beslendiğinde yaşayabildikleri ve TGF- $\beta_1$  üretemeyen farelerin süten kesildikten sonra yaygın inflamatuvar hastalıklardan öldüğü gözlenmiştir.<sup>188,189</sup>

İntestinal mukozal immün sistem doğumda immatürdür. İntestinal mukozada IgA yoktur ve IgA içeren hücrelerin sayısı 4 yaşa kadar hızla artış göstermektedir.<sup>190</sup> TGF- $\beta$ , B lenfositlerde IgA izoformuna dönüşümünü uyarır.<sup>191</sup> İnvitro ve hayvan deneylerinde IgA sentezi üzerine önemli etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>192</sup> Petitprez ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, lenfatik sistemde TGF- $\beta$  ekspresyonu ile mukozal IgA cevabı direk ilişkili bulunmuştur.<sup>193</sup> Bu etkileri sonucunda TGF- $\beta_1$ , mukozal immün sistemin gelişimine yardımcı olarak hem enterik hem de respiratuar enfeksiyonlara yatkınlığı azaltmaktadır.

Anne sütündeki TGF- $\beta_1$  mukozal bariyer fonksiyonlarının korunmasında rol alır.<sup>194</sup> TGF- $\beta_1$  bağırsaklarda potent bir immunosupresiftir ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek oral toleransı sağlar ve besin allerjenleriyle duyarlanmayı önler.<sup>195</sup> İntestinal sistemin besin antijenleriyle ilk karşılaşma zamanı olan infant döneminde, bağırsaklarda endojen TGF- $\beta$  üretimi minimal olduğundan anne sütündeki TGF- $\beta$ 'nın

önemi çok artmaktadır.<sup>186</sup> Anne sütü kesildikten sonra atopik hastalık gelişenlere göre anne sütü almaktayken atopik hastalık gelişen bebeklerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  ve TGF- $\beta_2$  seviyeleri daha düşük saptanmış. Bu nedenle anne sütündeki TGF- $\beta$  düşük doz oral tolerans gelişimini sağlayarak anne sütüyle beslenme döneminde erken atopik duyarlanmayı önlemektedir.<sup>23</sup>

TGF- $\beta_1$ 'in önemli fonksiyonlarından biri de infant akciğerini geliştirici etkisidir. İn vivo modellerde fare akciğerlerine EGF ve TGF- $\beta_1$  tedavisi verildiğinde akciğerlerde biyokimyasal ve yapısal gelişimin arttığı görülmüştür. Bu da TGF- $\beta_1$  ile EGF'nin akciğer hücrelerinde proliferasyon ve diferansiyasyon mekanizmalarının sinyal regülasyonunda etkili olduğunu desteklemektedir.<sup>176</sup> Buna ilaveten TGF- $\beta_1$  akciğerlerde sürfaktan regülasyonunda da rol oynamaktadır.<sup>196</sup> TGF- $\beta$ 'nın bu etkileri tip I ve tip II reseptörleri aracılığıyla olur ve bu reseptörlerin farklı lokalizasyon ve regülasyonu gösterilmiştir. Bu izoformlar bazı farklılık sergiler ancak akciğer morfogenezinde ekspresyon paternleri aynıdır ve TGF- $\beta$ 'nın akciğer gelişimi üzerine etkisinden sorumludurlar.<sup>197</sup>

İnfan döneminde düşük akciğer fonksiyonları olan çocuklarda, 1 yaş öncesi alt solunum yolu hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>3</sup> İnfanтта başlangıç hava yolu çapı ve/veya uzunluğu ve parenkim yapısı; sık viral respiratuar enfeksiyonlarla ilişkili wheezing predispozisyon yaratmaktadır.<sup>170</sup> TGF- $\beta$  üretemeyen fareler TGF- $\beta$  içeren anne sütüyle beslendiğinde, TGF- $\beta$ 'nın bütün akciğer dokusuna yayıldığı gösterilmiştir.<sup>189,198</sup> Bu nedenle anne sütündeki TGF- $\beta_1$ 'in akciğer gelişimindeki rolü wheezing gelişimini önlemek açısından önem kazanmaktadır. Anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyi ile ilk 1 yıl wheezing atağı geçirme arasında ters orantı olduğu ve etkinin emzirme döneminden sonra da devam ettiği gösterilmiştir.<sup>170</sup>

TGF- $\beta$ 'nın IgE sentezini ve mast hücre proliferasyonunu inhibe ederek alerjik inflamasyon gelişimini önlemektedir.<sup>199</sup> Alerji ve astımda TGF- $\beta_1$  ve TGF- $\beta_2$  promoter polimorfizminin olduğu ve bu polimorfizme sahip kişilerde total IgE düzeyi yüksek saptanmıştır.<sup>25</sup> Bu sonuçlar akciğerlerde allerjenlere uygun ve ölçülü yanıtızlığın sağlanmasında TGF- $\beta$ 'nın rolü olduğunu düşündürmektedir.

Antiinflamatuvar etkilerine rağmen TGF- $\beta_1$  alerjik inflamasyon oluştuktan sonra fibrozis stimülasyonu ile hastalığın şiddetini arttırabilir.<sup>200</sup>

### 2.7.7.2. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10 monosit, makrofaj, T lenfosit, dendritik hücreler ve mast hücrelerinden salgılanır.<sup>201,202</sup> IL-10 geniş antiinflamatuvar ve antiallerjik spektrumu olan bir sitokindir. Proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) ve Th2 hücrelerini uyaran IL-4, IL-5'i inhibe eder.<sup>201,203</sup> IL-10 makrofajlarda nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz (COX-2) gibi inflamatuvar enzimlerin sentezini inhibe etmektedir.<sup>204,205</sup> IL-10'nun inflamatuvar sitokinleri inhibe edebilme kapasitesi nedeniyle allerjik hastalıklarda anormal ekspresyonu olur. Ayrıca IL-2 salınımını inhibe ederek CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve bu yolla tolerans gelişimini sağlamaktadır. MHC class II molekülerinin ekspresyonunu azaltarak mononükleer ve dendritik hücrelerden T hücrelerine allerjen prezentasyonunu bloke eder.<sup>206</sup> IL-10 hava yolu düz kas hücrelerinden proliferasyonu uyaran sitokinlerin salınımını da inhibe etmektedir.<sup>207</sup> Hayvan deneylerinde eozinofilik inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkisini IL-5 sentezini ve eozinofilotaktik kemokinlerin (eotaxin ve RANTES gibi) salınımını inhibe ederek, granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün (GM-CSF) sekresyonunu inhibe etme yoluyla eozinofil sürveyini azaltarak yapmaktadır.<sup>208</sup>

Royer ve arkadaşları IL-10'nun TNF- $\alpha$  ve IL-8'i inhibe ederek, insan akciğer mast hücrelerinin IgE aracılı aktivasyonunu önlediğini göstermişlerdir. IL-10 histamin salınımını da inhibe ederek degranülasyonu önlemektedir.<sup>209</sup>

İn vivo mürin modellerinde IL-10 blokan antikor verildiğinde, hava yollarında allerjene inflamatuvar cevapta artış tespit edilmiştir.<sup>210</sup> Tournoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-10 geni olmayan farelerde allerjene artmış eozinofilik inflamatuvar cevap ve bazal hava yolu duyarlılığında artış gözlenmiştir. Ayrıca bu fareler duyarlandırılarak allerjene maruz bırakıldığında serum total IgE'lerinin, normal IL-10 geni olan ve duyarlanmış farelerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>211</sup>

Astımlılarda IL-10 sekresyonunda bozukluk olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>212,213</sup> Astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-10 konsantrasyonu normal kişilerden daha düşük bulunmuştur.<sup>214</sup> Astımlı hastaların tükürüklerinde de IL-10 üreten makrofaj sayısında düşüş mevcuttur.<sup>215</sup> IL-10 ekspresyonunda azalma TNF- $\alpha$  ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) gibi kemokinlerin üretiminde atışa sebep

olur. Bu da IL-10 sentez defektinin astmatik hava yollarında aşırı artmış ve uzamış inflamatuvar cevaba sebep olduğunu desteklemektedir. Allerjik hastalarda influenza A virus enfeksiyonu sonrası periferik kandaki monositlerden IL-10 üretiminin normal kişilere göre daha az olması allerjik kişilerde antiinflamatuvar cevap oluşturma yeteneğinde bozukluk olduğunu düşündürmektedir.<sup>216</sup> Hafif astımlı hastalarda IL-10 seviyeleri normal bulunmasına<sup>217</sup> rağmen, allerjene geç yanıtta periferik kan monositlerinden IL-10 salınımı artmaktadır.<sup>218</sup>

IL-10'nun promotor polimorfizmi total IgE düzeyinde artışa sebep olmaktadır.<sup>25</sup> IL-10 üretemeyen farelerde IFN- $\gamma$ , IL-5 ve IL-6 konsantrasyonlarının belirgin olarak arttığı ve allerjik bronkopulmoner aspergillozisin letal formunun geliştiği gözlenmiştir.<sup>219</sup>

IL-10'un inhibitör etkilerine rağmen B lenfositlerinin proliferasyonunu ve immunoglobulin sentezini uyarmaktadır.<sup>220,221</sup> Bu nedenle allerjik cevap oluşmuşsa IL-10 hastalığın şiddetini arttırabilir.<sup>222</sup> Bundan dolayı atopik dermatitlilerde IL-10 sekresyonu artmıştır.<sup>223</sup>

IL-10 anne sütünde doğumdan sonraki ilk gün yüksek konsantrasyondayken üçüncü günden sonra belirgin olarak düşmektedir.<sup>224</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Vaka Seçimi Ve Örnek Toplanması

Bu prospektif çalışmaya 01.02.2005 – 28.02.2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğan, sağlıklı ve matür bebeklerin alınması planlandı. 38 gestasyon haftasının altında doğanlar, intrauterin gelişme geriliği, konjenital anomali, intrauterin enfeksiyon, gibi bilinen prenatal hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Sağlıklı ve 38 gestasyon üzeri 128 bebekten doğumu sırasında göbek kordonu klampe edildikten sonra umbilikal kord veninden, (maternal kontaminasyonu azaltmak amaçlı umbilikal kordun üzeri steril gazlı bezle silinerek) enjektörle 5cc kan örneği alındı. Alınan 128 kord kanı örneği bekletilmeden 3500 U/dak'da santrifüj edilerek kord kanı serumu ayrıldı. Kord kanı serum örnekleri ölçüm yapılana kadar plastik tüplerde -30°C'de saklandı.

Kordon kanı alınan 128 bebeğin annesi ile doğum sonrası ilk 3 gün içinde yüz yüze görüşüldü. Annelere çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. 23 anne çalışmaya katılmayı kabul etmedi. 9 anne ise başka şehirde yaşadığından kontrollere gelemeyeceğini belirtti. Çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 96 anneye aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. (Ek-1)

Bu ilk vizite anne ve bebeğin kimlik bilgileri, bebeğin doğum tarihi, saati, cinsiyeti, annenin yaşı, adres ve telefon numarası kaydedildi. Anne, baba, kardeşler ve diğer aile üyeleri atopi açısından tek tek sorgulandı. Anne, baba ve kardeşlerin atopisini değerlendirmek için aşağıdaki sorular yöneltildi:

1. Daha önce hiç wheezing (hışıltı) oldu mu?
2. Bu hışıltıya solunum sıkıntısı eşlik etti mi?
3. Soğuk algınlığı olmaksızın hışıltı oldu mu?
4. Yürürken göğüste sıkışma hissi oluyor mu?
5. Yürürken solunum sıkıntısı oluyor mu?
6. Yürürken öksürük oluyor mu?
7. Hiç astım atağı geçirdiniz mi?
8. Hiç astım tedavisi (inhaler tedavi) aldınız mı?
9. Nazal allerji ve saman nezleniz var mı?

10. İlaç allerjiniz var mı?

11. Besin allerjiniz var mı?

Ailenin diğer üyelerinde ise astım, allerjik nezle, ilaç allerjisi, besin allerjisi, egzema ve ürtiker olup olmadığı sorgulandı.

Bebeğin natal öyküsü alınarak gestasyon haftası, APGAR'ı doğum boy, kilo ve baş çevresi kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen bütün bebekler 38. gestasyon haftası ve üzerinde, sezeryan ile doğurtulmuşlardı. Tüm bebeklerin ilk dakika APGAR'ı 8 ve üzerindeydi.

İlk vizit formu şekil 1'de görülmektedir.

İlk vizit bilgileri kaydedildikten sonra bebeklerin ilk muayeneleri yapıldı. Annelere anne sütünün faydaları hakkında standart bilgi verilerek, bebeklerini ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslemeleri önerildi.

Doğumdan sonraki ilk 3 gün içinde yapılan bu ilk vizitte 96 anneden kolostrum örneği alınması planlandı. Ancak doğumun sezeryan ile yaptırılması nedeniyle anne sütünün geliş zamanı uzadığından 13 annenin sütü yetersizdi ve örnek alınamadı. 17 annede ise meme başı çatlağı ve hassasiyet mevcuttu. Bu durum meme glandında inflamatuvar sitokinleri arttırabileceğinden bu bebekler de çalışmadan çıkarıldı.

Kolostrum örnekleri emzirme öncesinde manuel göğüs masajı yardımıyla toplandı. Kolostrum örnekleri en az 2 cc olacak şekilde, plastik tüplere konuldu. Alınan toplam 66 kolostrum örneği ölçüm yapılana kadar -30°C'de saklandı.

Annelerden matür süt örneği almak için postpartum 7-30 gün arasında kontrole gelmeleri istenerek görüşme sonlandırıldı.

## ANNE SÜTÜ SİTOKİNLERİ VE WHEEZİNG ARASINDAKİ İLİŞKİ

Prof. Dr. Derya Altıntaş  
Arş Gör. Dr. Nursel Muratoğlu

### KİMLİK BİLGİLERİ

No:

Protokol no :

Anket tarihi:

Annenin adı soyadı:

Annenin yaşı:

Bebeğin doğum tarihi ve saati:

Adres:

Telefon ev:

iş:

cep:

### AİLEDE ATOPİ ÖYKÜSÜ

|                                               | <u>Anne</u> | <u>Baba</u> | <u>Kardesler(sırayla)</u> |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|
| Hiç hayatınız boyunca Wheezing yaşadınız mı ? | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Wheez + solunum sıkıntısı                     | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Soğuk algınlığı olmaksızın wheez              | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Yürürken göğüste sıkışma                      | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Yürürken solunum sıkıntısı                    | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Yürürken öksürük                              | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Astım atağı                                   | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Astım tedavisi (inhaler tedavi)               | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Nazal alerji ve saman nezlesi                 | .....       | .....       | .... .... ....            |
| İlaç alerjisi                                 | .....       | .....       | .... .... ....            |
| Bağış alerjisi                                | .....       | .....       | .... .... ....            |

Şekil 1: İlk vizit form örneği

Ailenin Diğer Üyelerinde Atopi Öyküsü (varsa kimde olduğu belirtilecek)

Astım:

Nezle:

İlaç allerjisi:

Besin allerjisi:

Egzema:

Ürtiker:

### NATAL ÖYKÜ

Gestasyon haftası:

Doğum şekli:

APGAR:

Doğum kilosu:

Persantil:

Doğum boyu:

Persantil:

Baş çevresi:

Persantil:

### FİZİK MUAYENE

Solunum sistemi:

KVS:

GİS:

Genital sistem:

NMS:

Deri:

Diğer:

|                     | <u>Alınış tarihi</u> | <u>ml</u> | <u>Bebeğin yaşı(gün)</u> |
|---------------------|----------------------|-----------|--------------------------|
| Kordon kanı:        | .....                | .....     | .....                    |
| Kolostrum:          | .....                | .....     | .....                    |
| Matür süt((7. gün)  | .....                | .....     | .....                    |
| Anne kanı:(15 gün)  | .....                | .....     | .....                    |
| Bebek kanı:(15 gün) | .....                | .....     | .....                    |

Şekil 1: İlk ziyaret form örneği (devamı)

### 3.2. Bebeklerin İzlemi

Çalışma dahilindeki 66 bebekten birinde postnatal 1. günde ateş tespit edildi. 2 bebeğin gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı düşüktü. Bir bebekte postnatal 2. gün hipoglisemi saptandığından hastanemiz yenidoğan servisinde takibe alındı. 4 bebek ise takipne ve solunum sıkıntısı geliştiğinden hastanemiz yenidoğan servisine yenidoğanın geçici takipnesi tanısıyla yatırıldı. Sağlık problemi olan bu 8 bebek çalışmadan çıkarılarak 58 sağlıklı bebek ile çalışmaya devam edildi.

39 anne postpartum 7-30 günler arasında matür süt örneği vermek üzere kontrole geldi. Postpartum 7-30 günler arasında kontrole gelmeyen anneler telefonla aranarak matür süt örneği alınması için hastaneye çağrıldı. 4 anne çalışmaya devam etmek istemediğini belirttiğinden çalışmadan çıkarıldı. Sosyal sebeplerden dolayı gelemeyen 15 annenin matür süt örnekleri daha sonraki günlerde alındı. Matür süt örnekleri 6-180. günler arasında en az 2 cc olacak şekilde, manuel göğüs masajı yardımıyla toplandı. Plastik tüplere alınan toplam 54 adet matür süt örneği ölçüm yapılacak zamana kadar -30°C'de saklandı.

Kolostrum ve matür süt örnekleri alınan bebekler 3, 6, 9 ve 12. aylarda kontrollere çağrıldı. Kontrollere gelen bebeklerin anneleri her kontrolde aynı hekim tarafından karşılanarak, hekim tarafından anketler dolduruldu ve bebeklerin muayeneleri yapıldı.

Sosyal sebepler nedeniyle kontrole gelemeyen bebeklerin anneleri ile telefon görüşmesi yapılarak bilgi alındı ve anket formu dolduruldu.

Kontrollerin dışında hışıltısı veya başka bir şikayeti olduğu zamanlarda da muayene edildi veya telefonla bilgi alındı.

Kontrol anket soruları için ISAAC (uluslar arası çocukluk çağı astım ve allerji çalışması) anket soru formları kullanıldı. (şekil 2)

Çalışmaya alınan bebeklerin izlemi 31.03.2007 tarihine kadar sürdü.

Şekil2: Kontrol anket form örneği

|                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| <b>ANNE SÜTÜ SİTOKİNLERİ VE WHEEZİNG İLİŞKİSİ</b>                                                                                                                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Prof. Dr. Derya Altıntaş<br>Dr. Nursel Muratoğlu                                                                                                                                                   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| <b>SAĞLAM ÇOCUK KONTROLLERİ</b>                                                                                                                                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Adı soyadı:                                                                                                                                                                                        |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Protokolü:                                                                                                                                                                                         |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Kaçıncı kontrolü:                                                                                                                                                                                  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |  |
| Yaşı:                                                                                                                                                                                              |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Tarih:                                                                                                                                                                                             |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| <b>BESLENME ÖYKÜSÜ</b>                                                                                                                                                                             |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Anne sütü alıyor mu:                                                                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Anne sütü kesildiyse kaç aylıkken ve nedeni:                                                                                                                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Anne sütü dışında ek besin alıyor mu:                                                                                                                                                              |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Aldığı ek besinler:                                                                                                                                                                                |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Ek besin başlanma nedeni:                                                                                                                                                                          |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Kaç aylıkken ek besin başladı:                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| <b>ATOPI ÖYKÜSÜ</b>                                                                                                                                                                                |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| <b>SOLUNUMLA İLGİLİ SORULAR</b>                                                                                                                                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 1. Çocuğunuzun geçmişte göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?<br><input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 2. Son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?<br><input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır                                                       |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 3. Son 3 ayda kaç kez hırıltı, hışıltı atağı oldu?<br><input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/> 1-3 kez <input type="checkbox"/> 4-12 kez <input type="checkbox"/> 12'den fazla        |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 4. Son 3 ayda ortalama ne sıklıkta hırıltı, hışıltı ile uyandınız?<br><input type="checkbox"/> Hiç <input type="checkbox"/> Haftada birden az <input type="checkbox"/> Haftada bir veya daha fazla |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 5. Son 3 ayda soğuk algınlığı veya grip olduğunda göğsünde hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi duyuldu mu?<br><input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır                            |   |   |   |   |   |   |   |   |  |

6. Cevap evet ise soğuk algınlığı veya grip devamında 6 haftadan uzun süren göğsünde hırıltı, hışıltı veya ısıklık sesi duyuldu mu?  
☐Evet ☐Hayır
7. Soğuk algınlığı olmadan genellikle öksürük olur mu?  
☐Evet ☐Hayır
8. Son 3 ayda hırıltı, hışıltı veya astım için herhangi bir tedavi aldı mı?  
☐Evet ☐Hayır
- Cevap evet ise ne?
- |           |                               |                                |                |
|-----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------|
| İnhaler   | <input type="checkbox"/> Evet | <input type="checkbox"/> Hayır | Evet ise isim: |
| Nebühaler | <input type="checkbox"/> Evet | <input type="checkbox"/> Hayır | Evet ise isim: |
| Şurup     | <input type="checkbox"/> Evet | <input type="checkbox"/> Hayır | Evet ise isim: |
| Tablet    | <input type="checkbox"/> Evet | <input type="checkbox"/> Hayır | Evet ise isim: |
9. Son 3 ayda soğuk algınlığı veya solunum yolu enfeksiyonu olmadan gece kuru öksürüğü oldu mu?  
☐Evet ☐Hayır
10. Soğuk algınlığı olduğunda 6 haftadan uzun öksürüğü oldu mu?  
☐Evet ☐Hayır
11. Soğuk algınlığı olmadan 6 haftadan uzun öksürüğü oldu mu?  
☐Evet ☐Hayır
12. Soğuk algınlığı olduğunda genellikle balgamlı öksürük veya göğüste balgam olur mu?  
☐Evet ☐Hayır
13. Soğuk algınlığı olmadan genellikle balgamlı öksürük veya göğüste balgam olur mu?  
☐Evet ☐Hayır
14. Son 3 ayda kaç kez soğuk algınlığı veya grip oldu?
15. ☐Hiç ☐1-3 kez ☐4-6 kez ☐7 veya daha fazla
16. Çocuğunuza herhangi bir doktor tarafından astım tanısı konuldu mu?  
☐Evet ☐Hayır

#### ALLERJİK NEZLE İÇİN SORULAR

1. Soğuk algınlığı veya grip olmadan hapşıрма, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile ilgili hiç problemi oldu mu?  
☐Evet ☐Hayır
2. Son 3 ayda soğuk algınlığı veya grip olmadan hapşıрма, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile ilgili hiç problemi oldu mu?  
☐Evet ☐Hayır
3. Son 3 ayda bu burunla ilgili problemler hiç sulu, kızamık göz yakınmaları ile birlikte oldu mu?  
☐Evet ☐Hayır

4. Bu burunla ilgili problemler daha çok hangi aylarda görüldü?  
☐ Ocak ☐ Şubat ☐ Mart ☐ Nisan ☐ Mayıs ☐ Haziran  
☐ Temmuz ☐ Ağustos ☐ Eylül ☐ Ekim ☐ Kasım ☐ Aralık
5. Son 3 ayda bu burunla ilgili problemleri nedeniyle günlük hayatta bir zorluk oldu mu?  
☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Orta derecede ☐ Çok
6. Son 3 ayda burun akıntısı ve tıkanıklık için hiç tedavi (tablet, şurup, nazal sprey) aldı mı?  
☐ Evet ☐ Hayır
7. Çocuğunuza herhangi bir doktor tarafından allerjik nezle olduğu söylendi mi?  
☐ Evet ☐ Hayır

#### EGZEMA İÇİN SORULAR

1. Hiç en az 6 ay süren kaşıntılı kızamıklıklar oldu mu?  
☐ Evet ☐ Hayır
2. Son 3 ayda hiç kaşıntılı kızamıklıklar oldu mu?  
☐ Evet ☐ Hayır
3. Cevap evet ise belirtilen yerlerde oldu mu? (el bileği ön yüzü, diz arkası, ayak bileği ön yüzü, popo, boyun etrafında, kulaklarda, gözlerde)  
☐ Evet ☐ Hayır
4. Cevap evet ise son 3 ayda hangi sıklıkta bu kaşıntılı kızamıklıklar nedeniyle uyandı?  
☐ Hiç ☐ Haftada birden az ☐ Haftada bir veya daha fazla
5. Son 3 ayda bu kaşıntılı kızamıklıklar hiç tamamen düzeldi mi?  
☐ Evet ☐ Hayır
6. Hiç egzema oldu mu?  
☐ Evet ☐ Hayır
7. Son 3 ayda kaşıntılı kızamıklıklar ve egzema için hiç tedavi (tablet, şurup, pomad, nemlendirici) aldı mı?  
☐ Evet ☐ Hayır

#### FİZİK MUAYENE

Boy: Persantil:  
Kilo: Persantil:  
Baş çevresi: Persantil:

**Solunum sistemi:**

**KVS:**

**GİS:**

**Genital sistem:**

**NMS:**

**Deri:**

**Diğer:**

**Varsa önemli notlar ve hastalık bilgileri:**

.....  
.....  
.....

Çalışma dahilindeki 54 bebeğin 3 ayda bir yapılan takibinde bir bebekte hipotiroidi saptanarak tiroksin tedavisi başlandığı öğrenildiğinden çalışmadan çıkarıldı.

Bir bebekte ventriküler septal defekt olduğu tespit edilerek hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Polikliniğinde takibe alındığından çalışmadan çıkarıldı.

Bir bebekte ise rekürren idrar yolu enfeksiyonları mevcuttu ve üriner sistem obstrüksiyonu ekarte edilemediğinden, hastanemiz Çocuk Nefroloji Polikliniğinde takibe alınarak antibiyotik profilaksisine başlandığından çalışmadan çıkarıldı.

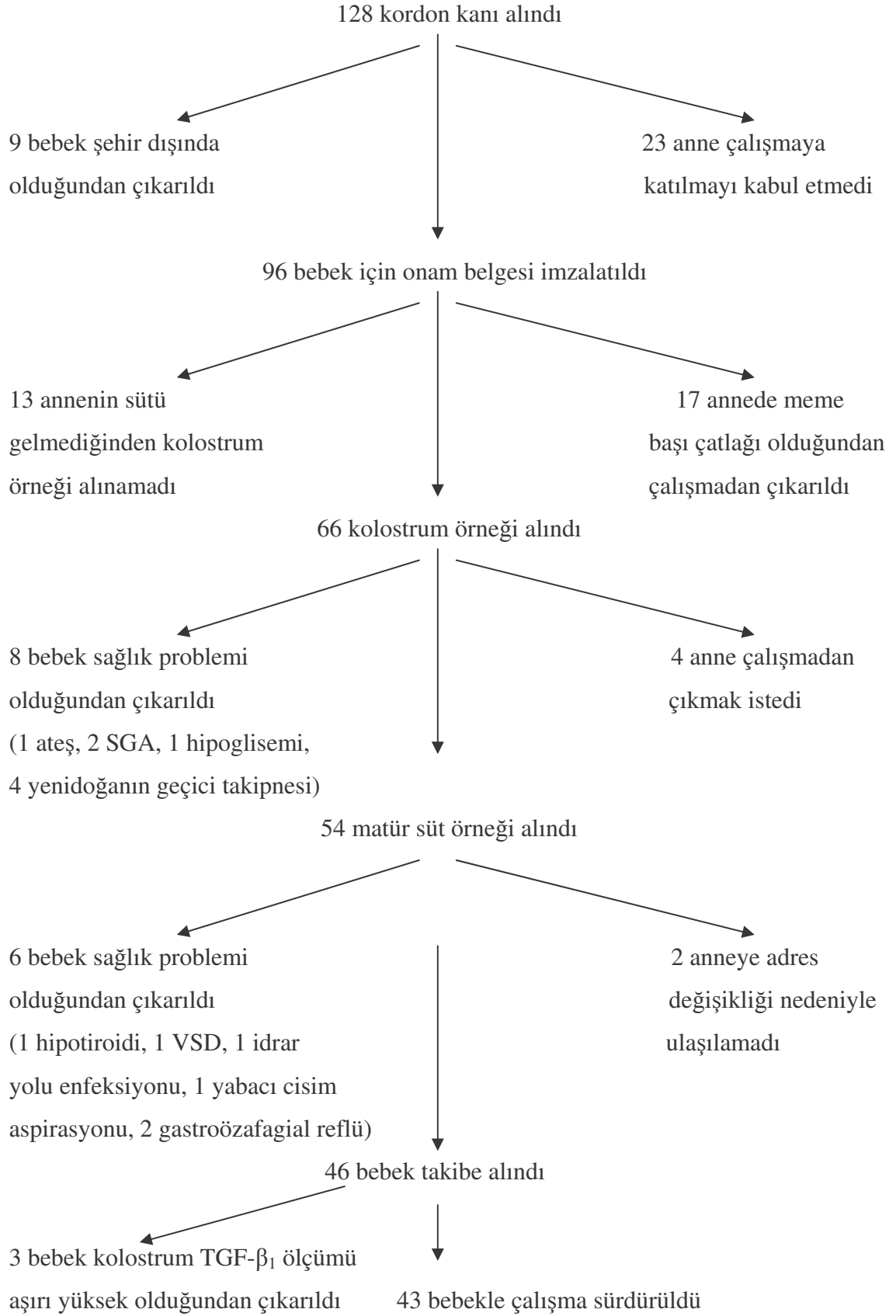
Aile ile telefon vizitinde bir bebeğin bir elma parçası yerken ani başlangıçlı öksürüğünün olduğu ve ardından kusarak rahatladığı belirtildi. Hasteneye götürüldüğü ve doktorlar tarafından yabancı cisim aspirasyonu ekarte edilemediğinden bronkoskopi önerildiği ancak ailesinin kabul etmemesi nedeniyle yapılamadığı öğrenildi. Bu bebek de yabancı cisim aspirasyonu şüphesinin devam etmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Takipteki bir bebekte her beslenme sonrası az miktarda kusmasının olduğu ve bu şikayetle gittiği özel bir sağlık kuruluşunda gastroözafagial reflü tanısıyla (klinik tanı) antireflü mama, soyum aljinat + mağnezyum aljinat şase ve ranitidin şurup başlandığı öğrenildi. Başka bir bebekte ise her beslenme sonrası kusma ve wheezing şikayetinin

olduğu ve bir sağlık kuruluşunda yapılan reflü sintigrafisinde gastroözafagial reflü tespit edildiği öğrenildi. Bu 2 bebek de çalışmadan çıkarıldı.

2 bebek kontrollere getirilmedi. Bu bebeklerin aileleri telefonla arandı ancak adres ve telefon değişikliği nedeniyle aileleriyle iletişim kurulamadı. Bu 2 bebek de çalışmadan çıkarılarak toplam 46 bebek ile çalışma yürütüldü. Bebek toplama aşamaları şekil 3’te görölmektedir.

Örnekleri toplama işlemi bitiminde alınan örneklerin çalışılmasına başlandı.



Şekil 3: Çalışmaya alınan bebeklerin kabul aşamaları

### 3.3. Örneklerde IgE Ve Sitokin Ölçümü

#### 3.3.1. Kordon Kanı IgE Ölçümü

Kordon kanı serum örneklerinden total IgE düzeyleri fluoroenzymeimmunoassay yöntemiyle (ImmunoCAP, Pharmacia) ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ölçümler Çocuk Allerji İmmunoloji Laboratuvarında yapıldı ve sonuçlar kU/l birimiyle verildi. Ölçüm hatalarının minimuma indirmek için bütün örnekler çift çalışıldı. Anne kanının kontaminasyonunu ekarte etmek için kordon kanı serumunda IgA düzeyleri Balcalı Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında aynı gün, toplu olarak çalışıldı ve sonuçlar mg/dl olarak tespit edildi. Kordon kanında IgA düzeyi 11 mg/dl'nin üzerinde olan değerler anneden bulaşı olarak değerlendirildi ve bu kordon kanları değerlendirmeden çıkarıldı.

#### 3.3.2. Kolostrum ve Matür Sütte Sitokin Ölçümü

Kolostrum ve matür süt örneklerinin lipit ve sellüler elementlerinden ayrıştırılması için örnekler Böttcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi 4°C'de 680 x g 10 dakika santrifüj edildi.<sup>172</sup> Santrifüj sonrası süpernatant ayrı bir tüpe alınarak 4°C'de 10.000 x g 30 dakika daha santrifüj edildi.<sup>172</sup> Elde edilen yarı saydam süt fraksiyonu ayrı bir tüpe alındı. Bu aköz süt fraksiyonunda TGF- $\beta_1$  ve IL-10 seviyeleri kantitatif kolorimetrik sitokin ELİSA ticari kitleri (RayBio®, RayBiotech) ile çalışıldı. Ölçüm hatalarının minimuma indirmek için bütün örnek ve standartlar çift çalışıldı. TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ölçüm prosedürü sonrası 450 nm'de ölçüldü. 3 hastanın kolostrumunun jel kıvamında olması nedeniyle TGF- $\beta_1$  düzeyi aşırı yüksek ölçüldüğünden bu hastalar çalışmadan çıkarıldı.

##### 3.3.2.1. TGF- $\beta_1$ Ölçme Yöntemi

Kullanılan ticari kitlerin (lot no:188015) önerileri doğrultusunda ölçüm yapıldı. TGF- $\beta_1$  ölçümü öncesinde süt fraksiyonunda TGF- $\beta_1$ 'in immunoreaktif formunu elde edebilmek için asit ile işleme tutuldu. Bu amaçla her bir örneğe 1 N hidroklorik asit

(HCL)’ten 0,5 ml eklenerek oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Asidifiye edilmiş olan örnekler 0,1 ml 1,2 N sodyum hidroksit (NaOH) / 0,5 M HEPES (pH 7,0 – 7,6) eklenerek nötralize edildi.

1. Nötralize edilmiş her bir örnekten ve standarttan 100 µl kitlerdeki kuyucuklara koyuldu. Kitin üstü örtülerek oda ısısında 2,5 saat inkübe edildi.
2. Kuyucuklardaki solüsyon dökülerek 200 µl yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı.
3. Her bir kuyucuğa önceden hazırlanan biotinlenmiş antikor solüsyonundan 100 µl eklenerek oda ısısında 45 dakika inkübe edildi.
4. Kuyucuklardaki solüsyon dökülerek 200 µl yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı.
5. Hazırlanan streptavidin solüsyonundan her kuyucuğa 100 µl eklenerek oda ısısında 45 dakika inkübe edildi.
6. Kuyucuklardaki solüsyon dökülerek 200 µl yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı.
7. Her kuyucuğa 100 µl TMB one-step substrat reajeni eklenerek oda ısısında karanlıkta 30 dakika bekletildi.
8. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek hızlıca 450 nm’de ölçüldü.

TGF- $\beta_1$  ELİSA kitlerinin ölçebildiği minimum değer 80 pg/ml’den daha azdı. TGF- $\beta_1$  düzeyleri ng/ml olarak hesaplandı.

Intra-assay değeri: CV < %10

Inter-assay Değeri: CV < %12

Bu ELİSA kiti ANG, CD23, Eotaxin, GCSF, GM-CSF, GRO- $\alpha$ , GRO- $\beta$ , GRO- $\gamma$ , I-309, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-15, IL-16, IP-10, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCSF, MIG, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , NAP-2, PDGF, PF-4, PARC, SCF, SDF-1 $\alpha$ , TIMP-1, TIMP-2, TNF- $\beta$ , TGF- $\beta_2$ , TGF- $\beta_3$ , VEGF sitokin testleriyle crosreaktivite göstermemektedir.

### 3.3.2.1. IL-10 Ölçme Yöntemi

Kullanılan ticari kitlerin (lot no:145015) önerileri doğrultusunda ölçüm yapıldı.

1. Bütün reagenler ve örnekler oda ısısına getirildi.
2. Her bir örnekten ve standarttan 100 µl kitlerdeki kuyucuklara koyuldu. Kitin üstü örtülerek oda ısısında 2,5 saat inkübe edildi.
3. Kuyucuklardaki solüsyon dökülerek 200 µl yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı.
4. Her bir kuyucuğa önceden hazırlanan biotinlenmiş antikor solüsyonundan 100 µl eklenerek oda ısısında 45 dakika inkübe edildi.
5. Kuyucuklardaki solüsyon dökülerek 200 µl yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı.
6. Hazırlanan streptavidin solüsyonundan her kuyucuğa 100 µl eklenerek oda ısısında 45 dakika inkübe edildi.
7. Kuyucuklardaki solüsyon dökülerek 200 µl yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı.
8. Her kuyucuğa 100 µl TMB one-step substrat reajeni eklenerek oda ısısında karanlıkta 30 dakika bekletildi.
9. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek hızlıca 450 nm'de ölçüldü.

IL-10 ELİSA kitlerinin ölçebildiği minimum değer 1 pg/ml'den daha azdı. IL-10 düzeyleri pg/ml olarak hesaplandı.

Intra-assay değeri: CV < %10

Inter-assay Değeri: CV < %12

Bu ELİSA kiti BDNF, BLC, ENA-78, FGF-4, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13, IL-15, IL-309, IP-10, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , Leptin (OP), MCP-1, MCP-2, MCP-3, MDC, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-1 $\delta$ , PARC, PDGF, RANTES, SCF, TARC, TGF- $\beta$ , TIMP-1, TIMP-2, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , TPO, VEGF sitokin testleriyle crosreaktivite göstermemektedir.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Anket sorularının yanıtları kategorik olduklarından bunların özetlenmesinde sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Anne sütünde ölçülen TGF- $\beta_1$  ve IL-10 değerleri gibi sürekli değerli ölçümler için ortalama ve standart sapma verildi ve gerekli görülen yerlerde medyan ve minimum – maksimum değerleri de gösterildi. Kategorik ölçümlü testlerin karşılaştırılmasında ki kare test istatistiğine başvuruldu. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann Whitney testi kullanıldı. Tüm testlerde önem düzeyi 0,05 alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 43 bebek alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri tablo2’de görülmektedir.

Çalışmaya alınan 43 bebeğin annelerinin yaşları ortalaması  $30,1 \pm 4,9$  yıl idi. (minimum 20, maksimum 41).

Çalışmaya alınan annelerin %65,1’inde (n=28) herhangi bir allerjik hastalık bulgusu yokken %34,9’unda (n=15) allerjik hastalık mevcuttu. 1 annede sadece astım varken; 5 annede sadece allerjik rinit, 1 annede sadece atopik dermatit, 1 annede sadece ilaç alerjisi, 1 annede sadece besin alerjisi, 3 annede sadece ürtiker mevcuttu. 1 annede astım ve atopik dermatit, 1 annede allerjik rinit ve atopik dermatit, 1 annede ise astım, allerjik rinit ve atopik dermatit vardı. Annelerin %7’sinde (n=3) astım, %16,2’sinde (n=7) allerjik rinit, %9,3’ünde (n=4) atopik dermatit, %2,3’ünde (n=1) ilaç alerjisi, %2,3’ünde (n=1) besin alerjisi, %7’sinde (n=3) ürtiker saptandı. Tablo 3’de annelerdeki allerjik hastalıklar ve sıklığı görülmektedir.

Çalışmaya alınan bebeklerin babalarının %88,3’ünde (n=38) allerjik hastalık yokken %11,6’sında (n=5) allerjik hastalık mevcuttu. Bunlardan 2 babada allerjik rinit, 2 babada ilaç allerjisi, 1 babada astım ve allerjik rinit vardı. Babaların %2,3’ünde (n=1) astım, %7’sinde (n=3) allerjik rinit, %4,6’sında (n=2) ilaç allerjisi saptandı. Tablo 3’de babalardaki allerjik hastalıklar ve sıklığı görülmektedir.

Ebeveynlerden herhangi birinde allerjik hastalık olma sıklığı %44,2 (n=19) idi. Ebeveynlerden herhangi birinde astım olma sıklığı %9,3 (n=4) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan bebeklerin %37,2’sinin (n=16) kardeşi yokken (ilk çocuk); %48,8’inin (n=21) bir kardeşi, %13,9’unun (n=6) iki kardeşi vardı. 3 bebeğin kardeşinde astım, 1 bebeğin kardeşinde besin allerjisi, 1 bebeğin kardeşinde ise besin ve ilaç allerjisi vardı. Çalışmaya alınan bebeklerin %11,6’sının (n=5) kardeşinde allerjik hastalık öyküsü mevcuttu. Kardeşi olan 27 bebeğin 22’sinin kardeşinde (%81,5) allerjik hastalık yokken; 5’inde (%18,5) allerjik hastalık vardı. Tablo 3’de kardeşlerdeki allerjik hastalıklar ve sıklığı görülmektedir.

Tablo 2 : Bebeklerin demografik özellikleri

| Hasta No | Anne protokol no | Anne adı (kısaltma) | Anne Yaşı | Cins  | Gestasyon Haftası | Doğum Kilosu (gr) | Kardeş sayısı |
|----------|------------------|---------------------|-----------|-------|-------------------|-------------------|---------------|
| 1        | A311515          | S.K.                | 33        | kız   | 39                | 3290              | 2             |
| 2        | A010914          | S.K.                | 36        | kız   | 38                | 3150              | 1             |
| 3        | A237075          | S.Ö.K.              | 41        | kız   | 39                | 3400              | 1             |
| 4        | A281946          | B.A.D.              | 25        | erkek | 39                | 3660              | 0             |
| 5        | A010047          | Ş.K.                | 35        | erkek | 39                | 3200              | 1             |
| 6        | A226465          | A.A.                | 24        | kız   | 39                | 3300              | 0             |
| 7        | A319709          | N.D.                | 38        | kız   | 38                | 3150              | 1             |
| 8        | A320682          | M.Ö.                | 24        | kız   | 38                | 2140              | 1             |
| 9        | A320682          | M.Ö.                | 24        | kız   | 38                | 2300              | 1             |
| 10       | A280965          | S.A.                | 31        | kız   | 41                | 3600              | 1             |
| 11       | A335393          | Ö.A                 | 29        | erkek | 38                | 2800              | 0             |
| 12       | A022460          | L.G.                | 36        | erkek | 39                | 4600              | 2             |
| 13       | A338171          | E.C.                | 26        | erkek | 40                | 4500              | 2             |
| 14       | A030914          | Z.K.                | 28        | kız   | 39                | 3300              | 0             |
| 15       | A297462          | S.Y.                | 28        | kız   | 38                | 3000              | 1             |
| 16       | A165180          | Ö.K.                | 25        | erkek | 38                | 2990              | 0             |
| 17       | A054170          | Z.Ö.A.              | 33        | erkek | 38                | 3300              | 1             |
| 18       | A283487          | C.K.                | 25        | erkek | 38                | 3300              | 0             |
| 19       | A164037          | H.Ö.                | 28        | kız   | 38                | 2800              | 2             |
| 20       | A072079          | S.T.                | 26        | erkek | 38                | 3800              | 1             |
| 21       | A045940          | D.K.                | 27        | kız   | 39                | 3400              | 1             |
| 22       | A364935          | N.K.                | 35        | kız   | 38                | 2900              | 1             |
| 23       | A364975          | S.A                 | 26        | kız   | 38                | 2700              | 1             |
| 24       | A052091          | H.A.                | 35        | kız   | 38                | 3500              | 1             |
| 25       | A003689          | S.A.                | 31        | kız   | 39                | 4400              | 2             |
| 26       | A315803          | E.Ç.                | 30        | kız   | 38                | 3000              | 1             |
| 27       | A252860          | A.T.                | 29        | erkek | 40                | 2500              | 0             |
| 28       | A014602          | A.C.                | 29        | kız   | 39                | 3200              | 1             |
| 29       | A376664          | S.C.                | 32        | erkek | 40                | 4450              | 0             |
| 30       | A385480          | S.Y.                | 38        | kız   | 38                | 4400              | 0             |
| 31       | A359049          | G.C.                | 23        | erkek | 38                | 3000              | 0             |
| 32       | A245304          | Ş.T.                | 29        | kız   | 38                | 3800              | 0             |
| 33       | A258453          | R.C.                | 31        | kız   | 39                | 3300              | 1             |
| 34       | A345993          | T.D.                | 38        | kız   | 38                | 3680              | 2             |
| 35       | A389128          | S.B.                | 20        | erkek | 38                | 3250              | 0             |
| 36       | A010048          | E.Y.                | 35        | kız   | 38                | 3500              | 1             |
| 37       | A403587          | S.Ö.                | 26        | erkek | 38                | 3700              | 0             |
| 38       | A383764          | Ö.B.                | 30        | kız   | 40                | 2840              | 0             |
| 39       | A272814          | A.İ.                | 32        | kız   | 38                | 3100              | 1             |
| 40       | A006265          | N.Y.                | 28        | kız   | 38                | 3300              | 1             |
| 41       | A350650          | S.K.                | 28        | erkek | 38                | 3250              | 1             |
| 42       | A091930          | S.G.A.              | 36        | kız   | 38                | 3200              | 0             |
| 43       | A385450          | S.Ş.                | 36        | kız   | 38                | 3500              | 0             |

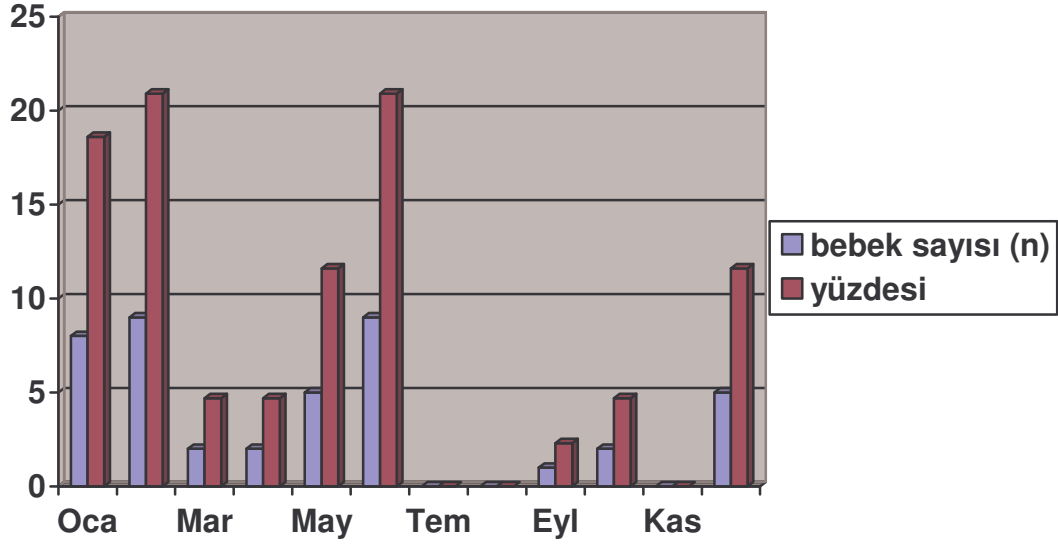
Tablo 3: Çalışmaya alınan bebeklerin ailelerindeki allerjik hastalık oranları

|                                   | Anne<br>n (%) | Baba<br>n (%) | Kardeş<br>n (%) | 2. Derece Akriba<br>n (%) |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------------------|
| Astım                             | 3<br>%7       | 1<br>%2,3     | 3<br>%7         | 17<br>%39,5               |
| Allerjik rinit                    | 7<br>%16,2    | 3<br>%7       | 0<br>%0         | 5<br>%11,6                |
| Atopik dermatit                   | 4<br>%9,3     | 1<br>%2,3     | 0<br>%0         | 8<br>%18,6                |
| İlaç allerjisi                    | 1<br>%2,3     | 2<br>%4,6     | 1<br>%2,3       | 10<br>%23,2               |
| Besin allerjisi                   | 1<br>%2,3     | 0<br>%0       | 2<br>%4,6       | 3<br>%7                   |
| Ürtiker                           | 3<br>%7       | 0<br>%0       | 0<br>%0         | 1<br>%2,3                 |
| Herhangi bir<br>Allerjik hastalık | 15<br>%34,9   | 5<br>%11,6    | 5<br>%11,6      | 25<br>%58,1               |

Çalışmaya alınan bebeklerin amca, hala, dayı, teyze, kuzen, dede ve nineleri 2. derece akraba kabul edilerek bu kişilerin atopileri sorgulandı. Çalışmaya alınan bebeklerin %41,8'inin (n=18) ikinci derece akrabalarında allerjik hastalık yokken %58,2'sinin (n=25) ikinci derece akrabalarında allerjik hastalık mevcuttu. Çalışmaya alınan bebeklerin %39,5'inin (n=17) ikinci derece akrabalarında astım varken; %11,6'sının (n=5) ikinci derece akrabalarında allerjik rinit, %23,2'sinin (n=10) ikinci derece akrabalarında ilaç alerjisi, %18,6'sının (n=8) ikinci derece akrabalarında atopik dermatit, %2,3'ünün (n=1) ikinci derece akrabalarında ürtiker, %7'sinin (n=3) ikinci derece akrabalarında besin allerjisi mevcuttu. Tablo 3'de 2. derecedeki akrabalarındaki allerjik hastalıklar ve sıklığı görülmektedir.

Annelerin %34,9'unda (n=15), babaların %11,6'sında (n=6), kardeşlerin %11,6'sında (n=5) en az bir allerjik hastalık vardı.

Çalışmaya alınan bebeklerin doğum ayları şekil 4’de görülmektedir. Temmuz, ağustos, kasım aylarında doğan ve çalışmaya alınması planlanan bebeklerin bazılarının takibe gelmemesi ve bazılarının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi nedeniyle çalışmamıza bu aylarda doğan bebek dahil edilemedi. Çalışmaya alınan bebeklerin %51,2’si (n=22) kış aylarında, %20,9’u (n=9) ilkbaharda, %20,9’u (n=9) yaz aylarında, %7’si (n=3) sonbaharda doğdu.



Şekil 4: Bebeklerin doğum ayları

Çalışmaya alınan bebeklerin gestasyon haftaları 38 ile 41 hafta arasındaydı. Ortalama gestasyon haftası  $38,5 \pm 0,7$  hafta idi. Çalışmaya alınan bebeklerin %62,8’i (n=27) 38 gestasyon haftalık iken, %25,6’sı (n=11) 39 gestasyon haftalık iken, %9,3’ü (n=4) 40 gestasyon haftalık iken, %2,3’si (n=1) 41 gestasyon haftalık iken sezeryan ile doğurtuldu.

Bebeklerin %65,1’i (n=28) kız, %34,9’u (n=15) erkek, doğum kiloları ortalaması  $3336 \pm 549$  gramdı.

Bebeklerin emzirilme oranı ilk ayda %97,7 iken; ikinci ayda %88,4, altıncı ayda %74,4, dokuzuncu ayda %67,4 idi. Bebeklerin %65,1’i (n=28) en az bir yıl anne sütü ile beslenirken, anne sütü alma süresi ortalaması  $9,4 \pm 3,8$  aydı. Anne sütü alma süresi medyan değeri ise 12 aydı. Anne sütü alma süresi tablo 4’te görülmektedir.

Çalışmaya alınan bebeklerin anne sütü alma süresi minimum 15 gündü. Takip süresi bitimi olan bir yaşta çalışmaya alınan bebeklerin %65,1’i (n=28) halen anne sütü

almaktaydı. Çalışmaya alınan annelerin anne sütünü kesme nedenleri biberona alışma %30,2 (n=13), annenin işe başlaması %2,3 (n=1) ve çocuğun hastaneye yatması %2,3 (n=1) olarak saptandı.

Tablo 4: Anne sütü alma süresi

| Emzirme Süresi (ay) | Bebek Sayısı (n) | Yüzdesi (%) | Kümülatif Yüzdesi (%) |
|---------------------|------------------|-------------|-----------------------|
| 0,5                 | 1                | 2,3         | 2,3                   |
| 2                   | 4                | 9,3         | 11,6                  |
| 3                   | 1                | 2,3         | 14,0                  |
| 4                   | 1                | 2,3         | 16,3                  |
| 5                   | 3                | 7           | 23,3                  |
| 5,5                 | 1                | 2,3         | 25,6                  |
| 6,5                 | 1                | 2,3         | 27,9                  |
| 8                   | 1                | 2,3         | 30,2                  |
| 9                   | 1                | 2,3         | 32,6                  |
| 10                  | 1                | 2,3         | 34,9                  |
| 12                  | 28               | 65,1        | 100                   |

Çalışmaya alınan bebeklerin %46,5'ine (n=20) 4 aydan daha önce ek besin başlanmıştı. Bebeklerin %48,8'ine (n=21) anne sütü yetersiz olması nedeniyle, %14'üne (n=6) annesinin işe başlaması nedeniyle, %2,3'üne (n=1) bebeğin hastaneye yatması nedeniyle 4 aydan önce ek besin başlandığı tespit edildi. Bebeklerin ek besin başlama zamanı tablo 5'te görülmektedir.

Bebeklere ek besin başlama zamanı 1 ile 210 gün, ortalama  $100,4 \pm 73,1$  gün olup medyan değeri 120 gündü. Çalışmaya alınan bebeklerin %20,9'una (n=9) ilk bir haftada, %27,9'una (n=12) ilk bir ayda, %44,2'sine (n=19) ilk iki ayda ek besin başlandı. Erken ek besin başlanma (4 aydan önce) oranı %46,5 (n=20) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan bebeklerin %53,4'üne (n=28) çeşitli sebeplerle formül mama, %11,7'sine (n=5) ek besin olarak inek sütü ve bebe bisküvisi, %72,2'sine (n=31) ek besin olarak inek sütü ve bebe bisküvisi ve/veya formül mama, %34,9'una (n=15)

meyve suyu, %25,6'sına ise (n=11) ek besin olarak yoğurt başlandı. Bebeklere hangi ek besin başlandığı tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 5: Bebeklerin ek besin başlama zamanı

| Ek Besin Başlama Zamanı (gün) | Bebek Sayısı (n) | Yüzdesi (%) | Kümülatif Yüzdesi (%) |
|-------------------------------|------------------|-------------|-----------------------|
| 1                             | 5                | 11,6        | 11,6                  |
| 2                             | 3                | 7           | 18,6                  |
| 3                             | 1                | 2,3         | 20,9                  |
| 20                            | 1                | 2,3         | 23,3                  |
| 30                            | 2                | 4,7         | 27,9                  |
| 40                            | 1                | 2,3         | 30,2                  |
| 45                            | 3                | 7           | 37,2                  |
| 60                            | 3                | 7           | 44,2                  |
| 105                           | 1                | 2,3         | 46,5                  |
| 120                           | 4                | 9,3         | 55,8                  |
| 135                           | 1                | 2,3         | 58,1                  |
| 150                           | 4                | 9,3         | 67,4                  |
| 165                           | 2                | 4,7         | 72,1                  |
| 180                           | 9                | 20,9        | 93                    |
| 195                           | 2                | 4,7         | 97,7                  |
| 210                           | 1                | 2,3         | 100                   |

Tablo 6: Bebeklere başlanan ek besinler

| Ek besin                                 | Bebek Sayısı (n) | Yüzdesi (%) |
|------------------------------------------|------------------|-------------|
| Formül mama                              | 20               | 46,5        |
| Meyve suyu + Yoğurt                      | 8                | 18,6        |
| Formül mama + Yoğurt                     | 3                | 7           |
| İnek sütü + Bebe bisküvisi               | 3                | 7           |
| Meyve suyu + Çorba                       | 4                | 9,3         |
| Formül mama + Meyve suyu                 | 3                | 7           |
| Formül mama + İnek sütü + Bebe bisküvisi | 2                | 4,7         |

Çalışmaya alınan bebeklerin kordon kanına maternal kontaminasyonu ekarte etmek için kordon kanı IgA değerlerine bakıldı. Kordon kanı IgA değerleri 7,9 ile 103 mg/dl arasında saptandı. Kordon kanı IgA düzeyi ortalaması  $19,7 \pm 27,8$  mg/dl iken medyan değeri 10 mg/dl idi. Kordon kanı IgA düzeyi 11 mg/dl'nin üzerindeki maternal kontaminasyon olarak değerlendirildi. Kordon kanı IgA düzeyi 11 mg/dl'nin üzerindeki 5 örnek değerlendirmeden çıkarıldı. Kordon kanı IgE ve IgA değerleri tablo 7'de görülmektedir.

Bebeklerin kordon kanı IgE değerleri 22,5 ile 75 kU/l arasında saptandı. Kordon kanı IgE değeri ortalaması  $34,8 \pm 11,6$  kU/l iken medyan değeri 30,0 kU/l'dir. Cut-off değer olarak 52 kU/l olarak alındığında kord kanı IgE'si yüksek bebek oranı %6,5 (n=3) olarak saptandı. Bu 3 bebeğin de kordon kanı IgA düzeyleri 11 mg/dl'den düşüktü.

Maternal kontaminasyonu olan kord kanları çıkarıldıktan sonra atopik annelerin (n=14) kordon kanı IgE ortalaması  $33,3 \pm 7,93$  iken nonatopik annelerin (n=24) kordon kanı IgE ortalaması  $36,6 \pm 14,3$  idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,956)

Cut-off değeri >2 olan bebeklerin (n=3) ikisi kız biri erkekti. İkisi aralık biri haziran doğumluydu. Hepsinin annesi nonatopikti. Bu 3 bebeğin anne, kardeş ve babasında allerjik hastalık yoktu. Sadece birinin (bebek no: 22) 2. derece akrabasında astım ve allerjik rinit vardı. Bu bebeklerden birincisinde atopik dermatit semptomu varken ikincisinde 2. kontrolde wheezing (bebek no: 39) olduğu belirtildi, ancak wheezing tekrarlamadı, üçüncüsünde (bebek no: 22) herhangi bir semptom gelişmedi.

Bebeklerden ilk 3 gün içinde kolostrum örneği toplandı. Bu örneklerin %53,5'i (n=23) postnatal birinci günde, %32,6'sı (n=14) postnatal ikinci günde ve %14'ü (n=6) postnatal üçüncü günde alındı. Tablo 8'de bebeklerin kolostrumunun alınma günü, TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri görülmektedir.

Kolostrum TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0 ile 37 ng/ml arasında olup ortalaması  $5,30 \pm 8,74$  ng/ml iken medyan değeri 1,2 ng/ml idi. Bebeklerin %2,3'ünün (n=1) kolostrumunda TGF- $\beta_1$  saptanamadı. (tablo 8)

Tablo 7: Kordon kanı IgE ve cut-off değeri ile kordon kanı IgA değerleri

| Hasta No | Kordon kanı IgE (kU/l) | Cut-off IgE | Kord kanı IgA (md/dl) |
|----------|------------------------|-------------|-----------------------|
| 1        | 48                     | 2           | 10,12                 |
| 2        | 31                     | 2           | 9,84                  |
| 3        | 33                     | 2           | 10,3                  |
| 4        | 30                     | 2           | 11                    |
| 5        | 50,5                   | 2           | 9,33                  |
| 6        | 38                     | 2           | 9,68                  |
| 7        | 28                     | 2           | 10                    |
| 8        | 24                     | 2           | 10                    |
| 9        | 23                     | 2           | 8,2                   |
| 10       | 22,5                   | 2           | 10,3                  |
| 11       | 28,5                   | 2           | 10                    |
| 12       | 28,5                   | 2           | 9,3                   |
| 13       | 29,5                   | 2           | 9,3                   |
| 14       | 28                     | 2           | 90,18                 |
| 15       | 46,5                   | 2           | 8,6                   |
| 16       | 39                     | 2           | 10,36                 |
| 17       | 32,5                   | 2           | 9,3                   |
| 18       | 39,5                   | 2           | 9                     |
| 19       | 43                     | 2           | 10,73                 |
| 20       | 75                     | 3,98        | 10,4                  |
| 21       | 39                     | 2           | 10                    |
| 22       | 62                     | 2,87        | 10,7                  |
| 23       | 315                    | 2           | 90                    |
| 24       | 28,5                   | 2           | 10                    |
| 25       | 30                     | 2           | 10                    |
| 26       | 28                     | 2           | 7,9                   |
| 27       | 31                     | 2           | 10,7                  |
| 28       | 38,5                   | 2           | 10                    |
| 29       | 38                     | 2           | 93                    |
| 30       | 44,5                   | 2           | 9,6                   |
| 31       | 24,5                   | 2           | 10,3                  |
| 32       | 28                     | 2           | 9,6                   |
| 33       | 30                     | 2           | 9,7                   |
| 34       | 26,5                   | 2           | 8,68                  |
| 35       | 27                     | 2           | 9,7                   |
| 36       | 25                     | 2           | 10                    |
| 37       | 28,5                   | 2           | 9,68                  |
| 38       | 27,5                   | 2           | 100                   |
| 39       | 68                     | 3,4         | 10,3                  |
| 40       | 30                     | 2           | 9,3                   |
| 41       | 36                     | 2           | 9,8                   |
| 42       | 29                     | 2           | 9,3                   |
| 43       | 28                     | 2           | 103                   |

Tablo 8: Kolostrum alınma günü, TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

| Hasta No | Kolostrum alınma günü | Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) | Kolostrum IL-10 (pg/ml) |
|----------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 1        | 1                     | 0,04                             | 36                      |
| 2        | 1                     | 3,4                              | 14,2                    |
| 3        | 1                     | 0,2                              | 0,1                     |
| 4        | 1                     | 0,06                             | 5,6                     |
| 5        | 1                     | 1,4                              | 3,2                     |
| 6        | 1                     | 7,2                              | 4,2                     |
| 7        | 1                     | 1,2                              | 4                       |
| 8        | 1                     | 0,2                              | 3,8                     |
| 9        | 1                     | 0,2                              | 3,8                     |
| 10       | 1                     | 0,9                              | 4,8                     |
| 11       | 1                     | 11,4                             | 52                      |
| 12       | 2                     | 0,8                              | 4,2                     |
| 13       | 1                     | 3,8                              | 11,5                    |
| 14       | 1                     | 23                               | 11,8                    |
| 15       | 3                     | 0,2                              | 6,4                     |
| 16       | 1                     | 0,4                              | 0                       |
| 17       | 1                     | 0,3                              | 9,8                     |
| 18       | 1                     | 6                                | 4,2                     |
| 19       | 1                     | 27,4                             | 48                      |
| 20       | 3                     | 0,4                              | 12,8                    |
| 21       | 1                     | 1,2                              | 3,2                     |
| 22       | 2                     | 0,6                              | 4,8                     |
| 23       | 2                     | 0,8                              | 1,4                     |
| 24       | 2                     | 15,4                             | 2,4                     |
| 25       | 2                     | 0,2                              | 7,8                     |
| 26       | 3                     | 0,4                              | 0,8                     |
| 27       | 2                     | 23                               | 0                       |
| 28       | 2                     | 3,8                              | 0,8                     |
| 29       | 3                     | 0,04                             | 8,8                     |
| 30       | 2                     | 0,1                              | 12,2                    |
| 31       | 1                     | 0                                | 0                       |
| 32       | 1                     | 3,2                              | 26,5                    |
| 33       | 2                     | 13                               | 14                      |
| 34       | 2                     | 22                               | 48                      |
| 35       | 3                     | 2,8                              | 0,6                     |
| 36       | 2                     | 4                                | 0                       |
| 37       | 2                     | 3                                | 12,4                    |
| 38       | 2                     | 6                                | 12,6                    |
| 39       | 1                     | 1,2                              | 2,2                     |
| 40       | 3                     | 0,08                             | 1,4                     |
| 41       | 2                     | 0,6                              | 32                      |
| 42       | 1                     | 0,9                              | 2,6                     |
| 43       | 1                     | 37                               | 1,6                     |

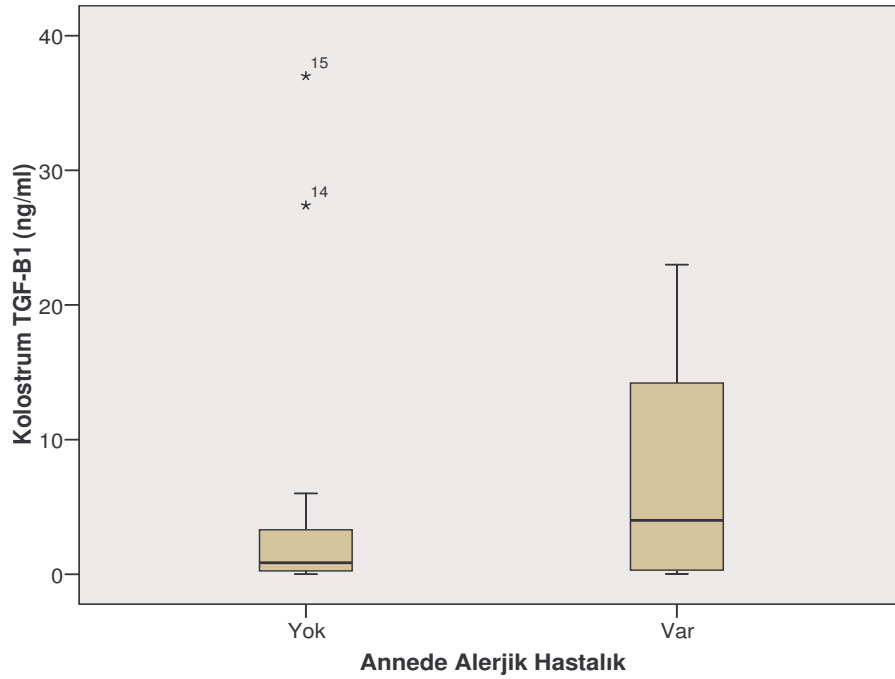
Postnatal 1. gün alınan sütlerdeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0 ile 37 ng/ml arasında olup ortalama  $5,67 \pm 9,93$  ng/ml iken medyan değeri 1,2 ng/ml idi. Postnatal 2. gün alınan sütlerdeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0,1 ile 23 ng/ml arasında olup ortalama  $6,66 \pm 8,20$  ng/ml iken medyan değeri 3,4 ng/ml idi. Postnatal 3. gün alınan sütlerdeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0,04 ile 2,8 ng/ml arasında, ortalama  $0,65 \pm 1,06$  ng/ml iken medyan değeri 0,3 ng/ml idi.

Çalışmaya alınan bebeklerin kolostrum IL-10 düzeyleri 0 ile 52 pg/ml arasında, ortalama  $10,15 \pm 13,53$  pg/ml iken medyan değeri 4,2 pg/ml idi. Çalışmaya alınan bebeklerin %9,3'ünün (n=4) kolostrumunda IL-10 saptanamadı. (tablo 8) Postnatal 1. gün alınan sütlerdeki IL-10 düzeyleri 0 ile 52 pg/ml arasında, ortalama  $11,00 \pm 15,01$  pg/ml iken medyan değeri 4,2 pg/ml idi. Postnatal 2. gün alınan sütlerdeki IL-10 düzeyleri 0 ile 48 pg/ml arasında, ortalama  $10,9 \pm 13,67$  pg/ml iken medyan değeri 6,3 pg/ml idi. Postnatal 3. gün alınan sütlerdeki IL-10 düzeyleri 0,6 ile 12,8 pg/ml arasında, ortalama  $5,13 \pm 5,04$  pg/ml iken medyan değeri 3,9 pg/ml idi.

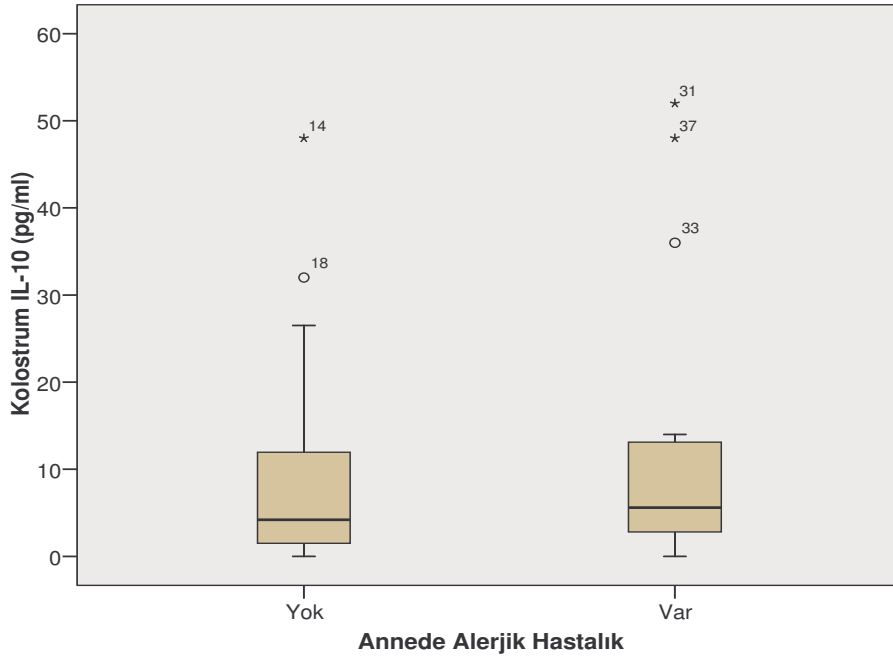
Atopik annelerin (n=15) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  düzeyi ortalaması  $8,14 \pm 9,08$  ng/ml iken nonatopik annelerin (n=28) TGF- $\beta_1$  düzeyi ortalaması  $3,77 \pm 8,32$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,207) Atopik annelerin (n=15) kolostrumundaki IL-10 düzeyi ortalaması  $13,40 \pm 17,38$  ng/ml iken nonatopik annelerin (n=28) IL-10 düzeyi ortalaması  $8,40 \pm 10,92$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,583) (tablo 9, şekil 5, şekil 6)

Tablo 9: Atopik ve nonatopik annelerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Atopik<br>anneler<br>(n=15) | Nonatopik<br>anneler<br>(n=28) | p       |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                             |                                |         |
| Ortalama                         | 8,14                        | 3,77                           | p=0,207 |
| Standart sapma                   | 9,08                        | 8,32                           |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                             |                                |         |
| Ortalama                         | 13,40                       | 8,40                           | p=0,583 |
| Standart sapma                   | 17,38                       | 10,92                          |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                             |                                |         |
| Ortalama                         | 0,25                        | 0,28                           | p=0,205 |
| Standart sapma                   | 0,30                        | 0,71                           |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                             |                                |         |
| Ortalama                         | 0,40                        | 0,98                           | p=0,060 |
| Standart sapma                   | 0,59                        | 1,55                           |         |



Şekil 5: Annede allerjik hastalık ve kolostrum TGF- $\beta_1$



Şekil 6: Annede allerjik hastalık ve kolostrum IL-10 ilişkisi

Çalışmada matür süt örnekleri postnatal 6 ile 180 günler arasında toplanırken (ortalama  $33,9 \pm 38,1$  gün, medyan değer 30 gün) bebeklerin %69,8'inin (n=30) matür süt örnekleri postnatal 6-30. günler arasında, %93'ünün (n=40) matür süt örnekleri postnatal ilk 62 günde alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin matür süt alınma günü, TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri tablo 11'de görülmektedir.

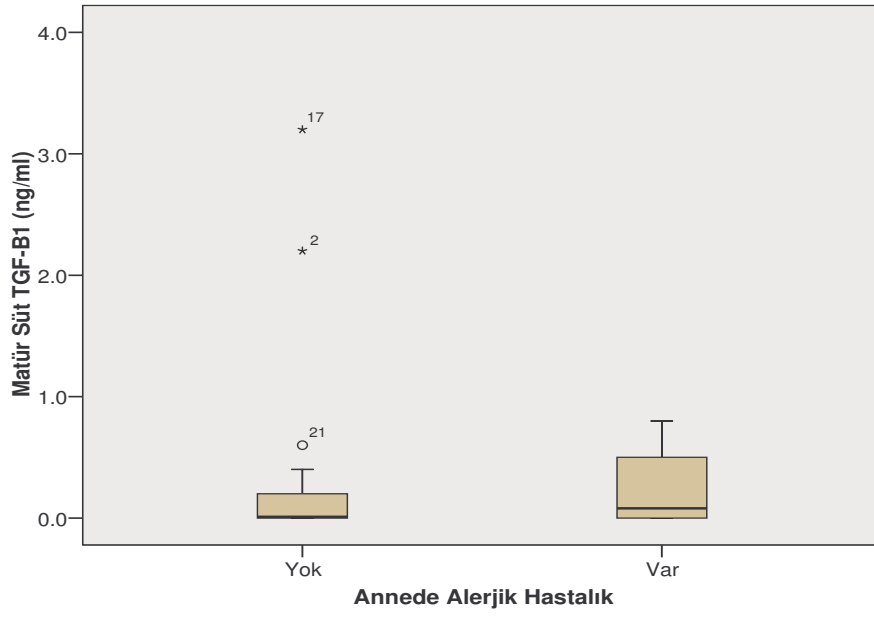
Toplanan matür sütlerdeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0 ile 3,2 ng/ml arasında, ortalama  $0,27 \pm 0,60$  ng/ml iken medyan değeri 0,06 ng/ml idi. Annelerinin %44,2'sinin (n=19) matür sütünde TGF- $\beta_1$  saptanamadı. (tablo 10)

Matür sütlerdeki IL-10 düzeyleri 0 ile 8,2 pg/ml arasında, ortalama  $0,78 \pm 1,32$  pg/ml ve medyan değeri 0,6 pg/ml idi. Bebeklerin %34,7'sinin (n=15) kolostrumunda IL-10 saptanamadı. (tablo 10)

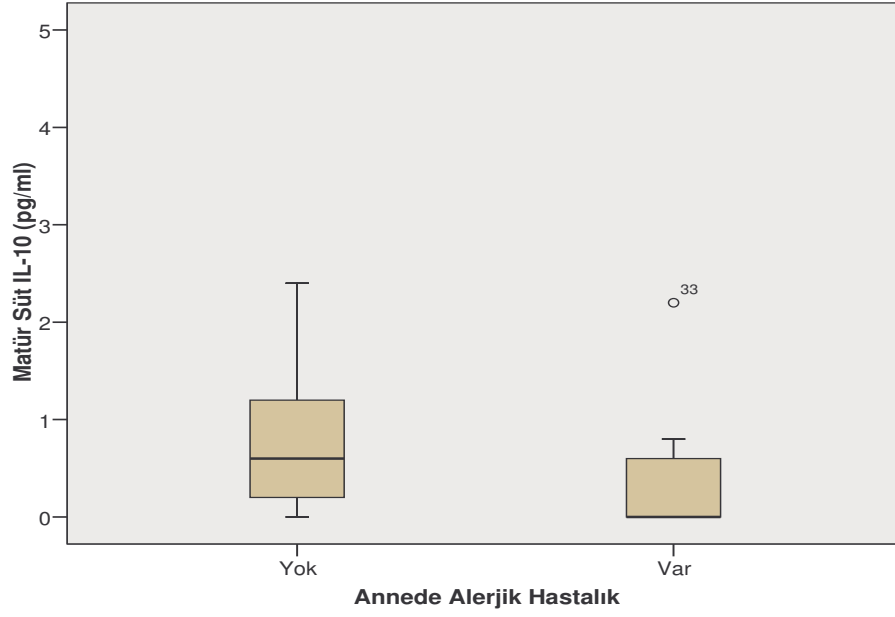
Atopik annelerin (n=15) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyi ortalaması  $0,25 \pm 0,30$  ng/ml iken nonatopik annelerin (n=28) TGF- $\beta_1$  düzeyi ortalaması  $0,28 \pm 0,71$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,205) Atopik annelerin (n=15) kolostrumundaki IL-10 düzeyi ortalaması  $0,40 \pm 0,59$  ng/ml iken nonatopik annelerin (n=28) IL-10 düzeyi ortalaması  $0,98 \pm 1,55$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,060) (şekil 7, şekil 8)

Tablo 10: Matür süt alınma günü, TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

| Hasta No | Matür süt alınma günü | Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) | Matür süt IL-10 (pg/ml) |
|----------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 1        | 30                    | 0,8                              | 2,2                     |
| 2        | 7                     | 0                                | 0,6                     |
| 3        | 7                     | 0                                | 1                       |
| 4        | 7                     | 0,8                              | 0,8                     |
| 5        | 30                    | 0                                | 0,4                     |
| 6        | 7                     | 0                                | 0                       |
| 7        | 60                    | 0                                | 0                       |
| 8        | 30                    | 0                                | 0,8                     |
| 9        | 30                    | 0                                | 0,8                     |
| 10       | 14                    | 0                                | 0,4                     |
| 11       | 7                     | 0,5                              | 0,4                     |
| 12       | 24                    | 0,2                              | 0                       |
| 13       | 30                    | 0,2                              | 0,8                     |
| 14       | 30                    | 0,5                              | 0                       |
| 15       | 6                     | 0                                | 1,2                     |
| 16       | 14                    | 0,6                              | 0,6                     |
| 17       | 180                   | 0                                | 1,2                     |
| 18       | 90                    | 2,2                              | 1,6                     |
| 19       | 34                    | 0,2                              | 0                       |
| 20       | 6                     | 0,04                             | 8,2                     |
| 21       | 7                     | 0                                | 0,6                     |
| 22       | 28                    | 0                                | 0,4                     |
| 23       | 40                    | 0,6                              | 2                       |
| 24       | 8                     | 0,2                              | 0,8                     |
| 25       | 7                     | 0,08                             | 0                       |
| 26       | 60                    | 0,02                             | 0,4                     |
| 27       | 7                     | 0,2                              | 0                       |
| 28       | 7                     | 0                                | 0                       |
| 29       | 6                     | 0                                | 0                       |
| 30       | 60                    | 0,08                             | 0                       |
| 31       | 30                    | 0                                | 0                       |
| 32       | 30                    | 0,08                             | 0,6                     |
| 33       | 60                    | 0                                | 0,6                     |
| 34       | 30                    | 0                                | 0                       |
| 35       | 28                    | 0,4                              | 0                       |
| 36       | 62                    | 0,08                             | 0                       |
| 37       | 29                    | 3,2                              | 0,8                     |
| 38       | 34                    | 0,08                             | 0                       |
| 39       | 180                   | 0,3                              | 0,6                     |
| 40       | 6                     | 0,06                             | 1,6                     |
| 41       | 34                    | 0,4                              | 1,4                     |
| 42       | 34                    | 0                                | 2,4                     |
| 43       | 30                    | 0                                | 0,4                     |



Şekil 7: Annede allerjik hastalık ve matür süt TGF-β<sub>1</sub> ilişkisi



Şekil 8: Annede allerjik hastalık ve matür süt IL-10 ilişkisi

Çalışmaya alınan bebekler 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Her kontrolde annelere tablo 11’de sorular sorularak anket dolduruldu.

Tablo 11: Kontrollerde sorulan sorular

1. Çocuğunuzun geçmişte göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?
2. Son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?
3. Son 3 ayda kaç kez hırıltı, hışıltı atağı oldu?
4. Son 3 ayda ortalama ne sıklıkta hırıltı, hışıltı ile uyandınız?
5. Son 3 ayda soğuk algınlığı veya grip olduğunda göğsünde hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?
6. Cevap evet ise soğuk algınlığı ve grip devamında 6 haftadan uzun süren göğsünde hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi duyuldu mu?
7. Soğuk algınlığı olmadan genellikle öksürük olur mu?
8. Son 3 ayda hırıltı, hışıltı veya astım için herhangi bir tedavi aldı mı?
9. Son 3 ayda soğuk algınlığı veya solunum yolu enfeksiyonu olmadan gece kuru öksürüğü oldu mu?
10. Soğuk algınlığı olduğunda 6 haftadan uzun öksürüğü oldu mu?
11. Soğuk algınlığı olmadan 6 haftadan uzun öksürüğü oldu mu?
12. Soğuk algınlığı olduğunda genellikle balgamlı öksürük veya göğüste balgam olur mu?
13. Soğuk algınlığı olmadan genellikle balgamlı öksürük veya göğüste balgam olur mu?
14. Son 3 ayda kaç kez soğuk algınlığı veya grip oldu?
15. Çocuğunuza herhangi bir doktor tarafından astım tanısı konuldu mu?
16. Soğuk algınlığı veya grip olmadan hapşıрма, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile ilgili hiç problemi oldu mu?
17. Son 3 ayda soğuk algınlığı veya grip olmadan hapşıрма, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile ilgili hiç problemi oldu mu?
18. Son 3 ayda bu burunla ilgili problemler hiç sulu, kızarık göz yakınmaları ile birlikte oldu mu?
19. Bu burunla ilgili problemler daha çok hangi aylarda görüldü?
20. Son 3 ayda bu burunla ilgili problemleri nedeniyle günlük hayatta bir zorluk oldu mu?
21. Son 3 ayda burun akıntısı ve tıkanıklık için hiç tedavi (tablet, şurup, nazal sprey) aldı mı?

22. Çocuğunuza herhangi bir doktor tarafından allerjik nezle tanısı konuldu mu?
23. Hiç en az 6 ay süren kaşıntılı kızarıklık oldu mu?
24. Son 3 ayda hiç kaşıntılı kızarıklık oldu mu?
25. Cevap evet ise belirtilen yerlerde oldu mu? (el bileği ön yüzü, diz arkası, ayak bileği ön yüzü, popo, boyun etrafında, kulaklarda, gözlerde)
26. Cevap evet ise son 3 ayda hangi sıklıkta bu kaşıntılı kızarıklıklar nedeniyle uyandı?
27. Son 3 ayda bu kaşıntılı kızarıklıklar hiç tamamen düzeldi mi?
28. Hiç egzema oldu mu?
29. Son 3 ayda bu kaşıntılı kızarıklıklar ve egzema için hiç tedavi (tablet, şurup, pomad, nemlendirici) aldı mı?

Çalışmaya alınan bebeklerin annelerin verdiği cevapların oranları tablo 12’de görülmektedir.

Tablo12: Anket sorularına verilen cevaplar ve yüzdeleri

| Soru |                                       | 1. Kontrol |             | 2. Kontrol         |                            | 3. Kontrol   |                   | 4. Kontrol         |                            |
|------|---------------------------------------|------------|-------------|--------------------|----------------------------|--------------|-------------------|--------------------|----------------------------|
|      |                                       | Sayı (n)   | Yüzde (%)   | Sayı (n)           | Yüzde (%)                  | Sayı (n)     | Yüzde (%)         | Sayı (n)           | Yüzde (%)                  |
| 1.   | Evet<br>Hayır                         | 6<br>37    | 14<br>86    | 15<br>28           | 34,9<br>65,1               | 16<br>27     | 37,2<br>62,8      | 21<br>22           | 48,8<br>51,2               |
| 2.   | Evet<br>Hayır                         | 6<br>37    | 14<br>86    | 14<br>29           | 32,6<br>67,4               | 10<br>33     | 23,3<br>76,7      | 13<br>30           | 30,2<br>69,8               |
| 3.   | Hiç<br>1-3 kez<br>4-12 kez<br>>12 kez | 37<br>6    | 86<br>14    | 29<br>12<br>1<br>1 | 67,4<br>27,4<br>2,3<br>2,3 | 33<br>7<br>3 | 76,7<br>16,3<br>7 | 33<br>10<br>2<br>1 | 69,8<br>23,3<br>4,7<br>2,3 |
| 4.   | Hiç<br>< haftada 1<br>1 veya > 1      | 40<br>3    | 93<br>7     | 39<br>3<br>1       | 90,7<br>7<br>2,3           | 39<br>4      | 90,7<br>9,3       | 36<br>6<br>1       | 83,7<br>14<br>2,3          |
| 5.   | Evet<br>Hayır                         | 6<br>37    | 14<br>86    | 14<br>29           | 32,6<br>67,4               | 10<br>33     | 23,3<br>76,7      | 12<br>31           | 27,9<br>72,1               |
| 6.   | Evet<br>Hayır                         | 0<br>6     | 0<br>14     | 1<br>13            | 2,3<br>30,2                | 0<br>10      | 0<br>23,3         | 2<br>11            | 4,7<br>25,6                |
| 7.   | Evet<br>Hayır                         | 1<br>42    | 2,3<br>97,7 | 0<br>43            | 0<br>100                   | 1<br>42      | 2,3<br>97,7       | 1<br>42            | 2,3<br>97,7                |

| Soru |                                                                                         | 1. Kontrol       |                      | 2. Kontrol       |                       | 3. Kontrol            |                               | 4. Kontrol            |                               |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|      |                                                                                         | Sayı<br>(n)      | Yüzde<br>(%)         | Sayı<br>(n)      | Yüzde<br>(%)          | Sayı<br>(n)           | Yüzde<br>(%)                  | Sayı<br>(n)           | Yüzde<br>(%)                  |
| 8.   | Evet<br>Hayır                                                                           | 3<br>40          | 7<br>93              | 6<br>37          | 14<br>86              | 8<br>35               | 18,6<br>81,4                  | 10<br>33              | 23,3<br>76,7                  |
|      | İnhaler<br>Nebül<br>Şurup<br>tablet                                                     | 0<br>2<br>2<br>0 | 0<br>4,7<br>4,7<br>0 | 0<br>1<br>5<br>0 | 0<br>2,3<br>11,6<br>0 | 1<br>2<br>6<br>0      | 2,3<br>4,7<br>14<br>0         | 2<br>3<br>6<br>0      | 4,7<br>7<br>14<br>0           |
| 9.   | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 1<br>42          | 2,3<br>97,7           | 2<br>41               | 4,7<br>95,3                   | 2<br>41               | 4,7<br>95,3                   |
| 10.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 0<br>43          | 0<br>100              | 2<br>41               | 4,7<br>95,3                   | 1<br>42               | 2,3<br>97,7                   |
| 11.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 0<br>43          | 0<br>100              | 0<br>43               | 0<br>100                      | 0<br>43               | 0<br>100                      |
| 12.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 5<br>38          | 11,6<br>88,4         | 11<br>32         | 25,6<br>74,4          | 10<br>33              | 23,3<br>76,7                  | 12<br>31              | 27,9<br>72,1                  |
| 13.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 1<br>42          | 2,3<br>97,7           | 2<br>41               | 4,7<br>95,3                   | 4<br>39               | 9,3<br>90,7                   |
| 14.  | Hiç<br>1-3 kez<br>4-6 kez<br>> 6 kez                                                    | 28<br>14<br>1    | 65,1<br>32,6<br>2,3  | 11<br>30<br>2    | 25,6<br>69,8<br>4,7   | 2<br>35<br>6          | 4,7<br>81,4<br>14             | 0<br>37<br>4<br>2     | 0<br>86<br>9,3<br>4,7         |
| 15.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 0<br>43          | 0<br>100              | 3<br>40               | 7<br>93                       | 4<br>39               | 9,3<br>90,7                   |
| 16.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 6<br>37          | 14<br>86             | 11<br>32         | 25,6<br>74,4          | 12<br>31              | 27,9<br>72,1                  | 14<br>29              | 32,6<br>67,4                  |
| 17.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 6<br>37          | 14<br>86             | 8<br>35          | 18,6<br>81,4          | 8<br>35               | 18,6<br>81,4                  | 9<br>34               | 20,9<br>79,1                  |
| 18.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 1<br>5           | 2,3<br>11,6          | 1<br>8           | 2,3<br>18,6           | 1<br>8                | 2,3<br>18,6                   | 1<br>8                | 2,3<br>18,6                   |
| 19.  | Ocak<br>Şubat<br>Mart<br>Nisan<br>Mayıs<br>Temmuz<br>Ağustos<br>Ekim<br>Kasım<br>Aralık | 1<br>1<br>1      | 2,3<br>2,3<br>2,3    | 2<br>1<br>1      | 4,7<br>2,3<br>2,3     | 1<br>3<br>1<br>2<br>1 | 2,3<br>7<br>2,3<br>4,7<br>2,3 | 1<br>3<br>1<br>1<br>1 | 2,3<br>7<br>2,3<br>2,3<br>2,3 |
| 20.  | Hiç<br>Biraz<br>Orta<br>Çok                                                             | 4<br>2           | 9,3<br>4,7           | 2<br>4<br>3      | 4,7<br>9,3<br>7       | 2<br>5<br>1<br>1      | 4,7<br>11,6<br>2,3<br>2,3     | 0<br>9                | 0<br>20,9                     |
| 21.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 11<br>32         | 25,6<br>74,4         | 17<br>26         | 39,5<br>60,5          | 21<br>22              | 48,8<br>51,2                  | 30<br>13              | 69,8<br>30,2                  |
| 22.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 0<br>43          | 0<br>100              | 0<br>43               | 0<br>100                      | 0<br>43               | 0<br>100                      |
| 23.  | Evet<br>Hayır                                                                           | 0<br>43          | 0<br>100             | 1<br>42          | 2,3<br>97,7           | 0<br>43               | 0<br>100                      | 0<br>43               | 0<br>100                      |

| Soru |                    | 1. Kontrol  |              | 2. Kontrol  |              | 3. Kontrol  |              | 4. Kontrol  |              |
|------|--------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|      |                    | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) |
| 24.  | Evet<br>Hayır      | 7<br>36     | 163<br>83,7  | 3<br>40     | 7<br>93      | 2<br>41     | 4,7<br>95,3  | 5<br>38     | 11,6<br>88,4 |
| 25.  | Evet<br>Hayır      | 1<br>6      | 2,3<br>14    | 2<br>1      | 4,7<br>2,3   | 1<br>1      | 2,3<br>2,3   | 2<br>3      | 4,7<br>7     |
| 26.  | Hiç<br>< haftada 1 | 6<br>1      | 14<br>2,3    | 3<br>0      | 7<br>0       | 2<br>0      | 4,7<br>0     | 4<br>0      | 9,3<br>0     |
| 27.  | Evet<br>Hayır      | 6<br>1      | 14<br>2,3    | 2<br>1      | 4,7<br>2,3   | 2<br>0      | 4,7<br>0     | 4<br>1      | 9,3<br>2,3   |
| 28.  | Evet<br>Hayır      | 0<br>43     | 0<br>100     | 0<br>43     | 0<br>100     | 0<br>43     | 0<br>100     | 0<br>43     | 0<br>100     |
| 29.  | Evet<br>Hayır      | 3<br>40     | 7<br>93      | 2<br>41     | 4,7<br>95,3  | 1<br>42     | 2,3<br>97,7  | 4<br>39     | 9,3<br>90,7  |

#### 4.1. Çalışmadaki Wheezing Grupları

Wheezingli bebekler için 5 wheezing tanımı kullanıldı:

- 1. En Az Bir Kez Wheezing Gelişen Bebekler:** Çalışmaya alınan bebeklerin bir yıl süreyle takibinde en az bir kez wheezing gelişen bebeklerden oluşmaktaydı.
- 2. Persistan Wheezingli Bebekler:** Anketteki “Son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?” sorusuna 4 kontrolden en az 3’ünde evet cevabı verilenler persistan wheezing olarak kabul edildi.
- 3. Rekürren Wheezingli Bebekler:** 4 kontrolde anketlerdeki “Son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?” sorusuna 1 veya 2 kez evet cevabı verenler ile anketteki “Son 3 ayda kaç kez hırıltı, hışıltı atağı oldu?” sorusuna 2 defa “1-3 kez” cevabını verenler rekürren wheezing olarak kabul edildi.
- 4. Viral Wheezingli Bebekler:** Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen ancak son 3 aydır tekrarlamayan bebekler (Son kontrolde “çocuğunuzun geçmişte göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?” sorusuna evet deyip “son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?” sorusuna hayır diyenler) viral wheezing geçiren bebek olarak kabul edildi.
- 5. Güncel Wheezingli Bebekler:** Çalışmaya alınan bebeklerden son 3 aydır wheezingli olanlar güncel (current) wheezing olarak adlandırıldı.

#### 4.1.1. En Az Bir Kez Wheezing Gelişen Bebekler

Çalışmaya alınan bebeklerin bir yıl süreyle takibinde %48,8'inde (n=21) en az bir kez wheezing gelişti. 0-3 ay arasında bebeklerin %14'ünde (n=6), 3-6 ay arasında %32,6'sında (n=14), 6-9 ay arasında %23,3'ünde (n=10), 9-12 ay arasında %30,2'sinde (n=13) wheezing gözlemlendi. En az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=21) kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalaması tablo 13'te verilmiştir.

Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=21) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $5,57 \pm 9,25$  ng/ml iken wheezing geçirmeyen bebeklerin (n=22) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $5,03 \pm 8,42$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,480) Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=21) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $0,42 \pm 0,80$  ng/ml iken wheezing geçirmeyen bebeklerin (n=22) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $0,13 \pm 0,23$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,109) (şekil 9)

Kız bebeklerin(n=28) %42,9'unda bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=12) gelişirken çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %60'ında bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=9) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,347)

Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3353 \pm 705$  gr iken diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3319 \pm 358$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,990)

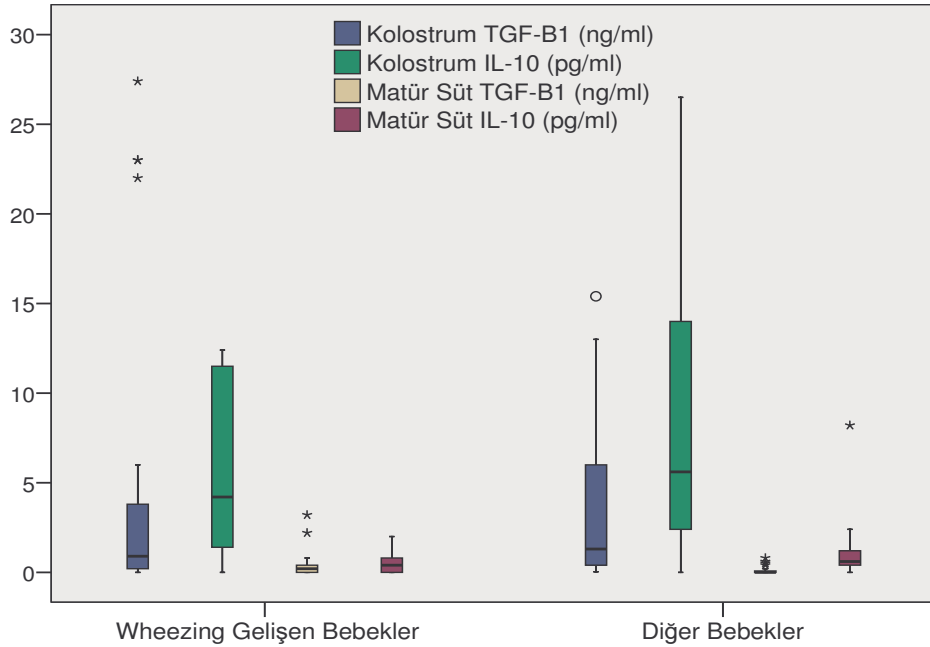
İlk çocuk olanlar doğan bebeklerin (n=16) %56,3'ünde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=9) gelişirken, ilk çocuk olmayanların (n=27) %44,4'ünde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=12) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,537)

Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=21) anne yaşı ortalaması  $28,9 \pm 5,2$  yıl iken, wheezing geçirmeyen bebeklerin (n=22) anne yaşı ortalaması  $31,4 \pm 4,3$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,080)

Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %40'ında bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=6)gelişirken annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %53,6'sında bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=15) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,526)

Tablo 13: Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Wheezing gelişen bebekler (n=21) | Wheezing gelişmeyen bebekler (n=22) | p       |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                  |                                     |         |
| Ortalama                         | 5,57                             | 5,03                                | p=0,480 |
| Standart sapma                   | 9,25                             | 8,42                                |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                  |                                     |         |
| Ortalama                         | 9,02                             | 11,23                               | p=0,451 |
| Standart sapma                   | 13,59                            | 13,71                               |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                  |                                     |         |
| Ortalama                         | 0,42                             | 0,13                                | p=0,109 |
| Standart sapma                   | 0,80                             | 0,23                                |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                  |                                     |         |
| Ortalama                         | 0,50                             | 1,04                                | p=0,204 |
| Standart sapma                   | 0,61                             | 1,72                                |         |



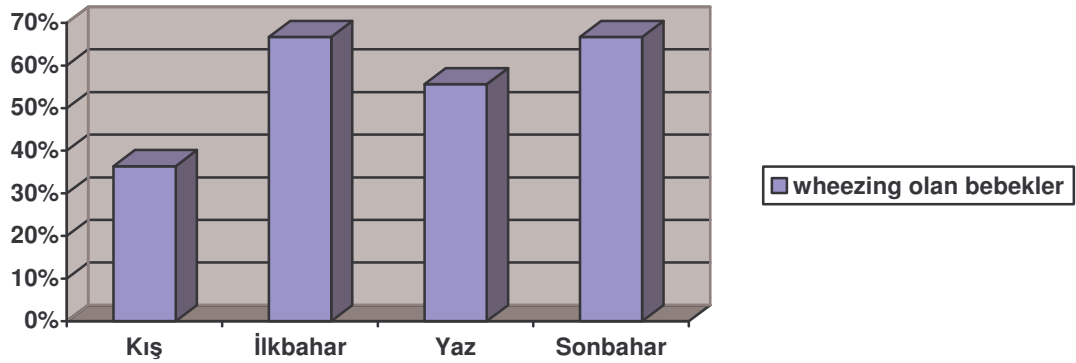
Şekil 9: Bir yaşına kadar wheezing gelişen bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %66,7'sinde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=2) gelişirken annesinde astım olmayan bebeklerin (n=40) %47,5'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=19) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,607)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %42,1'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=8) gelişirken ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin (n=24) %54,2'sinde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=13) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,543)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %75'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=3) gelişirken ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin (n=39) %46,2'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=18) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,345)

Kış ayında doğan bebeklerin (n=22) %36,4'ünde (n=8) bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişirken, ilkbaharda doğan bebeklerde (n=9) bu oran %66,7 (n=6), yazın doğan bebeklerde (n=9) %55,6 (n=5), sonbaharda doğan bebeklerde (n=3) %66,7 (n=2) idi. (p=0,177) Kış ayında doğan bebeklerin (n=22) %36,4'ünde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=8) gelişirken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde (n=21) bu oran %61,9 (n=13) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,131) (Şekil 10)



Şekil 10: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişme yüzdeleri

Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=21) anne sütü alma süresi  $9,2 \pm 4,0$  ay iken wheezing geçirmeyen bebeklerin (n=22) anne sütü alma süresi  $9,5 \pm 3,9$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,710)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %54,5'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=6) gelişirken anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %46,9'unda bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=15) geliştiği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,736)

Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklere (n=21) ek besin başlama zamanı ortalaması  $111,6 \pm 70,8$  gün iken, wheezing geçirmeyen bebeklere ek besin başlama zamanı ortalaması  $89,7 \pm 76,9$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,642)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin(n=20) %40'ında bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=8) gelişirken, 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin(n=23) %56,5'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (n=13) geliştiği saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,364)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %80'inde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişirken (n=4), inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %44,7'sinde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geliştiği (n=17) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,185)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %45,2'sinde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişirken (n=14), inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %58,3'ünde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geliştiği (n=7) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,510)

Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %39,3'ünde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişirken (n=11), formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %66,7'sinde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geliştiği (n=10) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,116)

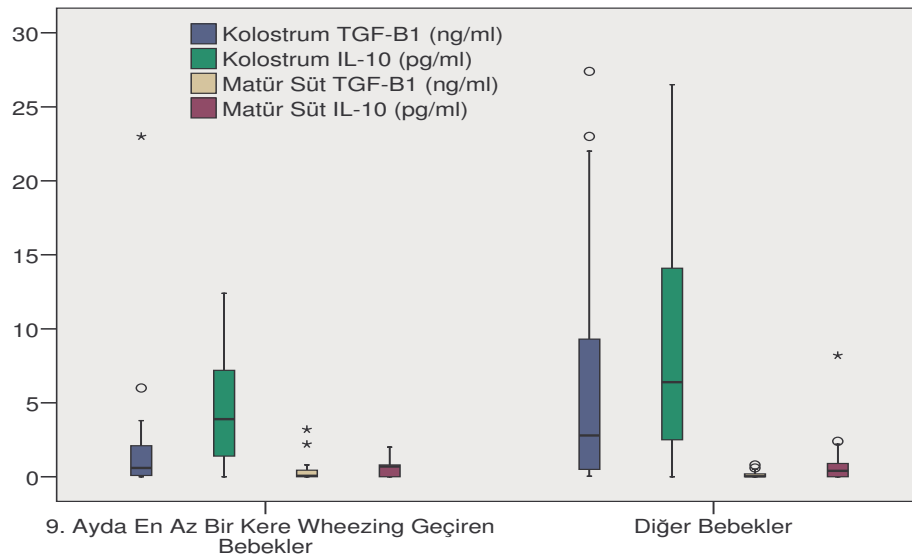
Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerden (n=17) %23,5'inde (n=4) atopik dermatit gelişti. Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerden atopik dermatiti olanlar ve olmayanların kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalamaları, anne yaşı, doğum kilosu, anne sütü alma süresi, ek besin başlama zamanı, cinsiyet, anne atopisi, ebeveyn atopisi, ilk   ocuk olma, inek sütü alma, mama alma açısından anlamlı bir farklılık yoktu.(p>0,05)

Kışın doğan ve bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geçiren bebeklerin (n=8) %0'ında atopik dermatit varken, ilkbaharda doğan ve bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geçiren bebeklerin (n=6) %16,7'sinde (n=1), yazın doğan ve bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geçiren bebeklerin (n=5) %20'sinde (n=1), sonbaharda doğan ve bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geçiren bebeklerin (n=2) %100'ünde (n=2) atopik dermatit vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ve sıralı artış göstermekteydi.(p=0,015)

Çalışmaya alınan bebeklerin (n=43) 9. ayda en az bir kez wheezing geçirenlerin oranı %37,3 (n=16) idi. 9. ayda en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=16) kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalaması tablo 14'da verilmiştir. (Şekil 11)

9. ayda en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=16) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $2,56 \pm 5,70$  ng/ml iken 9. ayda wheezing geçirmeyen bebeklerin (n=27) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $6,92 \pm 9,86$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,032)

9. ayda en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin (n=16) anne sütü alma süresi ortalaması  $8,8 \pm 4,4$  ay iken 9. ayda wheezing geçirmeyen bebeklerin (n=27) anne sütü alma süresi ortalaması  $9,8 \pm 3,6$  ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,564)



Şekil 11: 9 aya kadar wheezing gelişen bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Tablo 14: 9. ayda en az bir kez wheezing geçiren bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | 9. ayda en az 1<br>kez wheezing<br>gelişen bebekler<br>(n=16) | 9. ayda wheezing<br>gelişmeyen<br>bebekler<br>(n=27) | p       |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                                               |                                                      |         |
| Ortalama                         | 2,56                                                          | 6,92                                                 | p=0,032 |
| Standart sapma                   | 5,70                                                          | 9,86                                                 |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                                               |                                                      |         |
| Ortalama                         | 4,81                                                          | 13,32                                                | p=0,119 |
| Standart sapma                   | 4,23                                                          | 16,06                                                |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                                               |                                                      |         |
| Ortalama                         | 0,48                                                          | 0,15                                                 | p=0,399 |
| Standart sapma                   | 0,91                                                          | 9,22                                                 |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                                               |                                                      |         |
| Ortalama                         | 0,66                                                          | 0,85                                                 | p=0,624 |
| Standart sapma                   | 0,63                                                          | 1,60                                                 |         |

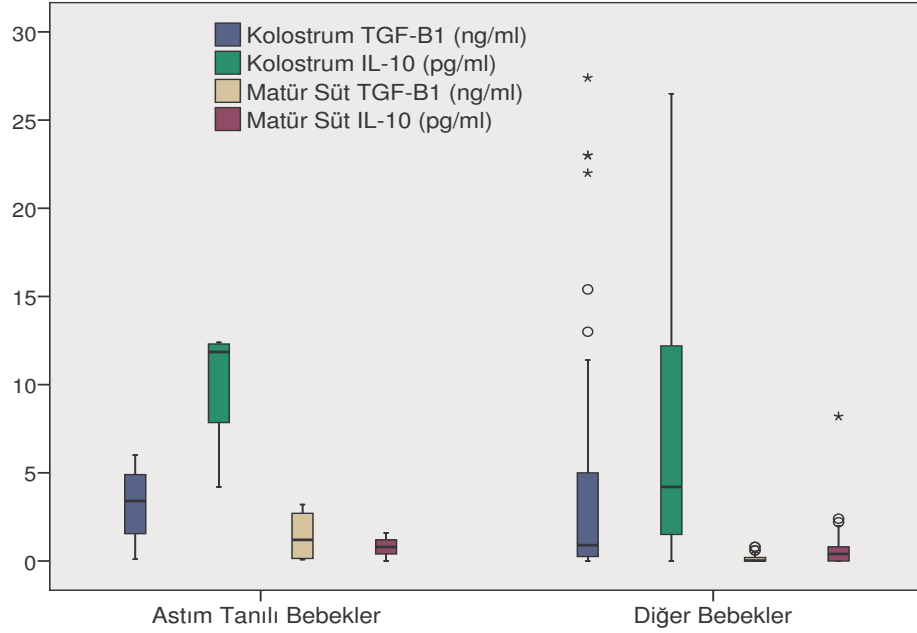
#### 4.1.2. Astım Tanılı Bebekler

Çalışmaya alınan bebeklerin bir yıl süreyle takibinde %9,3'üne (n=4) doktor tarafından astım tanısı konuldu. Astım tanısı alan bebeklerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalaması tablo 15'te verilmiştir. (Şekil 12)

Astım tanısı alan bebeklerin (n=4) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $1,42 \pm 1,53$  ng/ml iken astım tanısı almayan bebeklerin (n=39) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması  $0,15 \pm 0,23$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,023) (tablo 15, Şekil 12)

Tablo 15: Astım tanılı bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Astım tanısı<br>alan bebekler<br>(n=4) | Astım tanısı<br>almayan<br>bebekler (n=39) | p       |
|----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                        |                                            |         |
| Ortalama                         | 3,22                                   | 5,51                                       | p=0,706 |
| Standart sapma                   | 2,43                                   | 9,13                                       |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                        |                                            |         |
| Ortalama                         | 10,08                                  | 10,16                                      | p=0,241 |
| Standart sapma                   | 3,93                                   | 14,18                                      |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                        |                                            |         |
| Ortalama                         | 1,42                                   | 0,15                                       | p=0,023 |
| Standart sapma                   | 1,53                                   | 0,23                                       |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                        |                                            |         |
| Ortalama                         | 0,80                                   | 0,78                                       | p=0,403 |
| Standart sapma                   | 0,65                                   | 1,37                                       |         |



Şekil 12: Astımlı bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyi

Kız bebeklerin(n=28) %3,6'ına doktor tarafından astım tanısı (n=1) konulurken çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %20'ine doktor tarafından astım tanısı (n=3) kondu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,114)

Astım tanısı alan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3975 \pm 573$  gr iken diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3270 \pm 510$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,024)

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların (n=16) %18,8'ine doktor tarafından astım tanısı konulurken (n=3), ilk çocuk olmayanların (n=27) %3,7'sine doktor tarafından astım tanısı (n=1) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,137)

Doktor tanılı astımı olan bebeklerin (n=4) anne yaşı ortalaması  $28,7 \pm 6,2$  yıl iken, diğer bebeklerin(n=39) anne yaşı ortalaması  $30,3 \pm 4,8$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,426)

Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %6,7'sine doktor tarafından astım tanısı (n=1) konulurken, annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %10,7'sine doktor tarafından astım tanısı (n=4) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,564)

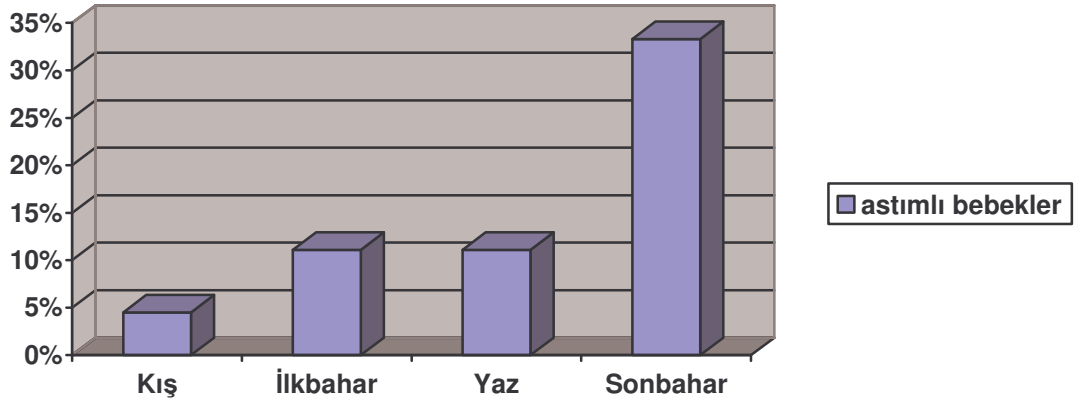
Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %33,3'üne doktor tarafından astım tanısı (n=1) konulurken, annesinde astım olmayan bebeklerin(n=40) %7,5'ine doktor tarafından astım tanısı (n=3) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,259)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %5,3'üne doktor tarafından astım tanısı (n=1) konulurken, ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %12,5'ine doktor tarafından astım tanısı (n=3) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,618)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %25'ine doktor tarafından astım tanısı (n=1) konulurken, ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %7,7'sine doktor tarafından astım tanısı (n=3) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,334)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların (n=22) %4,53'ine (n=1), ilkbaharda doğanların (n=9) %11,1'ine (n=1), yazın doğanların (n=9) %11,1'ine (n=1) ve sonbaharda doğanların (n=3) %33,3'üne (n=1) doktor tarafından astım tanısı konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,163) (Şekil 13) Kış ayında doğan bebeklerin(n=22) %4,5'ine doktor tarafından astım tanısı (n=1)konulurken, diğer

mevsimlerde doğan bebeklerde(n=21) bu oran %14,3 (n=3) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,345)



Şekil 13: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre astım tanısı alma yüzdeleri

Astım tanısı alan bebeklerin (n=4) anne sütü alma süresi  $7,8 \pm 4,9$  ay iken astım tanısı almayan bebeklerin (n=39) anne sütü alma süresi  $9,6 \pm 3,8$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,476)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %18,2'sine doktor tarafından astım tanısı konulurken (n=2), anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin(n=32) %6,3'üne doktor tarafından astım tanısı (n=2) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,267)

Doktor tarafından astım tanısı alan (n=21) bebeklerin ek besin başlama zamanı ortalaması  $150 \pm 61,2$  gün iken, diğer bebeklere ek besin başlama zamanı ortalaması  $95,3 \pm 73,9$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,122)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %5'ine doktor tarafından astım tanısı konulurken (n=1), 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %13'üne doktor tarafından astım tanısı (n=3) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,610)

Doktor tarafından astım tanısı alan bebeklerin (n=4) hiçbirine ek besin olarak inek sütü başlanmamıştı.

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %6,5'ine doktor tarafından astım tanısı konulurken (n=2), inek sütü ve/veya formül ,mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %16,7'sine doktor tarafından astım tanısı (n=2) konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,308)

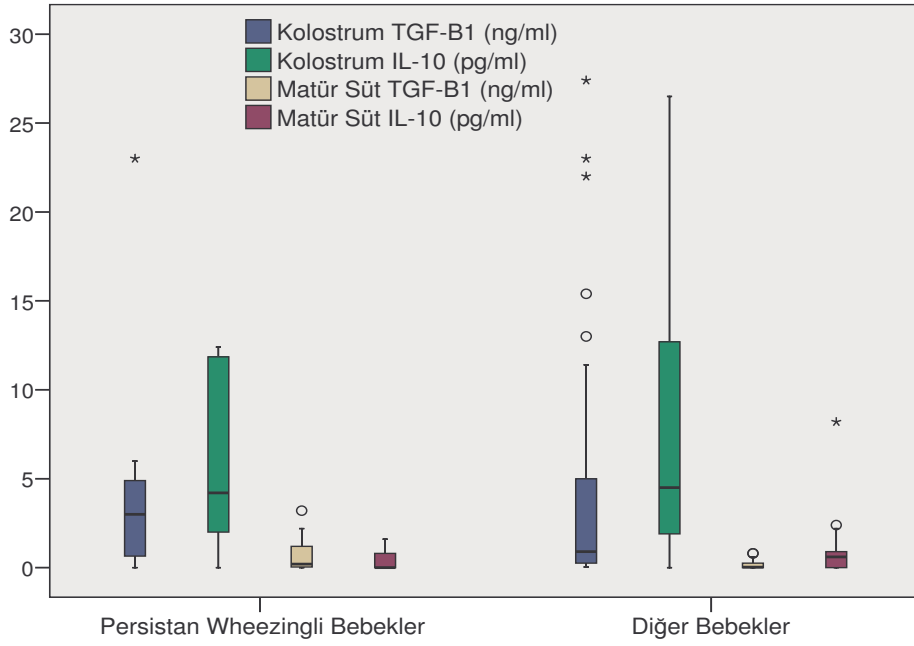
Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %7,1'ine doktor tarafından astım tanısı konulurken (n=2), formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %13,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu (n=2). Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,602)

#### 4.1.3. Persistan Wheezingli Bebekler

Anketteki “Son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ıslık sesi oldu mu?” sorusuna 4 kontrolden en az 3'ünde evet cevabı verilenler persistan wheezing olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan bebeklerin %16,2'sinde (n=7) persistan wheezing vardı. Tablo 16'de persistan wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeylerinin ortalaması görülmektedir. Persistan wheezingli bebeklerin (n=7) kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin (n=36) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (Şekil 14)

Tablo 16: Persistan wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Persistan wheezingli bebekler (n=7) | Diğer bebekler (n=36) | p       |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 5,3                                 | 5,29                  | p=0,805 |
| Standart sapma                   | 8,09                                | 8,96                  |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 6,33                                | 10,89                 | p=0,645 |
| Standart sapma                   | 5,60                                | 14,52                 |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 0,84                                | 0,16                  | p=0,215 |
| Standart sapma                   | 1,30                                | 0,24                  |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 0,45                                | 0,84                  | p=0,448 |
| Standart sapma                   | 0,63                                | 1,41                  |         |



Şekil 14: Persistan wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Çalışmaya alınan kız bebeklerin(n=28) %7,1'inde (n=2) persistan wheezing varken, çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %33,3'ünde persistan wheezing (n=5) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,040)

Persistan wheezingli olan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3507 \pm 737$  gr iken diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3302 \pm 512$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,587)

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların (n=16) %31,3'ünde persistan wheezing varken (n=5), ilk çocuk olmayanların (n=27) %7,4'ünde persistan wheezing (n=2) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,082)

Persistan wheezingli olan bebeklerin (n=7) anne yaşı ortalaması  $29,3 \pm 6,2$  yıl iken, persistan wheezingli olmayan bebeklerin(n=36) anne yaşı ortalaması  $30,4 \pm 4,7$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p=0,478)

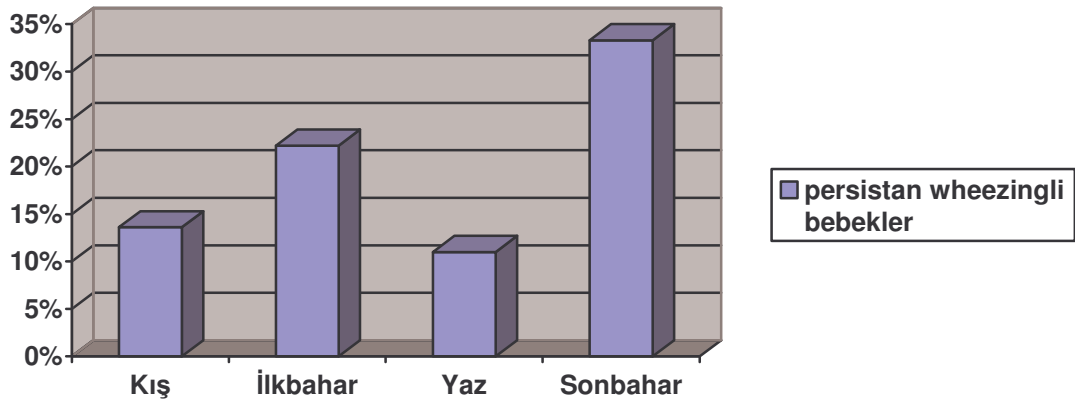
Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %20'sinde (n=3) persistan wheezing varken annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %14,3'ünde persistan wheezing (n=4) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,680)

Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %66,7'sinde (n=2) persistan wheezing varken annesinde astım olmayan bebeklerin(n=40) %12,5'inde persistan wheezing (n=5) vardı. Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı.(p=0,064)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %15,8'inde (n=3) persistan wheezing varken, ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %16,7'sinde persistan wheezing (n=4) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %50'inde (n=2) persistan wheezing varken ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %12,8'inde persistan wheezing (n=5) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,118)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların(n=22) %13,6'sında (n=3), ilkbaharda doğanların (n=9) %22,2'sinde (n=2), yazın doğanların (n=9) %11,1'inde (n=1) ve sonbaharda doğanların (n=3) %33,3'ünde (n=1) persistan wheezing vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,637) Kış ayında doğan bebeklerin(n=22) %13,6'sında persistan wheezing (n=3) varken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde(n=21) bu oran %19 (n=4) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı .(p=0,698) (Şekil 15)



Şekil 15: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre persistan wheezing olma yüzdeleri

Persistan wheezingli olan bebeklerin (n=7) anne sütü alma süresi  $8,6 \pm 4,3$  ay iken persistan wheezingli olmayan bebeklerin (n=36) anne sütü alma süresi  $9,6 \pm 3,8$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,629)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin (n=11) %27,3'ünde persistan wheezing (n=3) görülürken, anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32)

%12,5'inde persistan wheezing (n=4) görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,347)

Persistan wheezingli bebeklerin (n=7) ek besin başlama zamanı ortalaması  $154,2 \pm 47,9$  gün iken diğer bebeklere (n=36) ek besin başlama zamanı ortalaması  $89,9 \pm 74$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,020)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %5'inde persistan wheezing varken (n=1), 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %26,1'inde persistan wheezing (n=6) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,1)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %20'sinde persistan wheezing varken (n=1), inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %15,8'inde persistan wheezing (n=6) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=1,0)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %12,9'unda persistan wheezing varken (n=4), inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %25'inde persistan wheezing (n=3) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,378)

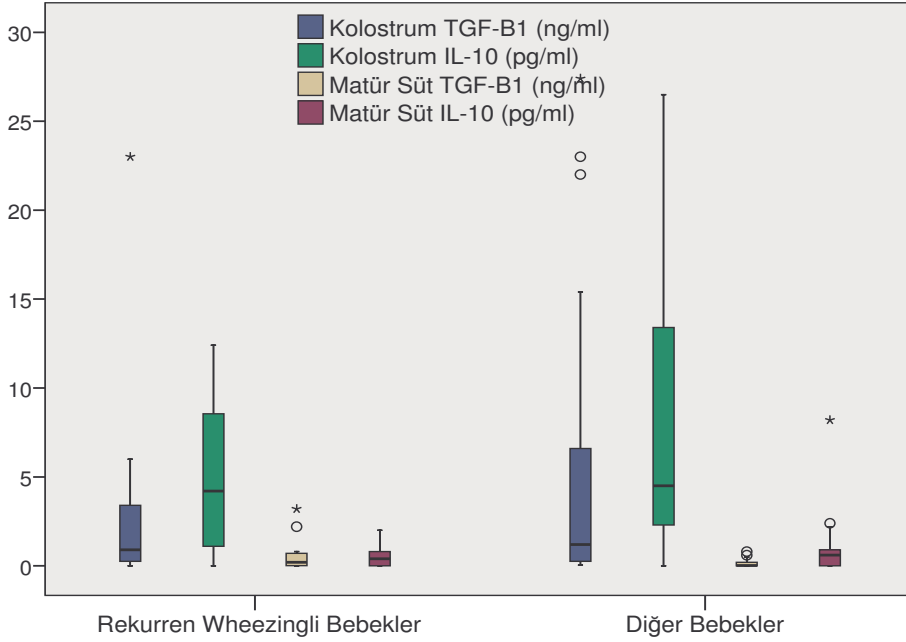
Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %10,7'sinde persistan wheezing varken (n=3), formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %26,7'sinde persistan wheezing (n=4) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,215)

#### **4.1.4. Rekürren Wheezingli Bebekler**

4 kontrolde anketlerdeki “Son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ısıklık sesi oldu mu?” sorusuna 1 veya 2 kez evet cevabı verenler ile anketteki “Son 3 ayda kaç kez hırıltı, hışıltı atağı oldu?” sorusuna 2 defa “1-3 kez” cevabını verenler rekürren wheezing olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan bebeklerden rekürren wheezingli olanlar %25,6 (n=11) idi. Tablo 17’de ve Şekil 16’da rekürren wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeylerinin ortalaması görülmektedir. Rekürren wheezingli bebeklerin (n=11) kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin (n=32) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Tablo 17: Rekürren wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Rekürren wheezingli bebekler (n=11) | Diğer bebekler (n=32) | p       |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 3,56                                | 5,89                  | p=0,512 |
| Standart sapma                   | 6,72                                | 9,35                  |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 5,17                                | 11,86                 | p=0,309 |
| Standart sapma                   | 4,80                                | 15,13                 |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 0,66                                | 1,14                  | p=0,096 |
| Standart sapma                   | 1,06                                | 0,21                  |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                     |                       |         |
| Ortalama                         | 0,62                                | 0,84                  | p=0,932 |
| Standart sapma                   | 0,67                                | 1,48                  |         |



Şekil 16: Rekürren wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Çalışmaya alınan kız bebeklerin (n=28) %17,9'unda (n=5) rekürren wheezing gelişirken , çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %40'ında rekürren wheezing geliştiği (n=6) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,150)

Rekürren wheezingi olan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3410 \pm 640$  gr iken diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3310 \pm 523$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,770)

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların (n=16) %37,5'inde rekürren wheezing gelişirken (n=6), ilk çocuk olmayanların (n=27) %18,5'inde rekürren wheezing (n=5) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,278)

Rekürren wheezingi olan bebeklerin (n=11) anne yaşı ortalaması  $28,8 \pm 5,1$  yıl iken, rekürren wheezingi olmayan bebeklerin(n=32) anne yaşı ortalaması  $30,7 \pm 4,8$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,235)

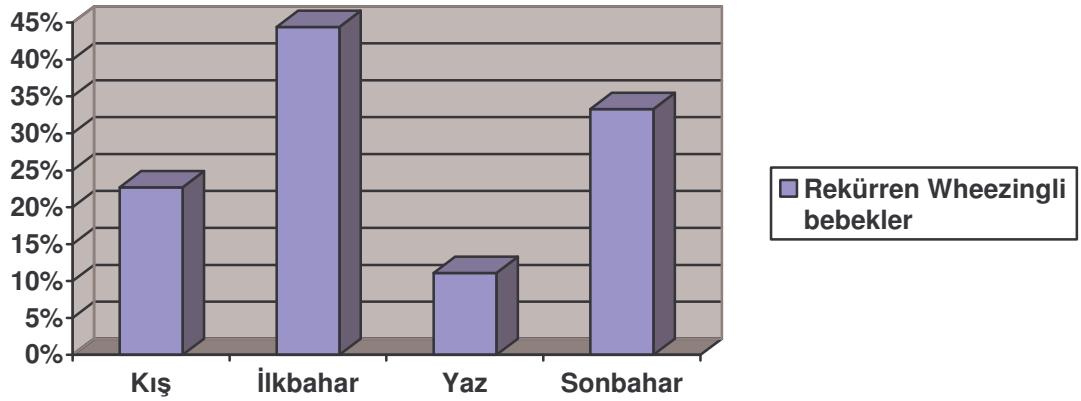
Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %26,7'sinde (n=4) rekürren wheezing gelişirken annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %25'inde rekürren wheezing (n=7) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %66,7'sinde (n=2) rekürren wheezing gelişirken annesinde astım olmayan bebeklerin(n=40) %22,5'inde rekürren wheezing (n=9) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,156)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %21,1'inde (n=4) rekürren wheezing gelişirken ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %29,2'sinde rekürren wheezing (n=7) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,728)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %50'sinde (n=2) rekürren wheezing gelişirken ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %23,1'inde rekürren wheezing (n=9) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,267)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların (n=22) %22,7'sinde (n=5), ilkbaharda doğanların (n=9) %44,4'ünde (n=4), yazın doğanların (n=9) %11,1'inde (n=1) ve sonbaharda doğanların(n=3) %33,3'ünde (n=1) rekürren wheezing vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,942) (Şekil 17) Kış ayında doğan bebeklerin(n=22) %22,7'sinde rekürren wheezing (n=5) gelişirken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde(n=21) bu oran %28,6 (n=6) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı .(p=0,736)



Şekil 17: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre rekürren wheezingli olma yüzdeleri

Rekürren wheezingli olan bebeklerin (n=11) anne sütü alma süresi  $8,2 \pm 4,4$  ay iken rekürren wheezingli olmayan bebeklerin (n=32) anne sütü alma süresi  $9,8 \pm 3,6$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,310)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %45,5’inde rekürren wheezing (n=5) gelişirken, anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %18,8’inde (n=6) rekürren wheezing gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,114)

Rekürren wheezingli bebeklere (n=11) ek besin başlama zamanı ortalaması  $138,6 \pm 61,2$  gün iken, diğer bebeklere (n=32) ek besin başlama zamanı ortalaması  $87,3 \pm 74,2$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,027)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %15’inde rekürren wheezing (n=3) gelişirken, 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %34,8’inde rekürren wheezing geliştiği (n=8)saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,175)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %60’ında rekürren wheezing (n=3) gelişirken, inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %21,1’inde rekürren wheezing geliştiği (n=8) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,096)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %12,9’unda rekürren wheezing (n=4) gelişirken, inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %25’inde rekürren wheezing geliştiği (n=3) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,241)

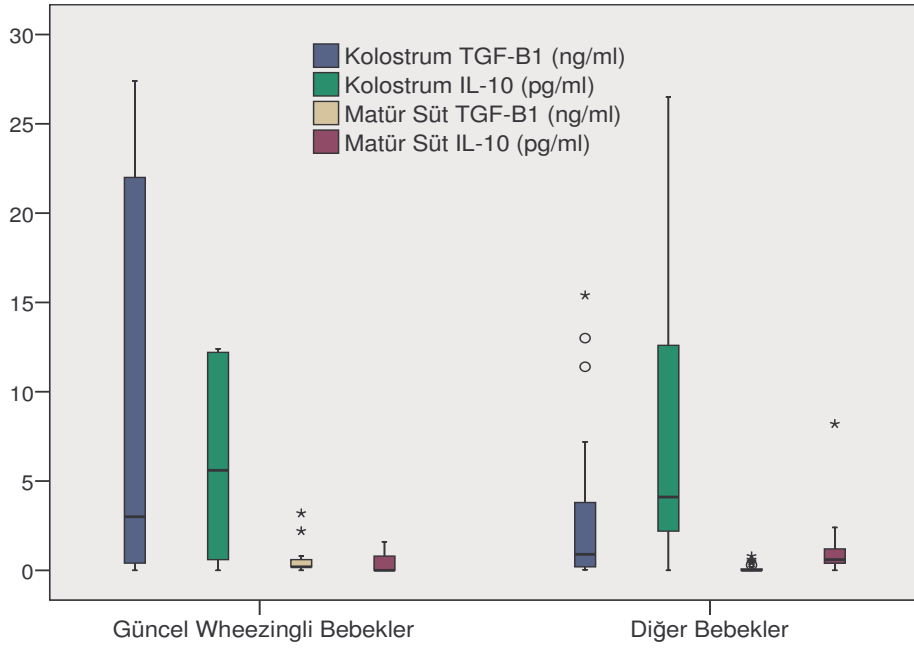
Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %14,3'ünde rekürren wheezing (n=4) gelişirken, formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %46,7'sinde rekürren wheezing geliştiği (n=7) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,031)

#### 4.1.5. Güncel Wheezingli Bebekler

Çalışmaya alınan bebeklerden son 3 aydır wheezingi olanlar güncel (current) wheezing olarak adlandırıldı. Çalışmaya alınan bebeklerin %30,2'sinde (n=13) güncel wheezing vardı. Tablo 18'de güncel wheezingi olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri görülmektedir. (Şekil 18)

Tablo 18: Güncel wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Güncel wheezingli<br>bebekler<br>(n=13) | Diğer<br>bebekler<br>(n=30) | p       |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                         |                             |         |
| Ortalama                         | 8,64                                    | 3,84                        | p=0,334 |
| Standart sapma                   | 10,76                                   | 7,45                        |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                         |                             |         |
| Ortalama                         | 12,19                                   | 9,27                        | p=0,926 |
| Standart sapma                   | 16,62                                   | 12,17                       |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                         |                             |         |
| Ortalama                         | 0,66                                    | 0,11                        | p=0,002 |
| Standart sapma                   | 0,95                                    | 0,20                        |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                         |                             |         |
| Ortalama                         | 0,35                                    | 0,96                        | p=0,067 |
| Standart sapma                   | 0,51                                    | 1,51                        |         |



Şekil 18: Güncel wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Güncel wheezingli bebeklerin (n=13) kolostrum TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin (n=30) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$ , IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ve matür sütteki IL-10 konsantrasyonları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Güncel wheezingli bebeklerin (n=13) matür sütteki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalaması  $0,66 \pm 0,95$  ng/ml iken, diğer bebeklerin (n=30) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalaması  $0,11 \pm 0,20$  ng/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,002)

Çalışmaya alınan kız bebeklerin(n=28) %14,3'ünde (n=4) güncel wheezing varken, çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %60'ında (n=9) güncel wheezing vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,004)

Güncel wheezingli olan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3513 \pm 661$  gr iken diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3259 \pm 485$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,283)

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların (n=16) %56,3'ünde güncel wheezing gelişirken (n=9), ilk çocuk olmayanların (n=27) %14,8'inde güncel wheezing (n=4) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,007)

Güncel wheezingi olan bebeklerin (n=13) anne yaşı ortalaması  $28,2 \pm 5,6$  yıl iken, güncel wheezingi olmayan bebeklerin(n=30) anne yaşı ortalaması  $31,1 \pm 4,3$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p=0,067)

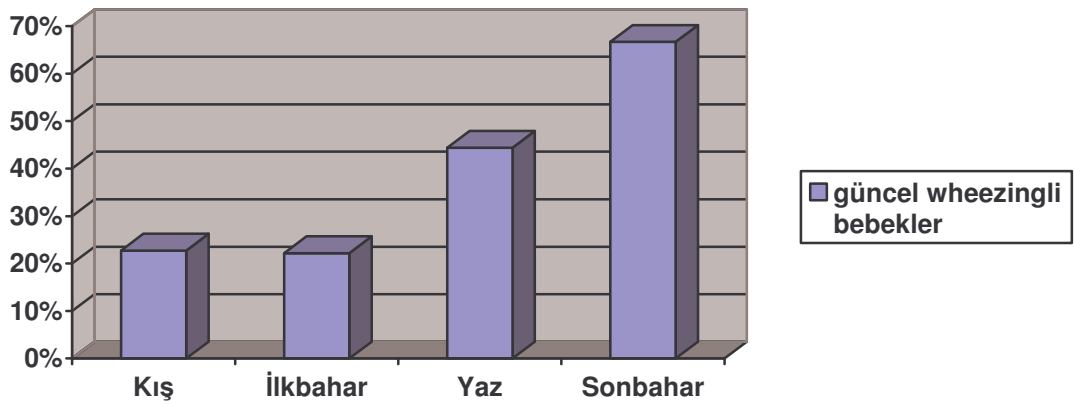
Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %40'ında (n=6) güncel wheezing varken annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %25'inde güncel wheezing (n=7) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,324)

Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %33,3'ünde (n=1) güncel wheezing varken annesinde astım olmayan bebeklerin(n=40) %30'unda güncel wheezing (n=12) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=1,0)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %36,8'inde (n=7) güncel wheezing varken ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %25'inde güncel wheezing (n=6) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,509)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %50'sinde (n=2) güncel wheezing varken, ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %28,2'sinde güncel wheezing (n=11) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,572)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların (n=22) %22,7'sinde (n=5), ilkbaharda doğanların (n=9) %22,2'sinde (n=2), yazın doğanların (n=9) %44,4'ünde (n=4) ve sonbaharda doğanların (n=3) %66,7'sinde (n=2) güncel wheezing vardı ve istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,307) (Şekil 19) Kış ayında doğan bebeklerin(n=22) %22,7'sinde güncel wheezing (n=5) gelişirken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde(n=21) bu oran %38,1 (n=8) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p=0,332)



Şekil 19: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre güncel wheezing olma yüzdeleri

Güncel wheezingi olan bebeklerin (n=13) anne sütü alma süresi  $8,9 \pm 4,0$  ay iken diğer bebeklerin (n=30) anne sütü alma süresi  $9,6 \pm 3,9$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,446)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %36,4'ünde güncel wheezing (n=4) görülürken, anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %28,1'inde güncel wheezing (n=9) görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,709)

Güncel wheezingli bebeklere (n=13) ek besin başlama zamanı ortalaması  $123,8 \pm 58,6$  gün iken, diğer bebeklere (n=30) ek besin başlama zamanı ortalaması  $90,3 \pm 78,4$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,197)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %20'sinde, güncel wheezing (n=4) gelişirken, 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %39,1'inde güncel wheezing geliştiği (n=9) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,203)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %20'sinde güncel wheezing (n=1) varken, inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %31,6'sında güncel wheezing varlığı (n=12) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=1,0)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %25,8'inde güncel wheezing (n=8) gelişirken, inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %41,7'sinde güncel wheezing geliştiği (n=5) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,460)

Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %25'inde güncel wheezing (n=7) gelişirken, formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %40'ında güncel wheezing geliştiği (n=6) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,324)

#### **4.1.6. Viral Wheezing Geçiren Bebekler**

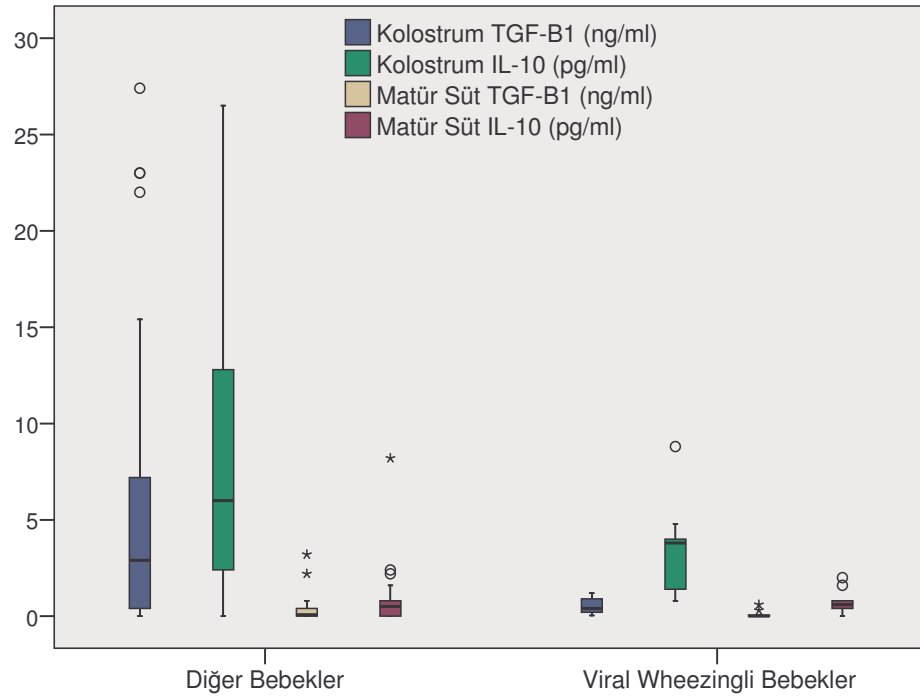
Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen ancak son 3 aydır tekrarlamayan bebekler (Son kontrolde “çocuğunuzun geçmişte göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ısıklık sesi oldu mu?” sorusuna evet deyip “son 3 ayda çocuğunuzun göğsünde hiç hırıltı, hışıltı veya ısıklık sesi oldu mu?” sorusuna hayır diyenler) viral wheezing geçiren bebek

olarak kabul edildi. Çalışmayan alınan bebeklerin %20,9'u (n=9) viral wheezing grubuna girmektedir. Tablo 19'da ve şekil 20'de güncel wheezingli olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri görülmektedir.

Viral wheezingli bebeklerin (n=9) kolostrumdaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalaması  $0,55 \pm 0,47$  ng/ml iken, diğer bebeklerin (n=34) kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalaması  $6,55 \pm 9,45$  ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,023) Viral wheezingli bebeklerin (n=9) kolostrum IL-10 konsantrasyonları ortalaması  $3,44 \pm 2,45$  pg/ml iken, diğer bebeklerin (n=34) kolostrum IL-10 konsantrasyonları ortalaması  $11,93 \pm 14,70$  pg/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,070) Matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. Anne sütü alma süreleri yönünden düzeltildiğinde de kolostrumdaki TGF- $\beta_1$  düzeyleri viral wheezingli çocuklarda diğer çocuklara göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,021)

Tablo 19: Viral wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Viral wheezingli<br>bebekler<br>(n=9) | Diğer<br>bebekler<br>(n=34) | p       |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                       |                             |         |
| Ortalama                         | 0,55                                  | 6,55                        | p=0,023 |
| Standart sapma                   | 0,47                                  | 9,45                        |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                       |                             |         |
| Ortalama                         | 3,44                                  | 11,93                       | p=0,070 |
| Standart sapma                   | 2,45                                  | 14,70                       |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                       |                             |         |
| Ortalama                         | 0,11                                  | 0,32                        | p=0,199 |
| Standart sapma                   | 0,20                                  | 0,65                        |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                       |                             |         |
| Ortalama                         | 0,73                                  | 0,79                        | p=0,590 |
| Standart sapma                   | 0,67                                  | 1,45                        |         |



Şekil 20: Viral wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Çalışmaya alınan kız bebeklerin(n=28) %28,6'sında (n=8) viral wheezing varken, çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %6,7'sinde (n=1) viral wheezing vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,129)

Viral wheezingli olan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3082 \pm 693$  gr iken diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3403 \pm 495$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,131)

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların (n=16) %6,3'ünde güncel wheezing gelişirken (n=1), ilk çocuk olmayanların (n=27) %29,6'sında viral wheezing (n=8) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,121)

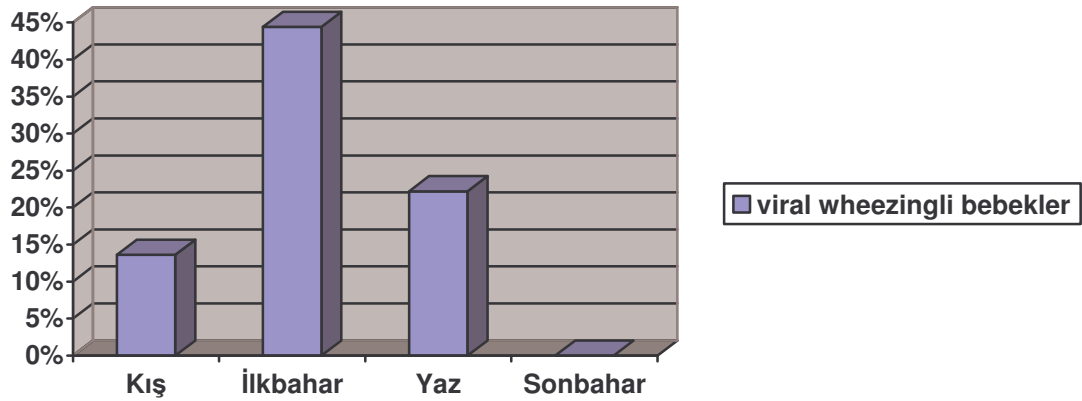
Viral wheezingli olan bebeklerin (n=9) anne yaşı ortalaması  $29,4 \pm 4,5$  yıl iken, diğer bebeklerin (n=34) anne yaşı ortalaması  $30,4 \pm 5,0$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p=0,792)

Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %6,7'sinde (n=1) viral wheezing varken annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %28,6'sında viral wheezing (n=8) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,129)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %10,5'inde (n=2) viral wheezing varken ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %29,2'sinde güncel wheezing (n=7) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,257)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %25'inde (n=1) viral wheezing varken, ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %20,5'inde viral wheezing (n=8) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların (n=22) %13,6'sında (n=3), ilkbaharda doğanların (n=9) %44,4'ünde (n=4), yazın doğanların (n=9) %22,2'sinde (n=2) ve sonbaharda doğanların (n=3) %0'ında (n=0) viral wheezing vardı ve istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,211) (Şekil 21) Kış ayında doğan bebeklerin(n=22) %13,6'sında viral wheezing (n=3) gelişirken, diğ er mevsimlerde doğan bebeklerde(n=21) bu oran %28,6 (n=6) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı .(p=0,281)



Şekil 21: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre viral wheezing olma yüzdeleri

Viral wheezingi olan bebeklerin (n=9) anne sütü alma süresi  $10,0 \pm 4,0$  ay iken diğ er bebeklerin (n=34) anne sütü alma süresi  $9,3 \pm 3,9$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,504)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %18,2'sinde viral wheezing (n=2) görülürken, anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %21,9'unda viral wheezing (n=7) görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Viral wheezingli bebeklere (n=9) ek besin başlama zamanı ortalaması  $98,22 \pm 84,4$  gün iken, diğer bebeklere (n=34) ek besin başlama zamanı ortalaması  $101,0 \pm 72,4$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,935)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %20'sinde, viral wheezing (n=4) gelişirken, 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %21,7'sinde viral wheezing geliştiği (n=5) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %60'ında viral wheezing (n=3) varken, inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %15,8'inde viral wheezing varlığı (n=6) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,054)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %22,6'sında viral wheezing (n=7) gelişirken, inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %16,7'sinde viral wheezing geliştiği (n=2) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %17,9'unda viral wheezing (n=5) gelişirken, formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %26,7'sinde viral wheezing geliştiği (n=4) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,696)

#### 4.2. Çalışmadaki Atopik Dermatit Grupları

Çalışmadaki olası atopik dermatitli bebekler 3 gruba ayrıldı.

- 1. Atopik Dermatit Semptomları Olan Bebekler:** Anketteki “Son 3 ayda hiç kaşıntılı kızarıklık oldu mu?” sorusuna en az bir kez evet diyenler atopik dermatit semptomu olarak kabul edildi.
- 2. Atopik Dermatitli Bebekler:** Anketteki “Son 3 ayda hiç kaşıntılı kızarıklık oldu mu?” sorusuna en az bir kez evet diyen ve “Kaşıntılı kızarıklıklar el bileği ön yüzü, diz arkası, ayak bileği ön yüzü, popo, boyun etrafında, kulaklarda, gözlerde oldu mu?” sorusuna en az bir kez evet diyenler atopik dermatit olarak kabul edildi.
- 3. Atopik Dermatit Tedavisi Alanlar:** Anketteki “Son 3 ayda bu kaşıntılı kızarıklıklar ve egzema için hiç tedavi aldı mı?” sorusuna en az bir kez evet diyenler atopik dermatit tedavisi alanlar olarak kabul edildi.

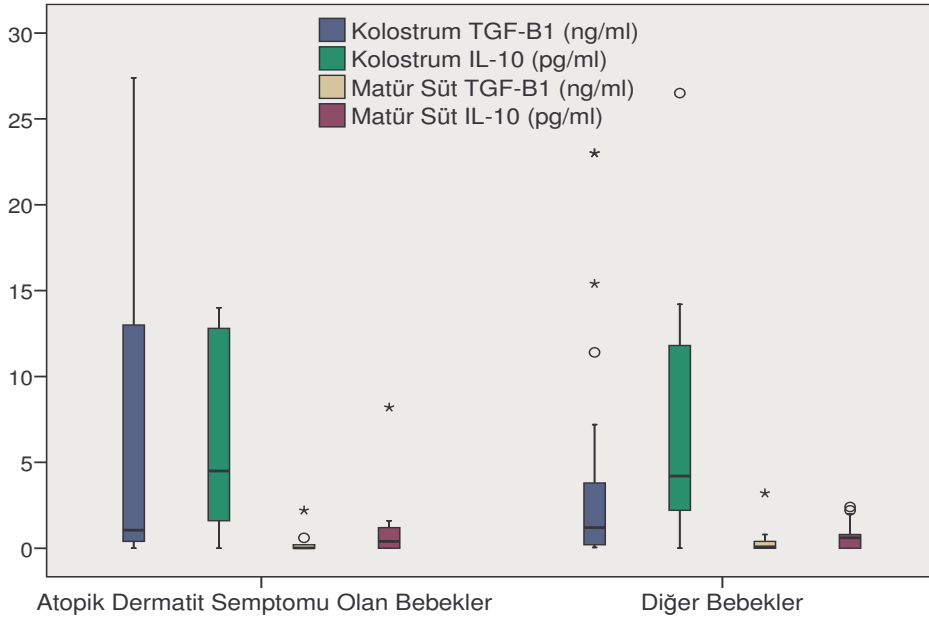
#### 4.2.1. Atopik Dermatit Semptomları Olan Bebekler

Çalışmaya alınan bebeklerin hiçbiri doktor tarafından atopik dermatit tanısı almadı. Çalışmaya alınan bebeklerin hiçbirinde en az 6 ay süren kaşıntılı kızarıklık olmadı. Anketteki “Son 3 ayda hiç kaşıntılı kızarıklık oldu mu?” sorusuna en az bir kez evet diyenler atopik dermatit semptomu olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan bebeklerin %32,5’inde (n=14) atopik dermatit semptomu vardı.

Tablo 20’de ve şekil 22’de atopik dermatit semptomu olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeylerinin ortalaması görülmektedir. Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin (n=14) kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin (n=29) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Tablo 20: Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Atopik dermatit<br>semptomu olan bebekler<br>(n=14) | Diğer<br>bebekler<br>(n=29) | p       |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                                     |                             |         |
| Ortalama                         | 8,24                                                | 3,87                        | p=0,467 |
| Standart sapma                   | 12,07                                               | 6,36                        |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                                     |                             |         |
| Ortalama                         | 11,81                                               | 9,35                        | p=0,622 |
| Standart sapma                   | 16,04                                               | 12,37                       |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                                     |                             |         |
| Ortalama                         | 0,24                                                | 0,29                        | p=0,423 |
| Standart sapma                   | 0,58                                                | 0,61                        |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                                     |                             |         |
| Ortalama                         | 1,04                                                | 0,65                        | p=0,623 |
| Standart sapma                   | 2,14                                                | 0,66                        |         |



Şekil 22: Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Kız bebeklerin(n=28) %28,6'sında (n=8) atopik dermatit semptomu varken, çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %40'ında (n=6) atopik dermatit semptomu vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,507)

Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3368 \pm 465$  gr iken, diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3320 \pm 592$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,668)

İlk çocuk olanlar doğanların (n=16) %31,3'ünde atopik dermatit semptomu (n=5) gelişirken, ilk çocuk olmayanların (n=27) %33,3'ünde atopik dermatit semptomu (n=9) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin (n=14) anne yaşı ortalaması  $30,5 \pm 5,0$  yıl iken, atopik dermatit semptomu olmayan bebeklerin(n=29) anne yaşı ortalaması  $30,0 \pm 4,9$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,726)

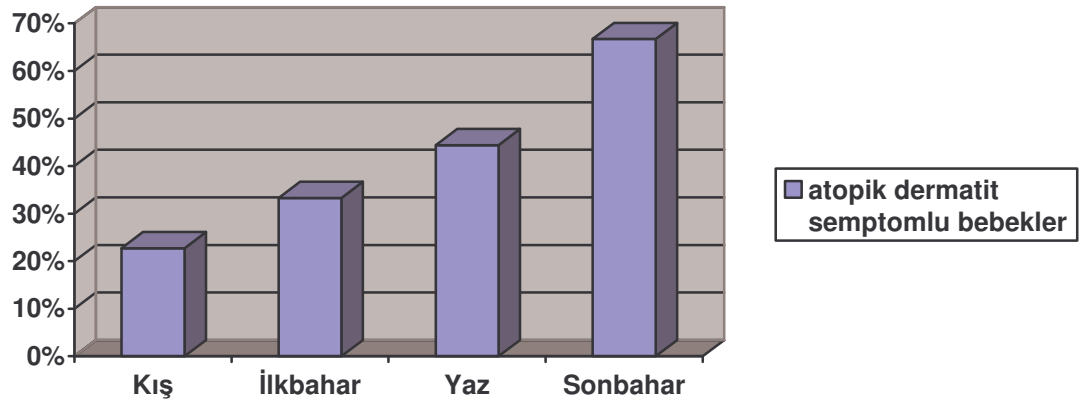
Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %26,7'sinde (n=4) atopik dermatit semptomu varken, annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %35,7'sinde atopik dermatit semptomu (n=10) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,735)

Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %33,3'ünde (n=1) atopik dermatit semptomu varken, annesinde astım olmayan bebeklerin(n=40) %32,5'inde atopik dermatit semptomu (n=13) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %31,6'ünde (n=6) atopik dermatit semptomu varken, ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %33,3'ünde atopik dermatit semptomu (n=8) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %50'sinde (n=2) atopik dermatit semptomu varken, ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %30,8'inde atopik dermatit semptomu (n=12) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,585)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların (n=22) %22,7'sinde (n=5), ilkbaharda doğanların (n=9) %33,3'ünde (n=3), yazın doğanların (n=9) %44,4'ünde (n=4) ve sonbaharda doğanların (n=3) %66,7'sinde (n=2) atopik dermatit semptomu vardı. (Şekil 23) Kışın doğanlarda atopik dermatit semptomu ihtimali en azken sonbahara doğru giderek bu risk artmaktadır ancak bu sıralı artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,085) Kış ayında doğan bebeklerin(n=22) %22,7'sinde atopik dermatit semptomu (n=5) gelişirken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde (n=21) bu oran %42,9 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,203)



Şekil 23: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre atopik dermatit semptomu olma yüzdeleri

Atopik dermatit semptomu olan bebeklerin (n=14) anne sütü alma süresi  $9,5 \pm 3,6$  ay iken, atopik dermatit semptomu olmayan bebeklerin (n=29) anne sütü alma süresi  $9,4 \pm 4,1$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,927)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %36,4'ünde atopik dermatit semptomu (n=4) görülürken, anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %31,3'ünde atopik dermatit semptomu (n=10) görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Atopik dermatit semptomu olan bebeklere (n=14) ek besin başlama zamanı ortalaması  $98,3 \pm 75,5$  gün iken, diğr bebeklere (n=29) ek besin başlama zamanı ortalaması  $101,4 \pm 74,5$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,648)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %30'unda atopik dermatit semptomu gelişirken (n=6), 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %34,8'inde atopik dermatit semptomu geliştiği (n=8)saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %40'ında atopik dermatit semptomu varken (n=2), inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %31,6'sında atopik dermatit semptomları (n=12) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=1,0)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %35,5'inde atopik dermatit semptomu gelişirken (n=11), inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %25'inde atopik dermatit semptomu geliştiği (n=3) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,720)

Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %35,7'sinde atopik dermatit semptomu gelişirken (n=10), formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %26,7'sinde atopik dermatit semptomu geliştiği (n=4) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,735)

#### **4.2.2. Atopik Dermatitli Bebekler**

Anketteki "Son 3 ayda hiç kaşıntılı kızarıklık oldu mu?" sorusuna en az bir kez evet diyen ve "Kaşıntılı kızarıklıklar el bileği n yüzü, diz arkası, ayak bileği n yüzü, popo, boyun etrafında, kulaklarda, gözlerde oldu mu?" sorusuna en az bir kez evet diyenler atopik dermatit olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan bebeklerin %13,9'unda (n=6) atopik dermatit vardı.

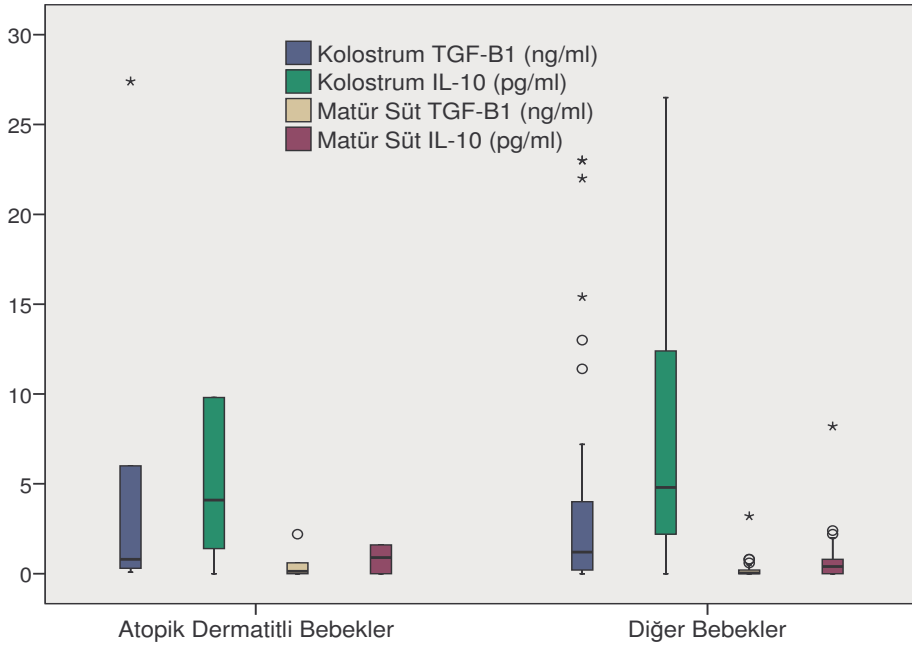
Tablo 21’de ve şekil 24’te atopik dermatiti olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeylerinin ortalaması görülmektedir. Atopik dermatiti olan bebeklerin (n=6) kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin (n=37) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p>0.05$ )

Çalışmaya alınan kız bebeklerin(n=28) %10,7’sinde (n=3) atopik dermatit varken, çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %20’sinde (n=3) atopik dermatit vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,647$ )

Atopik dermatiti olan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3140 \pm 207$  gr iken, diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3367 \pm 582$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,300$ )

Tablo 21: Atopik dermatiti olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Atopik dermatiti olan<br>bebekler<br>(n=6) | Diğer<br>bebekler<br>(n=37) | p       |
|----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                            |                             |         |
| Ortalama                         | 5,89                                       | 5,20                        | p=0,930 |
| Standart sapma                   | 10,76                                      | 8,54                        |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                            |                             |         |
| Ortalama                         | 11,23                                      | 9,98                        | p=0,739 |
| Standart sapma                   | 18,32                                      | 12,92                       |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                            |                             |         |
| Ortalama                         | 0,51                                       | 0,23                        | p=0,451 |
| Standart sapma                   | 0,85                                       | 0,55                        |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                            |                             |         |
| Ortalama                         | 0,83                                       | 0,77                        | p=0,450 |
| Standart sapma                   | 0,74                                       | 1,40                        |         |



Şekil 24: Atopik dermatiti olan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların (n=16) %12,5'inde atopik dermatit gelişirken (n=2), ilk çocuk olmayanların (n=27) %14,8'inde atopik dermatit (n=4) gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Atopik dermatiti olan bebeklerin (n=6) anne yaşı ortalaması  $29,5 \pm 5,1$  yıl iken, atopik dermatiti olmayan bebeklerin(n=37) anne yaşı ortalaması  $30,3 \pm 4,9$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p=0,610)

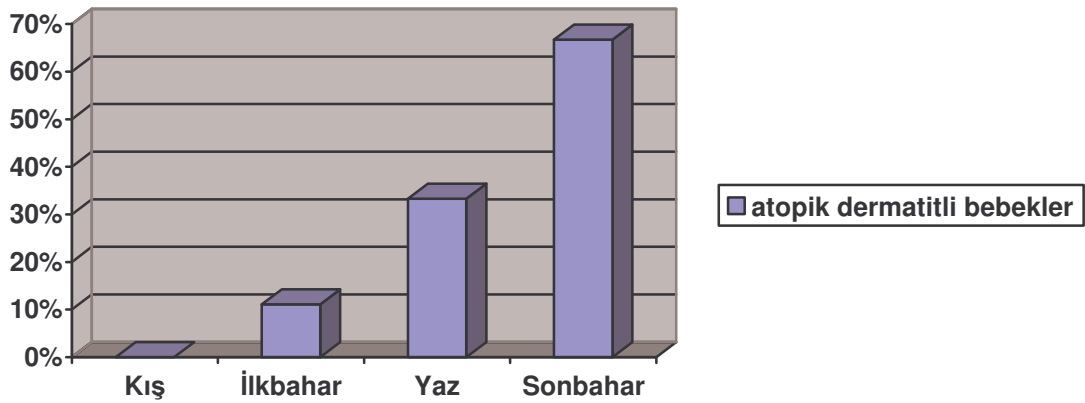
Annesinde atopi olan bebeklerin (n=15) %13,3'ünde (n=2) atopik dermatit varken, annesinde atopi olmayan bebeklerin(n=28) %14,3'ünde atopik dermatit (n=4) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=1,0)

Annesinde astım olan bebeklerin (n=3) %33,3'ünde (n=1) atopik dermatit varken, annesinde astım olmayan bebeklerin(n=) %12,5'inde atopik dermatit (n=5) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=0,370)

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin (n=19) %15,8'inde (n=3) atopik dermatit varken, ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin(n=24) %12,5'inde atopik dermatit (n=3) vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır.(p=1,0)

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin (n=4) %25'inde (n=1) atopik dermatit varken, ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin(n=39) %12,8'inde atopik dermatit (n=5) vardı.Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,465)

Çalışmaya alınan bebeklerden kışın doğanların (n=22) %0'ında (n=0), ilkbaharda doğanların (n=9) %11,1'inde (n=1), yazın doğanların (n=9) %33,3'ünde (n=3) ve sonbaharda doğanların (n=3) %66,7'sinde (n=2) atopik dermatit vardı. (Şekil 25) Kışın doğanlarda atopik dermatit olma ihtimali en azken sonbahara doğru giderek bu risk artmaktadır ve bu sıralı artış istatistiksel olarak anlamlıdır.(p=0,004) Kış ayında doğan bebeklerin (n=22) %0'ında atopik dermatit gelişirken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde (n=21) bu oran %28,6 (n=6) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı .(p=0,009)



Şekil 25: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre atopik dermatiti olma yüzdeleri

Atopik dermatiti olan bebeklerin (n=6) anne sütü alma süresi  $8,5 \pm 4,2$  ay iken, atopik dermatiti olmayan bebeklerin (n=37) anne sütü alma süresi  $9,5 \pm 3,9$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,510)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin (n=11) %18,2'sinde atopik dermatit (n=2) görülürken, anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %12,5'inde atopik dermatit (n=4) görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,637)

Atopik dermatiti olan bebeklere (n=6) ek besin başlama zamanı ortalaması  $116,2 \pm 82,4$  gün iken, diğer bebeklere (n=29) ek besin başlama zamanı ortalaması  $97,9 \pm 73,4$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,597)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=20) %10'unda, atopik dermatit gelişirken (n=2), 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %17,4'ünde atopik dermatit geliştiği (n=4) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,669)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %20'sinde atopik dermatit varken (n=1), inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %13,2'sinde atopik dermatit varlığı (n=5) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,547)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %16,1'inde atopik dermatit gelişirken (n=5), inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=1) %8,3'ünde atopik dermatit geliştiği (n=1) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,659)

Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %14,3'ünde atopik dermatit gelişirken (n=4), formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %13,3'ünde atopik dermatit geliştiği (n=2) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

#### **4.2.3. Atopik dermatit tedavisi alanlar**

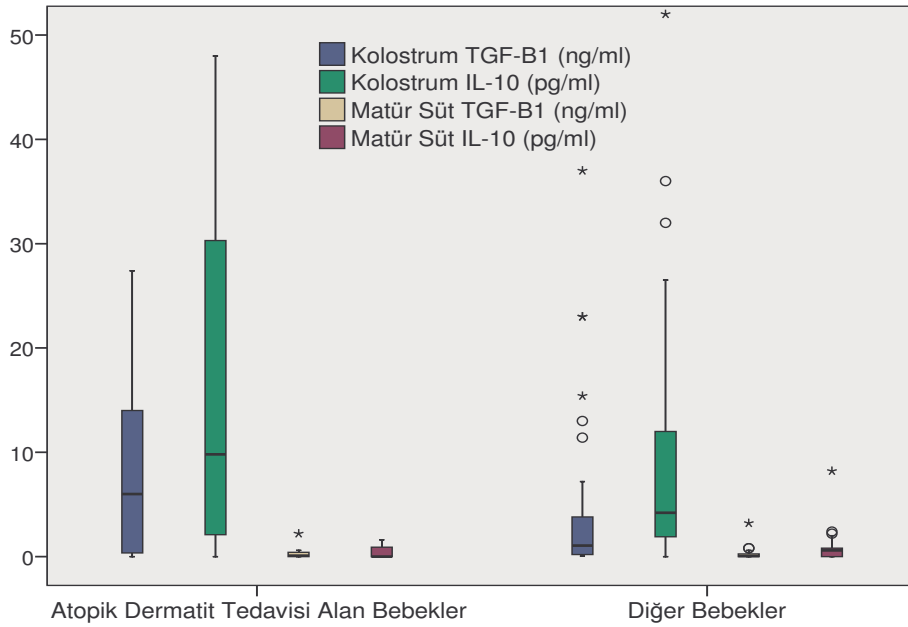
Anketteki “Son 3 ayda bu kaşıntılı kızarıklıklar ve egzema için hiç tedavi aldı mı?” sorusuna en az bir kez evet diyenler atopik dermatit tedavisi alanlar olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan bebeklerin %16,2'si (n=7) atopik dermatit tedavisi almıştı.

Tablo 22'de ve şekil 26'da atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeylerinin ortalaması görülmektedir. Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin (n=7) kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin (n=36) matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Kız bebeklerin(n=28) %10,7'si (n=3) atopik dermatit tedavisi almışken, çalışmaya alınan erkek bebeklerin(n=15) %26,7'si (n=4) atopik dermatit tedavisi almıştı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,215)

Tablo 22: Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

|                                  | Atopik dermatit tedavisi alan bebekler (n=7) | Diğer bebekler (n=36) | p       |
|----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|---------|
| Kolostrum TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                              |                       |         |
| Ortalama                         | 8,87                                         | 4,60                  | p=0,489 |
| Standart sapma                   | 11,22                                        | 8,18                  |         |
| Kolostrum IL-10 (pg/ml)          |                                              |                       |         |
| Ortalama                         | 8,72                                         | 17,51                 | p=0,553 |
| Standart sapma                   | 11,35                                        | 21,34                 |         |
| Matür süt TGF- $\beta_1$ (ng/ml) |                                              |                       |         |
| Ortalama                         | 0,44                                         | 0,24                  | p=0,692 |
| Standart sapma                   | 0,80                                         | 0,55                  |         |
| Matür süt IL-10 (pg/ml)          |                                              |                       |         |
| Ortalama                         | 0,48                                         | 0,84                  | p=0,428 |
| Standart sapma                   | 0,67                                         | 1,41                  |         |



Şekil 26: Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür süt TGF- $\beta_1$  ve IL-10 düzeyleri

Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3130 \pm 313$  gr iken, diğer bebeklerin doğum kilosu ortalaması  $3376 \pm 579$  gr idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,216$ )

Çalışmaya alınan bebeklerden ilk çocuk olanların ( $n=16$ ) %25'i atopik dermatit tedavisi alırken ( $n=4$ ), ilk çocuk olmayanların ( $n=27$ ) %11,1'i atopik dermatit ( $n=3$ ) tedavisi aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,394$ )

Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin ( $n=7$ ) anne yaşı ortalaması  $28,8 \pm 5,2$  yıl iken, atopik dermatit tedavisi almayan bebeklerin ( $n=36$ ) anne yaşı ortalaması  $30,4 \pm 4,8$  yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,373$ )

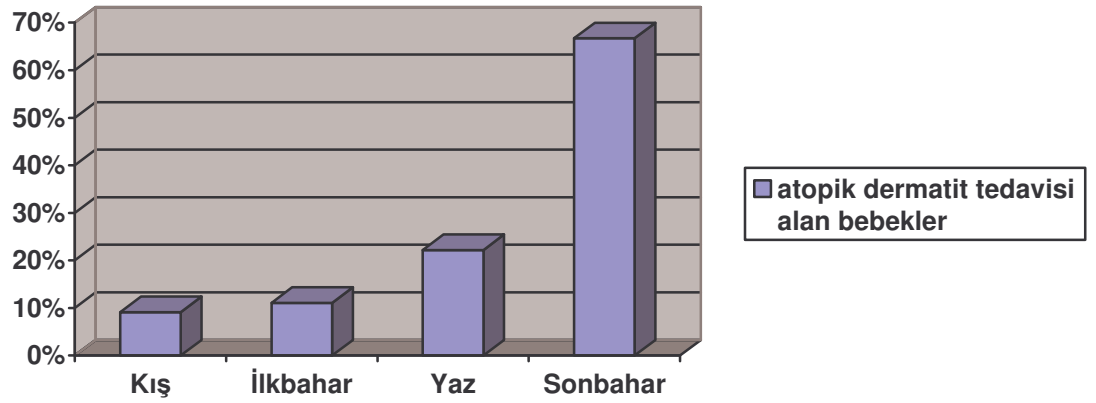
Annesinde atopi olan bebeklerin ( $n=15$ ) %13,3'ü ( $n=2$ ) atopik dermatit tedavisi alırken annesinde atopi olmayan bebeklerin ( $n=28$ ) %17,9'u atopik dermatit ( $n=5$ ) tedavisi aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=1,0$ )

Annesinde astım olan bebeklerin ( $n=3$ ) %0'ı ( $n=0$ ) atopik dermatit tedavisi alırken annesinde astım olmayan bebeklerin ( $n=40$ ) %17,5'i atopik dermatit ( $n=7$ ) tedavisi aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=1,0$ )

Ebeveynlerinde atopi olan bebeklerin ( $n=19$ ) %10,5'i ( $n=2$ ) atopik dermatit tedavisi alırken ebeveynlerinde atopi olmayan bebeklerin ( $n=24$ ) %20,8'i atopik dermatit ( $n=5$ ) tedavisi aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,437$ )

Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin ( $n=4$ ) %0'ı ( $n=0$ ) atopik dermatit tedavisi alırken ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin ( $n=39$ ) %17,9'u atopik dermatit ( $n=7$ ) tedavisi aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=1,0$ )

Bebeklerden kışın doğanların ( $n=22$ ) %9,1'i ( $n=2$ ), ilkbaharda doğanların ( $n=9$ ) %11,1'i ( $n=1$ ), yazın doğanların ( $n=9$ ) %22,2'si ( $n=2$ ) ve sonbaharda doğanların ( $n=3$ ) %66,7'si atopik dermatit tedavisi ( $n=2$ ) almıştı. (Şekil 27) Kışın doğanlarda atopik dermatit tedavi ihtimali en azken sonbahara doğru giderek bu risk artmaktadır ve bu sıralı artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,033$ ) Kış ayında doğan bebeklerin ( $n=22$ ) %8,7'si atopik dermatit tedavisi ( $n=2$ ) alırken, diğer mevsimlerde doğan bebeklerde ( $n=21$ ) bu oran %23,8 idi ( $n=5$ ) ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,240$ )



Şekil 27: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre Atopik dermatit tedavisi alma yüzdeleri

Atopik dermatit tedavisi alan bebeklerin (n=7) anne sütü alma süresi  $9,5 \pm 3,2$  ay iken diğer bebeklerin (n=36) anne sütü alma süresi  $9,4 \pm 4,0$  aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,908)

Anne sütü 6 ay ve öncesinde kesilen bebeklerin(n=11) %18,2'si atopik dermatit tedavisi alırken (n=3), anne sütü 6 ay sonrasında kesilen bebeklerin (n=32) %15,6'sı atopik dermatit tedavisi (n=5) aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Atopik dermatit tedavisi alan bebeklere (n=7) ek besin başlama zamanı ortalaması  $112,5 \pm 71,5$  gün iken, diğer bebeklere (n=36) ek besin başlama zamanı ortalaması  $98,1 \pm 75,2$  gün idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,766)

4 ay öncesinde ek besin başlanan bebeklerin (n=22) %10'u, atopik dermatit tedavisi alırken (n=2), 4 ay ve sonrasında ek besin başlanan bebeklerin (n=23) %21,7'sinin atopik dermatit tedavisi aldığı (n=5) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,420)

Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerin (n=5) %0'ı atopik dermatit tedavisi (n=0) alırken, inek sütü verilmeyen bebeklerin (n=38) %18,4'ü atopik dermatit tedavisi(n=7) aldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,572)

Ek besin olarak inek sütü ve/veya formül mama başlanan bebeklerin (n=31) %16,1'i atopik dermatit tedavisi alırken (n=5), inek sütü ve/veya formül mama verilmeyen bebeklerin (n=12) %16,7'sinin atopik dermatit tedavisi aldığı (n=2) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerin (n=28) %17,9'u atopik dermatit tedavisi alırken (n=5), formül mama verilmeyen bebeklerin (n=15) %13,3'ünde atopik dermatit geliştiği (n=2) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=1,0)

Tablo 23'te Bebeklerin hangi wheezing ve atopik dermatit grubuna girdiği görülmektedir.

Tablo 23: Hastaların wheezing ve atopik dermatit sınıflaması

| No | Ebvyn<br>opisi | Astım<br>tanılı | Wheezing |           |          |        |       | Atopik dermatit |      |        |
|----|----------------|-----------------|----------|-----------|----------|--------|-------|-----------------|------|--------|
|    |                |                 | En az 1  | Persistan | Rekürren | Güncel | Viral | septom          | tanı | tedavi |
| 1  | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 2  | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 3  | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 4  | +              | -               | +        | -         | +        | +      |       | -               | -    | -      |
| 5  | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 6  | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 7  | +              | -               | +        | +         | +        | -      |       | +               | +    | -      |
| 8  | -              | -               | +        | -         | -        | -      |       | -               | -    | -      |
| 9  | -              | -               | +        | -         | -        | -      |       | -               | -    | -      |
| 10 | -              | -               | +        | -         | +        | -      |       | +               | -    | -      |
| 11 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 12 | +              | -               | +        | -         | -        | +      |       | +               | -    | -      |
| 13 | -              | +               | +        | +         | +        | +      |       | -               | -    | -      |
| 14 | +              | -               | +        | -         | -        | +      |       | -               | -    | -      |
| 15 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 16 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | +               | +    | +      |
| 17 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | +               | +    | +      |
| 18 | -              | +               | +        | +         | +        | +      |       | +               | +    | +      |
| 19 | -              | -               | +        | -         | -        | +      |       | +               | +    | +      |
| 20 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | +               | -    | -      |
| 21 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 22 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 23 | -              | -               | +        | -         | +        | -      |       | -               | -    | -      |
| 24 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 25 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 26 | -              | -               | +        | -         | +        | -      |       | -               | -    | -      |
| 27 | +              | -               | +        | +         | +        | +      |       | -               | -    | -      |
| 28 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 29 | -              | -               | +        | -         | -        | -      |       | -               | -    | -      |
| 30 | +              | +               | +        | +         | +        | +      |       | -               | -    | -      |
| 31 | -              | -               | +        | +         | +        | +      |       | +               | -    | +      |
| 32 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 33 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | +               | -    | -      |
| 34 | +              | -               | +        | -         | -        | +      |       | +               | -    | +      |
| 35 | -              | -               | +        | -         | -        | +      |       | -               | -    | -      |
| 36 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 37 | -              | +               | +        | +         | +        | +      |       | -               | -    | -      |
| 38 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | +               | -    | +      |
| 39 | -              | -               | +        | -         | -        | -      |       | -               | -    | -      |
| 40 | +              | -               | +        | -         | -        | -      |       | +               | +    | -      |
| 41 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 42 | +              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | -               | -    | -      |
| 43 | -              | -               | -        | -         | -        | -      | -     | +               | -    | -      |

## 5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, infantlarda anne sütünün tekrarlayan hırıltı ataklarından koruduğu gösterilmiştir.<sup>6-13</sup> İmmatür immünitenin gelişmesini uyaran ve arttıran biyoaktif enzimler, hormonlar, büyüme faktörleri ve immünolojik ajanlar gibi anne sütündeki çok sayıda faktörün koruyucu olabileceği bildirilmektedir.<sup>15,16,17,19</sup>

Transforming growth factor-beta-1 (TGF- $\beta_1$ ) anne sütünde en fazla bulunan sitokinlerden biridir.<sup>21</sup> TGF- $\beta$ 'nın infantlarda tekrarlayan enfeksiyonlara defansı sağlayan intestinal mukozadan sekretuar IgA salınımında ve erken infant dönemde akciğer morfogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>22,23</sup> Bu nedenle TGF- $\beta$ 'nın sekresyonundaki azalmanın hırıltı gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.<sup>25,225</sup>

Hırıltıyla ilişkili olduğu düşünülen anne sütündeki diğer bir sitokin ise antiinflamatuvar etkiye sahip olan interlökin-10 ( IL-10) 'dur. IL-10 makrofaj ve epitel hücrelerinden (anne sütündeki primer hücrelerdir) üretilir.<sup>19</sup> Anne sütünde ölçülebilir düzeyde bulunur, doku ve organların fonksiyonlarını etkiler.

Bu çalışmada anne sütünün hırıltılı ataklardan koruyucu etkisinin, anne sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 miktarlarıyla ilişkili olup olmadığının saptanması planlandı. Bu amaçla çalışmaya alınan 46 sağlıklı ve matür yenidoğanların annelerinin kolostrum ve matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 miktarları ölçülerek bir yıl boyunca bu bebekler hırıltı gelişimi açısından takip edildi.

Bizim çalışmamızda bebeklerin ilk bir yılki takibinde %9,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu. Literatürde bir yaş altında anket formu kullanılarak yapılan astım insidans çalışması yoktur. Duse ve arkadaşlarının ISAAC anket formlarıyla yaptığı çalışmada adolesan dönemde doktor tanılı astım insidansı %10,2 olarak bulunmuştur<sup>226</sup> ve bizim çalışmanın oranıyla uyumludur.

Bizim çalışmamızda bebeklerde 9. ayda en az bir kez wheezing geçirenlerin oranı %37,3, bir yaşında %48,8 idi. Literatürde bir yaş altında ISAAC anket formu kullanılan sadece bir çalışma (hastalarının sadece %15'i bir yaş altı) olup bu çalışmada bir yıl içinde en az bir kez wheezing oranı %10 olarak bulunmuştur.<sup>227</sup> Ancak bu çalışmaya 4 yaşına kadar olan çocuklar alındığından ve wheezing oranı yaşla birlikte azaldığından bizim çalışmamızdan daha düşük bir oran bulunmuş. ISAAC anket

formlarını kullanılmasa da Oddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ilk bir yaşta wheezing oranı %40 olarak tespit edilmiştir.<sup>170</sup> Bizim sonucumuz bu çalışmayla uyumludur ancak literatürde bu oran çok değişkenlik göstermektedir. 56 ülkede yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması'nda (ISAAC) wheezing prevalansı %4-32 arasında bulunmuştur.<sup>1</sup> Değişik ülkelerde yapılan başka bir çalışma, bir yaşın altındaki çocukların %10-15'inin hırıltılı solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir.<sup>2</sup> Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 aylık bebeklerde en az bir kez wheezing geçirme oranı %26,9-32,6, rekürren wheezing ise %7,3-11,4 arasında bulunmuştur.<sup>228</sup> Berz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2-3 yaşta wheezing oranını %8,1 olarak saptamışlar.<sup>229</sup> Bu farklı sonuçlar wheezingin farklı fenotiplerinin olması ve sıklığının yaşa göre değişmesinden kaynaklanmaktadır. Wheezing fenotipine göre sıklığı, süresi ve risk faktörleri değiştiğinden bizim çalışmamızda wheezingi etyolojisine yönelik olarak grupladık. Çalışmaya alınan bebeklerin bir yıl süreyle takibinde %48,8'inde en az bir kez wheezing, %16,2'sinde persistan wheezing, %25,6'sında rekürren wheezing, %30,2'sinde güncel wheezing, %20,9'unda viral wheezing tespit edildi, %9,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu.

Tucson çalışmasında hayatın ilk 2 yılındaki geçici erken wheezingin atopi, egzema ve allerjik rinitle ilgisiz olduğu, persistan wheezingin ise atopiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>230</sup> Ancak burada zaman yıllarla temsil edilmişti, biz de benzer şekilde ilk 9 ay wheezingi olup son 3 aydır wheezing geçirmeyen bebeklerin nonatopik olduğu ve büyük ölçüde viral kaynaklı olduğundan viral wheezing grubu olarak tanımlandı. Çalışmamızda bebeklerin %20,9'unda viral wheezing vardı.

Diğer taraftan literatürde wheezing atak sıklığı en çok kronik çocukluk çağı atopik wheezing grubunda görülmekteyken, en az nonatopik wheezinglilerde görülmüştür.<sup>65</sup> Bu nedenle rekürren ve persistan wheezing gruplarının büyük ölçüde atopik wheezinglilerden oluşmakta olduğu kanısına varıldı. Bizim çalışmamızda bebeklerin %16,2'sinde persistan wheezing, %25,6'sında rekürren wheezing gözlemlendi. Atopik ve nonatopik wheezing ayrımı dikkate alınmaksızın halihazırda devam eden wheezingi olanlar ise güncel wheezing adı altında ayrı bir grupta incelendi ve %30,2 oranında güncel wheezing saptandı.

Literatürdeki çalışmalarda puberte dönemine kadar astımın erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>229,53,65</sup> Duse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13-14

yaşındaki kızların %8'ine erkeklerin %12,4'üne astım tanısı konulmuştur.<sup>226</sup> Bizim çalışmamızda da doktor tanılı astım kız bebeklerde %3,6, erkek bebeklerde %20 oranında saptandı. (p=0,114) Ancak yine de doktor tanılı astımlı bebek sayısının az olması (n=4) nedeniylencinsler arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Prevelans çalışmalarında hırıltı semptomunun adolesan döneme kadar erkek çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>53,229</sup> Bizim çalışmamızda da wheezing gelişimi ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde; erkek bebeklerde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing (p=0,347) geçirme, rekürren wheezing (p=0,150), oranı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erkek bebeklerde persistan wheezing (p=0,040) ve güncel wheezing (p=0,004) oranları anlamlı derecede yüksekti. Kronik çocukluk çağı atopik wheezingliler için erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>65</sup> Bizim çalışmamızda da atopik wheezinglileri içeren persistan wheezing ve güncel wheezing gruplarında erkek cinsiyet risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Schauer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk bir yaşta viral wheezingte cinsiyet farklılığı olmadığı gösterilmiştir.<sup>231</sup> Benzer bir çalışmada da ilk bir yıldaki bronşiolitlerde cinsiyet farklılığı saptanmamış.<sup>232</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kız ve erkek bebeklerde viral wheezing oranları arasında istatistiksel bir farklılık yoktu. (p=0,129)

Laerum ve arkadaşlarının yaptığı kuzey avrupadaki çok merkezli çalışmada artan anne yaşıyla astım sıklığının azaldığı gösterilmiştir.<sup>233</sup> Bizim çalışmamızda anne yaşı ortalaması astım tanısı alanlarda küçüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,426)

Martinez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük anne yaşının hayatın ilk bir yılındaki wheezingli alt solunum yolu hastalıkları için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>234</sup> Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anne yaşıyla wheezing arasında benzer bir ilişki saptanmıştır.<sup>228</sup> Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da anne yaşı ortalaması, en az bir kez wheezing geçirenlerde (p=0,080), persistan wheezinglilerde (p=0,478), rekürren wheezinglilerde (p=0,235), güncel wheezinglilerde (p=0,067) ve viral wheezinglilerde (p=0,792) daha küçüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Wheezing gruplarının n sayılarının az olması nedeniyle bu farklılıkta istatistiksel bir anlamlılık elde edilememiştir.

Kardeşi olan çocuklarda astım riskinin daha az olduğu bilinmektedir.<sup>226</sup> Bizim çalışmamızda da astım daha sık görülmekteydi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,137) Doktor tanımlı astımlı bebek sayısının az olması (n=4) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Rusconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardeşlerle temas ile enfeksiyon riskinin arttığı ve bunun da erken wheezing riskini artırırken, tekrarlayan geç başlangıçlı wheezing riskini azalttığı saptanmıştır.<sup>54</sup> Bizim çalışmamızda da ilk çocukta (kardeşi olmayanlarda) en az bir kez wheezing (p=0,537), persistan wheezing (p=0,082), rekürren wheezing (p=0,278) daha sık görülmekteydi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlk çocuklarda güncel wheezing daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,007) Ayrıca Christopher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardeşle teması olan çocuklarda viral enfeksiyonun wheezing'e sebep olma ihtimalinin arttığı saptanmıştır.<sup>56</sup> Bizim çalışmamızda da kardeşi olmayanlarda (ilk çocuk) viral wheezing arttığını gözlemledik ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,121) Kardeşi olanlar bol miktarda polimikrobiyal aerosollere maruz kalmakta ve rekürren hafif veya asemptomatik üst solunum yolu enfeksiyonları geçirmektedir. Bu çocuklarda Th0 hücreleri Th1 veya Th2 (regülatuar) yönüne kayıp atopi gelişme riski ve astım riski azalıyor olabilir.

Annesinde astım olan çocuklarda astım riskinin arttığı bilinmektedir.<sup>226,229</sup> Bizim çalışmamızda annesinde astım olan bebeklerde astım daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0,259) Doktor tanımlı astımlı bebek sayısının az olması (n=4) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Çalışmamızda annede atopi ile bebeklerde astım gelişmesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. (p=0,564) Bu da bebekte astım gelişiminde annede atopiden çok astımın daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda persistan wheezingde annede astım öyküsünün risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>64</sup> Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da annesinde astım olan çocuklarda persistan wheezing daha sıklıkla ve bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı.(p=0,064) Kronik çocukluk çağı atopik wheezingliler, geç çocukluk çağı atopik wheezingliler ve nonatopik wheezing için de maternal astım risk faktörüdür.<sup>65</sup> Bu nedenle çalışmamızda annesinde astım olan çocuklarda en az bir kez wheezing (p=0,259), rekürren wheezing (p=0,156), güncel wheezing (p=1,04), viral

wheezing ( $p=0,829$ ) daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu n sayısının yetersizliğinden kaynaklanmaktaydı. Çalışmamızda annede atopi ile bebekte en az bir kez wheezing, persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing ve viral wheezing gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ ) Bu sonuçlar bebekte wheezing gelişiminde annede atopiden çok astımın daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Duse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ebeveynde astım öyküsünün çocukta astım gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>226</sup> Bizim çalışmamızda benzer şekilde ebeveynlerinde astım olan çocuklarda astım daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,334$ ) Doktor tanılı astımlı bebek sayısının az olması ( $n=4$ ) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Başka bir çalışmada ise ilk 3 yaşına kadar 2 veya daha fazla wheezing geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin ailede atopi öyküsü varsa 4 kat arttığı; ilk 3 yaşına kadar yılda 2 veya daha fazla wheezing geçiren çocuklarda 7 yaşına kadar astım gelişme riskinin ise ailede atopi öyküsü varsa 12 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>38</sup> Bizim çalışmamızda ebeveynlerde atopi ile astım arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. ( $p=0,618$ ) Bu da bebekte astım gelişiminde ebeveynde atopiden çok astımın daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ebeveynlerinden birinde astım olan çocuklarda en az bir kez wheezing ve rekürren wheezing riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>228</sup> Bizim çalışmamızda benzer şekilde ebeveynlerinde astım olan çocuklarda en az bir kez wheezing ( $p=0,345$ ), persistan wheezing ( $p=0,118$ ), rekürren wheezing ( $p=0,267$ ), güncel wheezing ( $p=0,572$ ) ve viral wheezing ( $p=1,0$ ) daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Astımlı ebeveyn sayısının az olması ( $n=4$ ) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hırıltılı solunum riski artmıştır. Yapılan bir çalışmada ailesinde atopi öyküsü olan çocuklarda hırıltılı solunum oranı %58 olarak saptanmıştır.<sup>37</sup> Ancak bizim çalışmamızda ebeveynlerde atopi ile en az bir kez wheezing, persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ ) Bu da bebekte wheezing gelişiminde ebeveynde atopiden çok astımın daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Düşük doğum ağırlığı ile astım arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir.<sup>52</sup> Flaherman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kilolu çocuklarda (yüksek doğum ağırlığı olup hep kilolu olanlar veya sonradan kilo alanlarda) astım riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>235</sup> Bizim çalışmamızda da doktor tanımlı astımlıların doğum kilosu diğer bebeklerden daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,024$ ) Yüksek doğum ağırlığının astım için risk faktörü olmasının nedeni diyet özellikleri, gastroözofageyal reflü, obesitenin mekanik etkisi, hormonal değişimler ve obesitenin yol açtığı inflamasyon olabilir.<sup>235</sup>

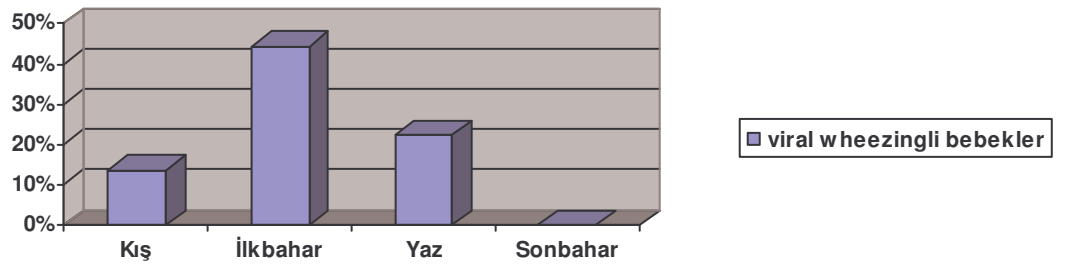
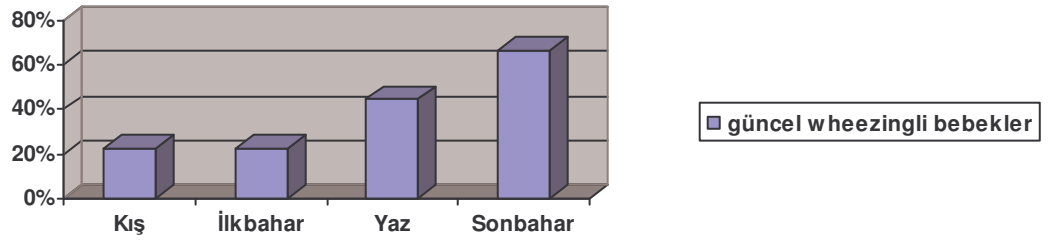
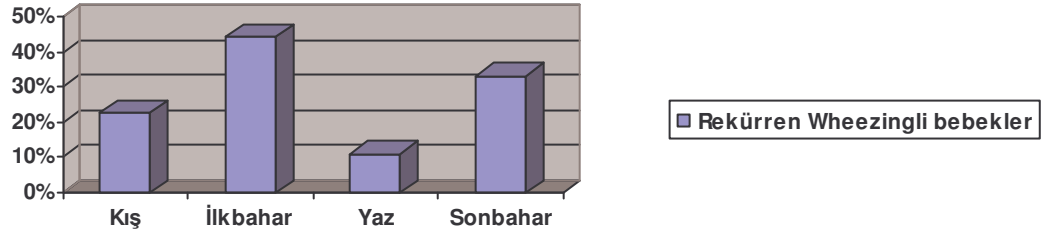
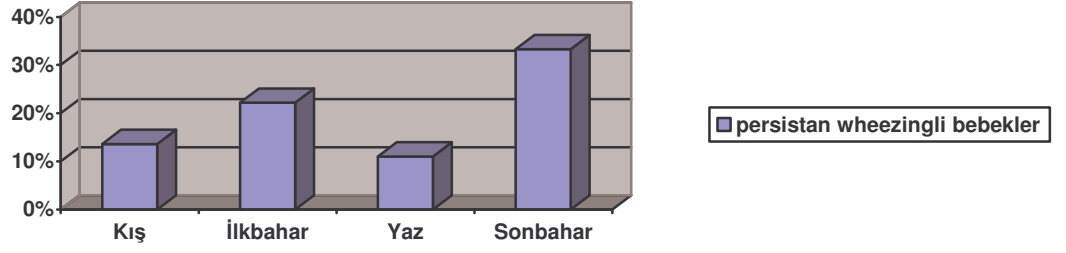
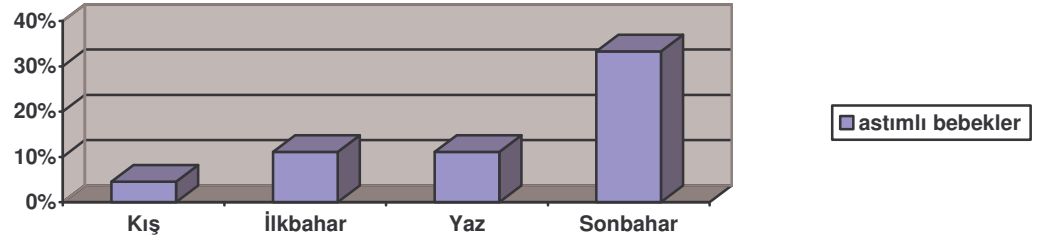
Düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde hırıltılı solunum daha sıktır. Bu bebeklerde akciğer gelişim bozukluğu ve bronş hiperreaktivitesi olduğu düşünülmektedir.<sup>52</sup> Bizim çalışmamızda doğum kilosu ile en az bir kez wheezing ( $p=0,990$ ), persistan wheezing ( $p=0,587$ ), rekürren wheezing ( $p=0,770$ ), güncel wheezing ( $p=0,283$ ), viral wheezing ( $p=0,131$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak çalışmaya matür ve sağlıklı bebekler alındığından çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı yalnız 2 bebek olması nedeniyle düşük doğum ağırlığının wheezing gelişimine etkisi konusunda yorum yapılamaz.

Gazala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mart - haziran arasında doğanlarda astım en fazlayken kasım ve aralıkta doğanlarda en az bulunmuştur.<sup>236</sup> Dik ve arkadaşlarının çalışmasında ise kışın doğanlarda astımın daha az olduğu gösterilmiş.<sup>50</sup> Bizim çalışmamızda kışın doğanların %4,53'üne, ilkbaharda doğanların %11,1'ine, yazın doğanların %11,1'ine ve sonbaharda doğanların %33,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu. Her ne kadar kışın doğmak riski azaltmış gibi dursa da fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,163$ ) Çalışmamızda bebeklerin doğum aylarının homojen dağılmaması nedeniyle doğum mevsimi ile astım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış sonbaharda polenlerle yoğun temas olması, kışın ise bu temasın daha az olması nedeniyle kışın doğanlarda yüzde olarak daha az astım görülmüş olabilir.

Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonbaharda doğan bebeklerin en az bir kez wheezing geçirme açısından daha riskli olduğu bu riskin kış ve ilkbaharda doğan bebeklerde en az olduğu gösterilmiştir.<sup>228</sup> Bizim çalışmamızda da kışın doğan bebeklerde en az bir kez wheezing geçirme riskinin en az olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p=0,131$ ) Doğum mevsimi ile persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing arasında da anlamlı bir ilişki

saptanmadı. ( $p>0,05$ ) Şekil 28’de bebeklerin doğum mevsimlerine göre bir yaşına kadar en az bir kez, persistan, rekürren, güncel, viral wheezing gelişme yüzdeleri görülmektedir. Çalışmamızda atopik wheezing grupları olan persistan ve rekürren wheezing kış ve yaz aylarında doğanlarda daha azken, sonbahar ve ilk baharda doğanlarda daha sık gözlendi, bu da polenlerin yoğun olduğu mevsimlerde (ilkbahar ve sonbahar) doğmanın atopik wheezing için bir risk olabileceği görüşünü desteklemektedir. İstanbul’da yapılan bir çalışmada akut bronşiolitlilerin %88’inin kasım-nisan aylarında kliniğe başvurmuştur.<sup>237</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde viral wheezing en sık ilkbahar aylarında görüldü.

Çalışmamızda anne sütü alma süresi ortalaması astımlılarda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,476$ ) Anne sütü 6 aydan daha önce kesilenlerde astım biraz daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,267$ ) Literatürde anne sütüyle beslenmenin ciddi astım gelişimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>41</sup> Ancak Duse ve arkadaşlarının çalışmasında anne sütü almakla astım arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>226</sup> Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 yaşındaki astımlılarla anne sütü alma süresi ilişkisiz bulunmuş.<sup>238</sup> Çalışmamızda astımlı hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.



Şekil 28: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre bir yaşına kadar en az bir kez, persistan, rekürren, güncel, viral wheezing gelişme yüzdeleri

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, infantlarda anne sütünün tekrarlayan hırıltı ataklarından koruduğu gösterilmiştir.<sup>6-13</sup> Çeşitli ülkelerdeki çalışmalarda anne sütü alan bebeklerde hırıltılı solunum ataklarının daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup> Wright ve arkadaşlarının çalışmasında ilk 4 ayda anne sütüyle beslenme ile 6 yaşta nonatopik çocuklarda rekürren hırıltılı hastalık sayısının azaldığı gösterilmiştir.<sup>40</sup> Wright ve arkadaşlarının 1200'ün üzerinde infant ile yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin ilk 4 ay hırıltılı hastalık riskini azalttığını göstermiştir ancak bu koruyucu etkinin 4 aydan sonra devam etmediğini saptamıştır.<sup>39</sup> Wright ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında ise 4 ay anne sütü almanın 36 aya kadar rekürren wheezingten koruduğu ancak 36 ay sonrasında bu etkinin olmadığı gözlenmiştir.<sup>238</sup> Bizim çalışmamızda anne sütü alma süresi ortalaması; en az bir kez wheezing (p=0,710), persistan wheezing (p=0,629), rekürren wheezing (p=0,310), güncel wheezing (p=0,446), viral wheezing (p=0,504) ve astımlılarda (p=0,476) genel olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Anne sütü 6 aydan daha önce kesilenlerde en az bir kez wheezing (p=0,736), persistan wheezing (p=0,347), rekürren wheezing (p=0,114), güncel wheezing (p=0,709), viral wheezing (p=1,0) ve astım (p=0,267) genel olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Anne sütünün bu koruyucu etkisi birçok sebepten kaynaklanıyor olabilir. Diğer beslenme şekillerinde erken antijenik duyarlanma ve besin alerjisine bağlı hırıltı gelişebilmekteyken anne sütüyle beslenen bebeklerde bu risk yoktur. Ayrıca anne sütü viral enfeksiyonlara karşı sağladığı immünite ile hırıltılı solunum sıklığını azaltmaktadır. İmmatür immüntenin gelişmesini uyaran ve arttıran biyoaktif enzimler, hormonlar, büyüme faktörleri ve immünolojik ajanlar gibi anne sütündeki çok sayıda faktörün koruyucu rol oynuyor olabilir. Bizim çalışmamızda anne sütü almayanların sayısı çok az olduğundan istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır.

Günümüzde bebeklere 6. aydan sonra ek besin başlanması önerilmektedir.<sup>239</sup> Gustafsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütünün erken kesilmesi, erken ek besin başlanması ve katı gıdalara erken başlanması ile allerjik semptom gelişimi arasında bir ilişki saptanmamış.<sup>240</sup> Bizim çalışmamızda ek besin başlama zamanı ortalaması incelendiğinde; en az bir kez wheezing (p=0,122), güncel wheezing (p=0,197), viral wheezing (p=0,935) ve astımlılarda (p=0,122) genel olarak biraz daha geç olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı, persistan wheezing (p=0,020),

rekürren wheezingte ( $p=0,027$ ) ise anlamlı derecede daha geç saptandı. Ancak ek besin başlama zamanını literatürde önerildiği gibi 4 aydan sonra ve 4 aydan önce olarak değerlendirdiğimizde bu farkın olmadığı gözlemlendi. ( $p>0,05$ )

Foucard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inek sütü alerjisinin infant atopisi ve inek sütü verilme süresiyle ilişkili olduğu ve erken dönemde inek sütü verilmesinin bu riski arttırdığı gösterilmiştir.<sup>241</sup> Strobel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütünün erken kesilmesi ve inek sütü gibi yabancı proteinlerle erken karşılaşmanın özellikle ailesinde atopi olan bebeklerde atopik semptom prevalansını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>242</sup> Çalışmamızda ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerde en az bir kez wheezing ( $p=0,185$ ), persistan wheezing ( $p=1,0$ ), rekürren wheezingte ( $p=0,096$ ), viral wheezingte ( $p=0,054$ ) daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. İnek sütü verilen bebek sayısı yetersiz ( $n=5$ ) olduğundan anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu sonuçlar erken inek sütü verilmesinin gelecekte respiratuar alerji riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Yine Strobel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada riskli infantlarda anne sütü ve hidrolize formül mamaların koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>242</sup> Çalışmamızda ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerde en az bir kez wheezing, persistan wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı yoktu. ( $p>0,05$ ) Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerde rekürren wheezing daha az gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,031$ ) Bu sonuçlar formül mama verilmesinin inek sütü verilmesine göre daha az riskli olduğunu ve özellikle aile atopisi olana bebeklerde anne sütünün olmadığı durumlarda ilk tercih olması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan bebeklerin %32,5'inde atopik dermatit semptomu, %13,9'unda atopik dermatit varken, %16,2'si atopik dermatit tedavisi aldı.

Purvis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyetle atopik dermatit ilişkisi bulunmuş.<sup>243</sup> Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atopik dermatitin erkek bebeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>228</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkek bebeklerde atopik dermatit semptomu ( $p=0,507$ ), atopik dermatit tanısı ( $p=0,647$ ) ve atopik dermatit tedavisi alma ( $p=0,215$ ) daha sık görüldü ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum kilosunun arttıkça atopik dermatit riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>228</sup> Hikino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

düşük doğum ağırlıklı bebeklerin atopik dermatit riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>244</sup> Girolomoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum kilosuyla atopik dermatit arasında ilişki saptanmamış.<sup>245</sup> Purvis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum kilosuyla atopik dermatit insidansı arasında ilişki gözlenmemiş.<sup>243</sup> Bizim çalışmamızda da doğum kilosu ile atopik dermatit semptomu, tanısı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ )

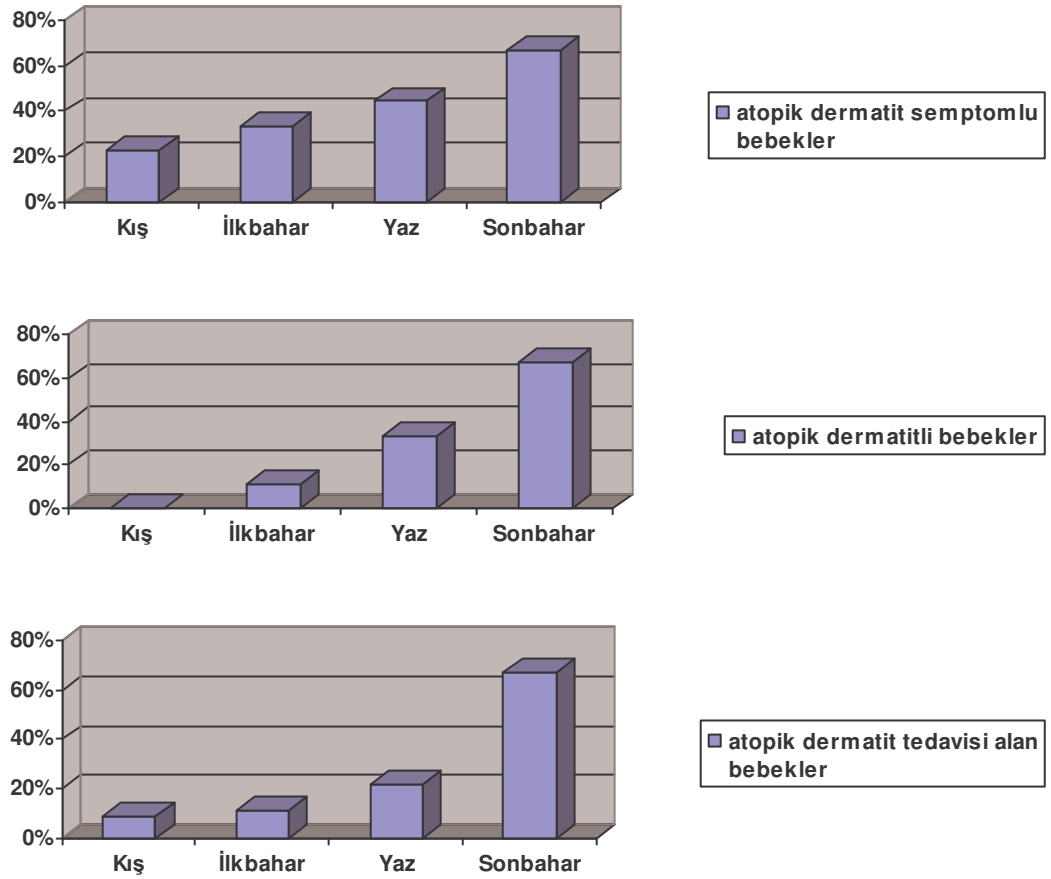
Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardeş sayısı arttıkça atopik dermatit riskinin azaldığı saptanmıştır.<sup>228</sup> Bizim çalışmamızda ilk çocuk olma ile atopik dermatit semptomu, tanısı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ )

Linneberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne yaşıyla atopik dermatit arasında ilişki gösterilmişse de Girolomoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne yaşıyla atopik dermatit arasında ilişki saptanmamış.<sup>228,245</sup> Bizim çalışmamızda da anne yaşı ile atopik dermatit semptomu, tanısı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ )

Gustafsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailesinde egzema olan 7 yaş çocuklarda atopik dermatit riskinin arttığı belirlenmiştir.<sup>240</sup> Girolomoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailesinde atopi olan 9 yaş çocuklarda atopik dermatit riskinin arttığı saptanmış.<sup>245</sup> Purvis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ebeveynlerinde atopi olan 3,5 yaş çocuklarda atopik dermatit riskinin arttığı saptanmış.<sup>243</sup> Bizim çalışmamızda annede atopi, astım, ebevenynde atopi ve astım ile atopik dermatit semptomu, tanısı ve tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ ) Bizim çalışmamızdaki bebekler ilk bir yaşta olduğundan ve ilk bir yaşta atopi dışında başka faktörlerin de atopik dermatit gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Girolomoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum mevsimi ile atopik dermatit gelişimi arasında ilişki saptanmamış.<sup>245</sup> Kusunoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonbaharda doğanlarda atopik dermatit riski en yüksekken, ilkbaharda doğanlarda bu riskin en az olduğu saptanmış.<sup>246</sup> Bizim çalışmamızda kışın doğanlarda atopik dermatit semptomu, atopik dermatit ve atopik dermatit tedavisi alma ihtimali en azken sonbahara doğru giderek bu risk artmaktaydı. (Şekil 29) Bu sıralı artış atopik dermatit ( $p=0,004$ ) ve atopik dermatit tedavisi alma ( $p=0,033$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar erken infant dönemde iklimin cilt durumunu etkilediği

ve sonbaharda doğmuş olmanın ciltte kuruluğa yol açarak atopik dermatit gelişimine sebep olduğunu düşündürmektedir. Bu da atopik dermatitin nonallerjik etyolojik faktörlerinin olabileceğini akla getirmektedir.



Şekil 29: Bebeklerin doğum mevsimlerine göre atopik dermatit semptom, tanı ve tedavi yüzdeleri

Gustafsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütünün kesilme zamanıyla allerjik semptomlar arasında ilişki olmadığı saptanmış.<sup>247</sup> Girolomoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anne sütüyle beslenme ile atopik dermatit arasında ilişki olmadığı saptanmış.<sup>246</sup> Purvis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anne sütünün atopik dermatitten korumadığı saptanmış.<sup>243</sup> Bizim çalışmamızda anne sütü alma süresi ile atopik dermatit semptomu, tanı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ) ve anne sütüyle atopik dermatit arasında ilişki olmadığını destekliyordu.

Gustafsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken katı gıdalara geçiş ile allerjik semptomlar arasında ilişki olmadığı saptanmış.<sup>247</sup> Bizim çalışmamızda da Ek besin başlama zamanı, inek sütü ve formül mama verilmesi ile atopik dermatit

semptomu, tanı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ ) İnek sütü alan bebek sayısı az ( $n=5$ ) olduğundan bu konuda istatistiksel yorum yapılması zor olmaktadır.

Yapılan bir çalışmada fetüsün 11. gestasyon haftasından itibaren IgE üretme yeteneğinin başladığı ve kord kanındaki lenfositlerin IgE içerdiği gösterilmiştir.<sup>99</sup> Hayatın erken döneminde allerjenlere temasın gösterilmesi, kord kanı IgE düzeyinin ilerde gelişecek allerjik hastalığın bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.<sup>97</sup>

Çalışmaya alınan bebeklerin kordon kanı IgE değerleri 22,5 ile 75 kU/l arasında ortalama  $34,8 \pm 11,6$  kU/l iken medyan değeri 30,0 kU/l idi. Kord kanı IgE'si yüksek bebek ( $n=3$ ) oranı %6.5 olarak saptandı ve n sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Ailede atopi üyküsü, etnik orjin, maternal sigara içimi, gebelikte progesteron kullanımı gibi birçok faktör kord kanı IgE düzeyini etkilemektedir.<sup>100,101,102</sup> Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek bebeklerin ve erken yaz ve erken kış aylarında doğan bebeklerin kord kanında IgE seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiş.<sup>103</sup> Başka bir çalışmada ise anne ve babasında atopi üyküsü olanlarda, geç sonbahar döneminde doğanlarda, erkek bebeklerde ve gebelikte alkol ve kafein alanlarda kord kanı IgE düzeyi yüksek bulunmuştur.<sup>104</sup> Hansen ve arkadaşlarının 2814 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada erkek bebeklerde kord kanı IgE düzeyi daha yüksek, sonbaharda doğanlarda daha düşük saptanırken, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın kord kanı IgE düzeyiyle ilişkisiz olduğu bulunmuştur.<sup>105</sup> Bizim çalışmamızda kordon kanı IgE seviyesi yüksek olan 3 bebeğin ikisi kız, biri erkekti. İkisi aralık biri haziran doğumluydu ve bu erken kış ve erken yaz aylarında doğmanın kord kanı IgE yüksekliği için bir risk olduğunu telkin etmektedir. Kordon kanı IgE seviyesi yüksek olan 3 bebeğin de annesi nonatopikti.

Edenharter ve arkadaşlarının yaptığı, 1314 yenidoğanı içeren 5 yıllık gözlem süresi olan çalışmada yüksek kord IgE seviyesiyle rekürren wheezing arasında ilişki saptanmazken, 12 aydaki sensitizasyonla pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>112</sup> Halonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek kord IgE düzeyiyle erken başlangıçlı atopik dermatit arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.<sup>64</sup> Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, maternal atopiyle yüksek kord IgE seviyesi ve infantil egzema arasında korelasyon gösterilmiş.<sup>113</sup> Chandra ve arkadaşlarının çalışmasında, kord kanı IgE

düzeyi yüksek olan bebeklerde atopik egzema ve wheezing riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>114</sup>

Orgel ve arkadaşlarının 1975 yılında yüksek kord IgE düzeyinin ilerde allerjik hastalık gelişeceğinin göstergesi olduğunu ileri sürmelerinden<sup>107</sup> bu yana çok sayıda çalışma yapılmış ve yüksek kord IgE düzeyinin atopiyle ilişkisine dair çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Ancak çoğu çalışmada hasta sayısının az ve gözlem süresi kısa olması,<sup>100,101,108</sup> bazı çalışmalarda ise allerjen sensitizasyonunun objektif bulgulara dayandırılmaması bu çelişkili sonuçların sebebi olabilir.<sup>101,64,107</sup>

Bizim çalışmamızda kordon kanı IgE seviyesi yüksek olan 3 bebekten birinde 1-3 kez wheezing saptandı, rekürren wheezingi olan yoktu. Bu da kordon kanı IgE düzeyiyle wheezing arasında ilişki olmadığını düşündürebilir. Çalışmamızda kordon kanı IgE seviyesi yüksek olan 3 bebekten birinde atopik dermatit semptomu gözlemlendi. Yüksek kordon kanı IgE düzeyiyle atopik dermatit ve wheezing arasındaki ilişki konusunda n sayısının yetersiz olması yorum yapmayı güçleştirmektedir.

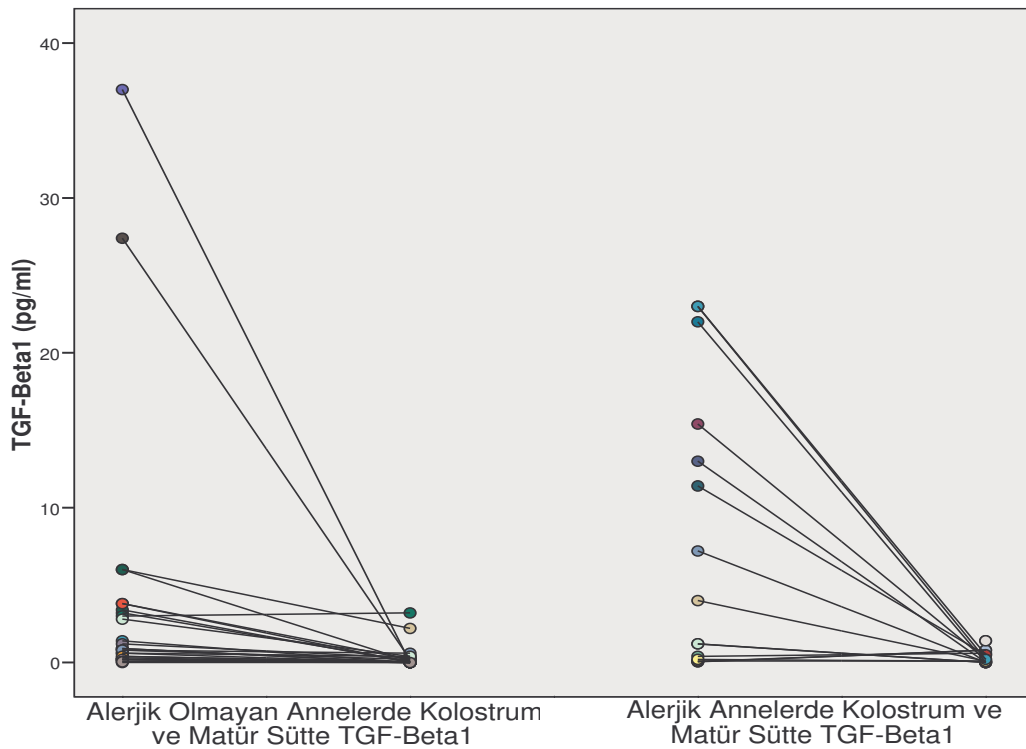
Kord kanı IgE çalışmalarının dışında yapılan bir çalışmada kord kanındaki anti-IgE IgG antikorları araştırılmış. Her iki ebeveyninde de allerjik hastalık olan sağlıklı çocukların kord kanında anti-IgE IgG düzeyleri aynı predispozisyona sahip ve allerjik olan çocuklara oranla belirgin yüksek saptanmış. Allerji riskinden bağımsız olarak da kord kanı anti-IgE IgG düzeyi 350 AU/I'den yüksek olan çocuklarda atopik hastalık prevalansı belirgin olarak daha az saptanmıştır.<sup>115</sup> Sonuçlar yüksek anti-IgE IgG düzeylerinin çocuklarda allerji ve erken gelişen atopik hastalıklardan koruduğu ve semptomların şiddetini azaltılabildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle kordon kanı IgE düzeyinin atopi gelişiminde tek başına bir gösterge olmadığı açıktır.

TGF- $\beta$  hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerine inhibitör ve stimülatör etkili potent bir immunoregülatördür.<sup>187</sup> Anne sütündeki TGF- $\beta$ 'nın primer rolü immünsupresyondur.<sup>188,189</sup> İnvitro ve hayvan deneylerinde IgA sentezi üzerine önemli etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>192</sup> Bu etkileri sonucunda TGF- $\beta_1$ , mukozal immün sistemin gelişimine yardımcı olarak hem enterik hem de respiratuar enfeksiyonlara yatkınlığı azaltmaktadır. TGF- $\beta_1$  bağırsaklarda potent bir immunosupresiftir ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek oral toleransı sağlar ve besin allerjenleriyle duyarlanmayı önler.<sup>195</sup> TGF- $\beta_1$ 'in önemli fonksiyonlarından biri de infant akciğerini geliştirici etkisidir.<sup>176</sup> Buna ilaveten TGF- $\beta_1$  akciğerlerde sürfaktan regülasyonunda da rol

oynamaktadır.<sup>196</sup> TGF- $\beta$ 'nin IgE sentezini ve mast hücre proliferasyonunu inhibe ederek alerjik inflamasyon gelişimini önlemektedir.<sup>199</sup> Akciğerlerde allerjenlere uygun ve ölçülü yanıtınlığının sağlanmasında TGF- $\beta$ 'nin rolü olduğunu düşünölmektedir.

Kalliomäki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu kolostrumda (1. gün) ortalama 140 pg/ml (67-186) iken, matür sütte (3. ay) ortalama 83 pg/ml (17-114) olarak bulunmuştur.<sup>23</sup> Hawkes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35 günlükken alınan matür süt örneklerinde TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalama 714 pg/ml (438-799) olarak saptanmış.<sup>182</sup> Bizim çalışmamızda kolostrum TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0 ile 37 ng/ml arasında ortalama  $5,30 \pm 8,74$  ng/ml iken medyan değeri 1,2 ng/ml idi. Matür sütlerdeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri 0 ile 3,2 ng/ml arasında, ortalama  $0,27 \pm 0,60$  ng/ml iken medyan değeri 0,06 ng/ml idi. Bu durum ölçüm yöntemlerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Böttcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atopik(n=19) ve nonatopik (n=20) annelerin sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri arasında fark olmadığını saptamıştır.<sup>172</sup> Prokesova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (21 allerjik anne ve 21 nonallerjik anne) aynı sonuç bulunmuştur.<sup>248</sup> Çoğu çalışmada atopik ve nonatopik annelerin sütündeki TGF- $\beta_1$  seviyeleri istatistiksel olarak farksız bulunmuştur.<sup>249,250</sup> Rigotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13 allerjik anne ve 9 nonallerjik anne) allerjik ve nonallerjik annelerin kolostrum TGF- $\beta_1$  düzeyleri arasında farklılık saptanmazken, allerjik ve nonallerjik annelerin matür sütleri karşılaştırıldığında allerjik annelerin matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyleri daha düşük bulunmuş.<sup>251</sup> Snijders ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı çalışmada (182 allerjik anne ve 125 nonallerjik anne) atopik ve nonatopik annelerin sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyleri arasında fark olmadığını göstermiştir.<sup>252</sup> Bizim çalışmamızda atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyi ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,207 ve p=0,205) (Şekil 30) Bu sonuçlar atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeylerinin farklı olmadığını telkin etmektedir. Rigotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın n sayısının küçük olması nedeniyle tesadüfi sonuç elde edilmiş olabilir.



Oddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyi ile ilk 1 yıl wheezing atağı geçirme arasında ters orantı olduğu ve etkinin emzirme döneminden sonra da devam ettiği gösterilmiştir.<sup>170</sup>

Çocuklarda wheezing homojen bir gruptan oluşmamaktadır. Wheezingin fenotipi prognozunu belirlemektedir. Wheezing farklı yaşlarda başlayıp, bazı çocuklarda yaşla beraber geçerken, bir kısmında persistan seyretmektedir. Erken geçici wheezingin önemli bölümü nonatopiktir ve etyolojisinde viral enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Atopi temelinde gelişen wheezing genelde persistan seyretmekte ve ileri yaşlarda bu çocukların büyük çoğunluğu astım tanısı almaktadır. Oddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyinin wheezingten koruduğu ortaya konmuşsa da hangi wheezing fenotipinden koruduğuna dair bir bilgi vermemektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyinin hangi wheezing fenotipinden koruduğu sorusuna cevap bulunmaya çalışıldı.

Çalışmamızda anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyi ile wheezing ve astım arasındaki ilişki incelendiğinde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geçirme, persistan wheezing, rekürren wheezing ile kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyleri arasında

ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ ) Rekürren ve persistan wheezing grupları büyük ölçüde atopik wheezingden oluştuğundan bu sonuçlar ışığında anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten korumadığı sonucu çıkmaktadır. Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing geçiren grup atopik ve nonatopiklerden oluştuğundan anne sütündeki TGF- $\beta_1$  düzeyinin etyolojisi dikkete alınmadığında wheezingten koruyucu etkisinin olmadığını göstermektedir.

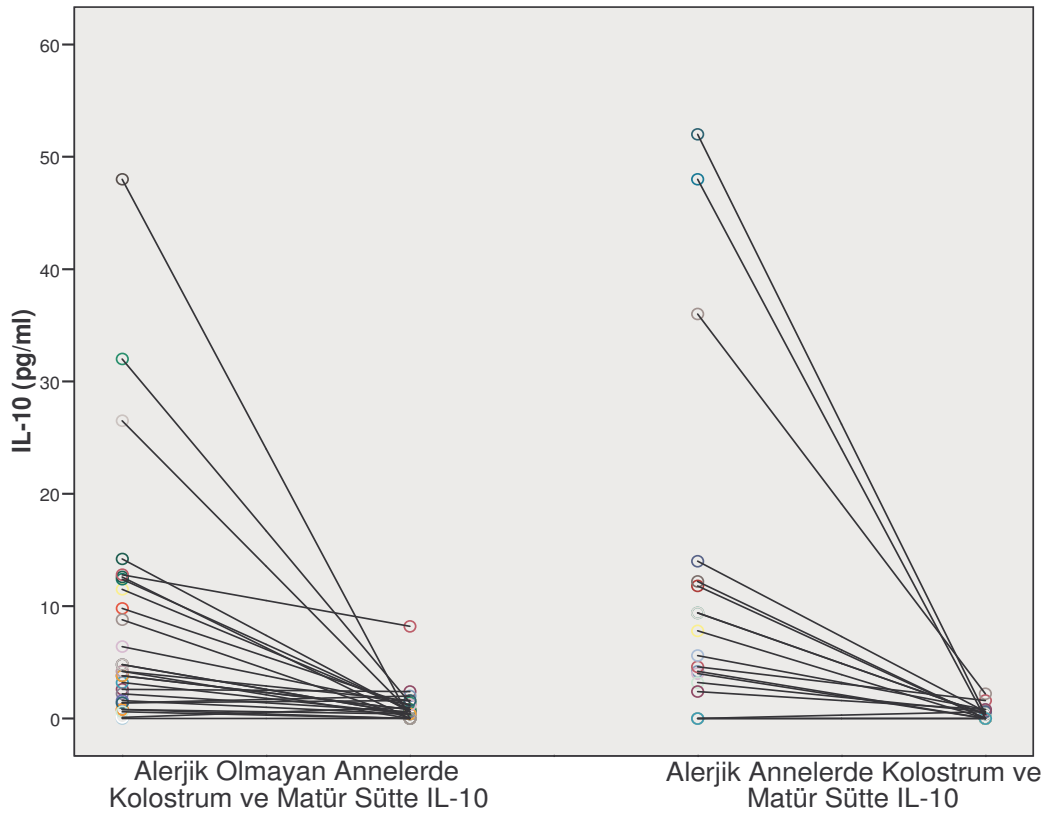
Astım tanılı bebekler ve güncel wheezingliler ile kolostrum TGF- $\beta_1$  düzeyleri arasında ilişki saptanmazken matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları daha yüksekti. ( $p=0,023$  ve  $p=0,002$ ) Güncel wheezing grubunda az sayıda nonatopikler olsa da büyük çoğunluğunu atopikler oluşturmaktadır ve bu sonuçlar matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten korumadığı hatta atopi zemini olan bebeklerde wheezing riskini arttırdığını göstermektedir. Astımlı bebeklerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonlarının daha yüksek olması da bu fikri desteklemektedir. Antiinflamatuvar etkilerine rağmen TGF- $\beta_1$ ’in allerjik inflamasyon oluştuktan sonra fibrozis stimülasyonu ile hastalığın şiddetini arttırabildiği bilinmektedir.<sup>200</sup> Astımlı ve güncel wheezingli bebeklerin atopi zemininin olması nedeniyle matür sütlerindeki yüksek TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları semptom şiddetini arttırmış olabilir. Bununla birlikte, astımlı ve güncel wheezingli bebeklerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonlarının daha yüksek olması çalışmamızda matür süt toplama zamanının homojen olmamasından da kaynaklanıyor olabilir.

9. ayında en az bir kez wheezing gelişen bebekler ve viral wheezingli bebekler ile matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları arasında ilişki saptanmazken ( $p>0,05$ ) kolostrumlarındaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu daha düşüktü. ( $p=0,032$  ve  $p=0,023$ ) Anne sütü alma süreleri yönünden düzeltildiğinde de kolostrumdaki TGF- $\beta_1$  düzeyleri viral wheezingli çocuklarda diğer çocuklara göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,021$ ) 9. ayda en az bir kez wheezing gelişen grubun büyük kısmının etyolojisinde viral enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Viral wheezingli çocukların kolostrumunda TGF- $\beta_1$  konsantrasyonunun düşük saptanması TGF- $\beta_1$ ’in mukozal immün sistemin gelişimine yardımcı olarak hem enterik hem de respiratuvar enfeksiyonlara yatkınlığı azalttığını desteklemektedir. Bu sonuçlar ışığında kolostrumdaki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten değil, viral wheezingten (geçici nonatopik wheezing) koruduğu ortaya çıkmaktadır.

Kalliomaeki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütü kesildikten sonra gelişen atopik dermatitlilerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonunun atopik dermatiti olmayanlarınkinden ve anne sütü alırken atopik dermatit gelişenlerinkinden daha yüksek olduğu saptanmış ve anne sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonunun anne sütü alındığı sürece atopik dermatit semptomlarını önlediği ileri sürülmüştür.<sup>23</sup> Rigotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allerjik anneden doğan ve atopik dermatit gelişen hastaların (n=6) kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  seviyeleri ölçülemeyecek derecede düşük saptanmıştır.<sup>251</sup> Snijders ve arkadaşlarının ISAAC anketlerini kullanarak (bizim çalışmada olduğu gibi) yaptığı çalışmada atopik dermatit ile anne sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu arasında ilişki saptanmamış.<sup>252</sup> Bizim çalışmamızda atopik dermatit semptomu olan, tanısı alan ve tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlam bulunamadı. (p>0,05)

IL-10 geniş antiinflamatuvar ve antiallerjik spektrumu olan bir sitokindir. Proinflamatuvar sitokinleri ve Th2 hücrelerini uyaran IL-4, IL-5'i inhibe eder.<sup>201,203</sup> IL-10 makrofajlarda nitrik oksit sentaz, siklooksijenaz gibi inflamatuvar enzimlerin sentezini inhibe etmektedir.<sup>204,205</sup> Ayrıca IL-2 salınımını inhibe ederek CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve bu yolla tolerans gelişimini sağlamaktadır. MHC class II molekülerinin ekspresyonunu azaltarak mononükleer ve dendritik hücrelerden T hücrelerine allerjen prezentasyonunu bloke eder.<sup>206</sup> IL-10 hava yolu düz kas hücrelerinden proliferasyonu uyaran sitokinlerin salınımını da inhibe etmektedir.<sup>207</sup> Royer ve arkadaşları IL-10'nun TNF- $\alpha$  ve IL-8'i inhibe ederek, insan akciğer mast hücrelerinin IgE aracılı aktivasyonunu önlediğini göstermişlerdir. IL-10 histamin salınımını da inhibe ederek degranülasyonu önlemektedir.<sup>209</sup> Astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-10 konsantrasyonu normal kişilerden daha düşük bulunmuştur.<sup>214</sup> Astımlı hastaların tükürüklerinde de IL-10 üreten makrofaj sayısında düşüş mevcuttur.<sup>215</sup> IL-10 ekspresyonunda azalma TNF- $\alpha$  ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) gibi kemokinlerin üretiminde atışla astmatik hava yollarında aşırı artmış ve uzamış inflamatuvar cevaba sebep olduğunu desteklemektedir. IL-10'nun promotor polimorfizmi total IgE düzeyinde artışa sebep olmaktadır.<sup>25</sup>

Rudloff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allerjik annelerin çoğunun sütlerindeki IL-10 düzeyinin ölçüm sınırının altında olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada allerjik ve nonallerjik annelerin sütündeki IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.<sup>249</sup> Prokesova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise allerjik annelerin sütünde ilk 3 ay IL-10 konsantrasyonunun çok daha yüksek olduğu, 6. aya kadar hızla düştüğü ve 6. ayda allerjik olmayan anne sütündeki IL-10 düzeyine göre daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>248</sup> Rigotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da allerjik ve nonallerjik annelerin sütündeki IL-10 düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>251</sup> Bizim çalışmamızda atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki IL-10 düzeyi ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlam bulunamadı. (p=0,583 ve p=0,060) (Şekil 31)



Şekil 31: Atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyleri

Oddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-10 ile wheezing arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>170</sup> Bizim çalışmada da bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişme,

persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astımla kolostrum ve matür sütündeki IL-10 konsantrasyonları arasında ilişki gözlenmedi. Yine benzer şekilde atopik dermatit semptomu olma, tanısı alma ve tedavisi alma ile kolostrum ve matür sütündeki IL-10 konsantrasyonları arasında ilişki gözlenmedi. ( $p>0,05$ )

Sonuç olarak wheezing pediatri pratiğinde çok sık karşılaşılan bir semptomdur. Çalışmamızda bebeklerin bir yıl süreyle takibinde %48,8'inde en az bir kez wheezing, %16,2'sinde persistan wheezing, %25,6'sında rekürren wheezing, %30,2'sinde güncel wheezing, %20,9'unda viral wheezing tespit edildi, %9,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu. Wheezing için risk faktörleri tek çocuk olma, annede astım öyküsü iken, doktor tanılı astım için yüksek doğum kilosuydu, atopik dermatit için ise sonbaharda doğma risk faktörüydü. Anne sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10'nun wheezing üzerine etkisi incelendiğinde kolostrumdaki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten değil ama viral orjinli olması muhtemel wheezingten (geçici nonatopik wheezing) koruduğu saptanmıştır.

Astım tanılı bebekler ve güncel wheezinglilerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları daha yüksekti. ( $p=0,023$  ve  $p=0,002$ ) Güncel wheezing grubunda az sayıda nonatopikler olsa da büyük çoğunluğunu atopikler oluşturmaktadır ve bu sonuçlar matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyinin atopik wheezingten korumadığı hatta atopi zemini olan bebeklerde wheezing riskini arttırdığını göstermektedir. Astımlı bebeklerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonlarının daha yüksek olması da bu fikri desteklemektedir. Antiinflamatuvar etkilerine rağmen TGF- $\beta_1$ 'in allerjik inflamasyon oluştuktan sonra fibrozis stimülasyonu ile hastalığın şiddetini arttırabildiği bilinmektedir.<sup>200</sup> Astımlı ve güncel wheezingli bebeklerin atopi zemininin olması nedeniyle matür sütlerindeki yüksek TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları semptom şiddetini arttırmış olabilir. Bununla birlikte, astımlı ve güncel wheezingli bebeklerin matür sütlerindeki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonlarının daha yüksek olması çalışmamızda matür süt toplama zamanının homojen olmamasından da kaynaklanıyor olabilir.

Bebek sayısının yetersiz olması ve matür süt toplama günlerinin farklılığı çalışmamızın zayıf yönleridir. Sütteki sitokinlerin etkilerini ve infantta uzun dönem moleküler ve biyolojik sonuçlarını öğrenmek için daha çok ve geniş çaplı araştırmalar gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada özetle aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1. Çalışmaya alınan bebeklerin bir yıl süreyle takibinde %48,8'inde en az bir kez wheezing, %16,2'sinde persistan wheezing, %25,6'sında rekürren wheezing, %30,2'sinde güncel wheezing, %20,9'unda viral wheezing tespit edildi, %9,3'üne doktor tarafından astım tanısı konuldu.
2. Wheezing gelişimi ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde; erkek bebeklerde bir yaşına kadar en az bir kez wheezing ( $p=0,347$ ) geçirme, doktor tanılı astım ( $p=0,114$ ), rekürren wheezing ( $p=0,150$ ), oranı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erkek bebeklerde persistan wheezing ( $p=0,040$ ) ve güncel wheezing ( $p=0,004$ ) oranları anlamlı derecede yüksekti. Kız bebeklerde viral wheezing biraz daha sıklıkla ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,129$ )
3. Anne yaşı ortalaması, en az bir kez wheezing geçirenlerde ( $p=0,080$ ), astım tanısı alanlarda ( $p=0,426$ ), persistan wheezinglilerde ( $p=0,478$ ), rekürren wheezinglilerde ( $p=0,235$ ), güncel wheezinglilerde ( $p=0,067$ ) ve viral wheezinglilerde ( $p=0,792$ ) daha küçüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. İlk çocukta (kardeşi olmayanlarda) en az bir kez wheezing ( $p=0,537$ ), astım ( $p=0,137$ ), persistan wheezing ( $p=0,082$ ), rekürren wheezing ( $p=0,278$ ) ve viral wheezing ( $p=0,121$ ) daha sık görülmekteydi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlk çocuklarda güncel wheezing'in daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,007$ )
5. Annede atopi ile en az bir kez wheezing, persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ )
6. Annesinde astım olan çocuklarda en az bir kez wheezing ( $p=0,259$ ), rekürren wheezing ( $p=0,156$ ), güncel wheezing ( $p=1,04$ ), viral wheezing ( $p=0,829$ ) ve astım ( $p=0,259$ ) daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Annesinde astım olan çocuklarda persistan wheezing daha sıklıkla ve bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı. ( $p=0,064$ )
7. Ebeveynlerde atopi ile en az bir kez wheezing, persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım arasında anlamlı bir ilişki

saptanmadı. ( $p>0,05$ ) Ebeveynlerinde astım olan çocuklarda en az bir kez wheezing ( $p=0,345$ ), persistan wheezing ( $p=0,118$ ), rekürren wheezing ( $p=0,267$ ), güncel wheezing ( $p=0,572$ ), viral wheezing ( $p=1,0$ ) daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamsızdı.

8. Ebeveynlerinde astım olan bebeklerin %25'ine doktor tarafından astım tanısı konulurken, ebeveynlerinde astım olmayan bebeklerin %7,7'sine doktor tarafından astım tanısı konuldu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ( $p=0,334$ )
9. Doğum kilosu ile en az bir kez wheezing ( $p=0,990$ ), persistan wheezing ( $p=0,587$ ), rekürren wheezing ( $p=0,770$ ), güncel wheezing ( $p=0,283$ ), viral wheezing ( $p=0,131$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Doktor tanılı astımlıların doğum kilosu diğer bebeklerden anlamlı derecede daha yüksekti. ( $p=0,024$ )
10. Doğum mevsimi ile en az bir kez wheezing, persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ )
11. Anne sütü alma süresi ortalaması; en az bir kez wheezing ( $p=0,710$ ), persistan wheezing ( $p=0,629$ ), rekürren wheezing ( $p=0,310$ ), güncel wheezing ( $p=0,446$ ), viral wheezing ( $p=0,504$ ) ve astımlılarda ( $p=0,476$ ) genel olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı.
12. Anne sütü 6 aydan daha önce kesilenlerde en az bir kez wheezing ( $p=0,736$ ), persistan wheezing ( $p=0,347$ ), rekürren wheezing ( $p=0,114$ ), güncel wheezing ( $p=0,709$ ), viral wheezing ( $p=1,0$ ) ve astım ( $p=0,267$ ) genel olarak biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı.
13. Ek besin başlama zamanı ortalaması incelendiğinde; en az bir kez wheezing ( $p=0,122$ ), güncel wheezing ( $p=0,197$ ), viral wheezing ( $p=0,935$ ) ve astımlılarda ( $p=0,122$ ) genel olarak biraz daha geç olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı, persistan wheezing ( $p=0,020$ ), rekürren wheezingte ( $p=0,027$ ) ise anlamlı derecede daha geç saptandı.
14. 4 aydan daha önce ek besin başlanması ile en az bir kez wheezing, persistan wheezing, rekürren wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( $p>0,05$ )

15. Ek besin olarak inek sütü başlanan bebeklerde en az bir kez wheezing ( $p=0,185$ ), persistan wheezing ( $p=1,0$ ), rekürren wheezingte ( $p=0,096$ ), viral wheezingte ( $p=0,054$ ) daha sık olmasına raşmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerde en az bir kez wheezing, persistan wheezing, güncel wheezing, viral wheezing ve astım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı yoktu. ( $p>0,05$ ) Ek besin olarak formül mama başlanan bebeklerde rekürren wheezing daha az gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,031$ )
16. Çalışmaya alınan bebeklerin %32,5'inde atopik dermatit semptomu, %13,9'unda atopik dermatit varken, %16,2'si atopik dermatit tedavisi aldı.
17. Erkek bebeklerde atopik dermatit semptomu ( $p=0,507$ ), atopik dermatit ( $p=0,647$ ) ve atopik dermatit tedavisi alma ( $p=0,215$ ) daha sık görüldü ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
18. Doğum kilosu, ilk ocuk olma ve anne yaşı ile atopik dermatit semptomu, tanısı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ )
19. Annede atopi, astım, ebevenynde atopi ve astım ile atopik dermatit semptomu, tanısı ve tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ )
20. Kışın doğanlarda atopik dermatit semptomu, atopik dermatit ve atopik dermatit tedavisi alma ihtimali en azken sonbahara doğru giderek bu risk artmaktaydı. Bu sıralı artış atopik dermatit ( $p=0,004$ ) ve atopik dermatit tedavisi alma ( $p=0,033$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlıydı.
21. Anne sütü alma süresi ile atopik dermatit semptomu, tanı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ )
22. Ek besin başlama zamanı, inek sütü ve formül mama verilmesi ile atopik dermatit semptomu, tanı ve tedavi alma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ( $p>0,05$ )
23. Çalışmaya alınan bebeklerin kordon kanı IgE değerleri 22,5 ile 75 kU/l arasında ortalama  $34,8 \pm 11,6$  kU/l iken medyan değeri 30,0 kU/l idi. Kord kanı IgE'si yüksek bebek ( $n=3$ ) oranı %6,5 olarak saptandı, bunların anneleri nonatopikti, birinde atopik dermatit semptomu, bir diğerinde ise sadece 1 kez wheezing gelişti.

24. Atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  düzeyi ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,207 ve p=0,205)
25. Atopik anneler ile nonatopik annelerin kolostrum ve matür sütteki IL-10 düzeyi ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0,583 ve p=0,060)
26. Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen ve gelişmeyen bebeklerin kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonu ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (TGF- $\beta_1$  için p=0,480 ve p=0,109, IL-10 için p=0,451 ve p=0,204)
27. Bir yaşına kadar en az bir kez wheezing gelişen bebeklerden atopik dermatiti olan ve olmayanların kolostrum ve matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (p>0,05)
28. 9. ayda en az bir kez wheezing gelişen bebeklerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalaması, 9. ayda wheezing geçirmeyen bebeklerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonu ortalamasından daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,032)
29. Persistan wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p>0,05)
30. Rekürren wheezingli bebeklerin kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p>0,05)
31. Güncel wheezingli bebeklerin kolostrum TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$ , IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ve matür sütteki IL-10 konsantrasyonları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p>0,05)
32. Viral wheezingli bebeklerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalaması, diğer bebeklerin kolostrumundaki TGF- $\beta_1$  konsantrasyonları ortalamasından daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,023)  
Anne sütü alma süreleri yönünden düzeltildiğinde de kolostrumdaki TGF- $\beta_1$

düzeyleri viral wheezingli çocuklarda diğer çocuklara göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,021)

33. Viral wheezingli bebeklerin kolostrum IL-10 konsantrasyonları ortalaması, diğer bebeklerin kolostrum IL-10 konsantrasyonları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0,070)
34. Viral wheezingli bebeklerin matür sütteki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. (p>0,05)
35. Atopik dermatit semptomu olan, tanısı alan ve tedavisi alan bebeklerin kolostrum ve matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları ile diğer bebeklerin matür sütündeki TGF- $\beta_1$  ve IL-10 konsantrasyonları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p>0,05)

## KAYNAKLAR

1. **Asher MI, Anderson HR, Stewart AW.** Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC). *Eur Respir J*, **1998**;12:315-35.
2. **Wilson NH.** the significance of early wheezing. *Clin. Exp. Allergy*, **1994**;24:522-529.
3. **Busse WW.** Respiratory infections: Their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*, **1990**;85:671-682.
4. **Chandra RK.** Prospective studies of the effect of breast-feeding on incidence of infection and allergy, *Acta Paediatr Scand*, **1979**;68:691-4.
5. **Downham MAPS, Scott R, Simms DG, Webb JKG, Gardner PS.** Breast-feeding protects against respiratory syncytial virus infections, *Br. Med. J*, **1976**;2:274.
6. **Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan LM.** Breastfeeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ*, **1989**;299:946-9.
7. **Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD.** Protective effect of breastfeeding against infection. *BMJ*, **1990**;300:11-6.
8. **Baker D, Taylor H, Henderson J.** Inequality in infant morbidity: causes and consequences in England in the 1990s. ALSPAC Study Team. Avon longitudinal Study of Pregnancy and childhood. *J Epidemiol Child Health*, **1998**;52:451-8.
9. **Abuekteish F, Alwash R, Hassan M, Daoud AS.** Prevalence of asthma and wheeze in primary school children in northern Jordan. *Ann Trop Paediatr*, **1996**;16:227-31.
10. **Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, Merrett TG.** Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child*, **1993**;68:724-8
11. **Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EFP.** Breastfeeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review. *J Paediatr*, **1991**;118:659-66.
12. **Raisler J, Alexander C, O'Campo P.** Breastfeeding and infant illness. A dose-response relationship? *Am J Public Health*, **1999**;89:25-30.
13. **Porro E, Indinnimeo M, Antognino G, Midulla F, Criscione S.** Early wheezing and breast feeding. *J Astma*, **1993**;30:23-8.
14. **Hanson LA.** Breastfeeding provides passive and likely longlasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **1998**;81:523-37.
15. **Ellis LA, Mastro AM, Picciano MF.** Do milk-born cytokines and hormones influence neonatal immune cell function? *J Nutr*, **1997**;127:985S-8S.
16. **Bernt KM, Walker WA.** Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr*, **1999**;430:27S-41S.
17. **Garofalo RP, Goldman AS.** Expression of functional immunomodulatory and anti-inflammatory factors in human milk. *Clin Perinatol*, **1999**;26:361-78.
18. **Garofalo RP, Goldman AS.** Cytokines, chemokines, and colony-stimulating factors in human milk: the 1997 update. *Biol Neonate*, **1998**;74:134-42.
19. **Bentzen K.** Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunol Lett*, **1994**;43:111-23.
20. **Goldman AS, Chheda S, Garofalo R, Schmalstieg FC.** Cytokines in human milk: properties and potential effects upon the mammary gland and the neonate. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, **1996**;1:251-8.
21. **Saito S, Yoshida M, Ichijo M, Ishizaka S, Tsujii T.** Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human milk. *Clin Exp Immunol*, **1993**;94:220-4.

22. **Mendelson CR.** Role of transcription factors in fetal lung development and surfactant protein gene expression. *Ann Rev Physiol*, **2000**;62:875-915.
23. **Kalliomaki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E.** Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**;104:1251-7.
24. **Hawkers JS, Bryan DL, Gibson RA.** Variations in transforming growth factor-beta in human milk are not related to levels in plasma. *Cytokine*, **2002**;17:182-6.
25. **Hobbs K, Negri C, Klinnert M, Rosenwassel L.** Interleukin-10 and transforming growth factor-beta promoter polymorphisms in allergies and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **1998**;158:1958-62.
26. **Martinez F.D.** Recognizing early asthma. *Allergy*, **1999**; 54 (suppl 49):24-28.
27. **Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltayev N, Lenfant C, O'byrne P, Sheffer A.** GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*, **2007**;62(2):102-12.
28. **Modified Keresmar CM.** The respiratory system. In Behrman RE, Kleigman RM (eds): *Nelson Essentials of pediatrics*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, **1994**, p 445.
29. **Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O.** Respiratory picornaviruses and Respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases*, **2004**;10(6):1095-1101.
30. **Morgan WJ; Martinez FD.** Risk factors for developing Wheezing and asthma in childhood. *Ped Clin North Am*, **1992**;39:1185-1203.
31. **Martinez FD.** Wheezy infant and wheezy children. *Ped Clin North Am*, **1998**:25-33.
32. **Reijonen T, Korppi M, Kuikka L.** Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **1996**;150:512-7.
33. **Rooney JC, Williams HE.** The relationships between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*, **1971**;79:744-747.
34. **Robert C, Welliver MD, Martha S.** Predictive value of respiratory syncytial virus specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr*, **1986**;109:776-780.
35. **Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG.** Viruses as precipitants of asthma symptoms. *Clin and Exp Allergy*, **1992**;22:325-336.
36. **Buss WW.** the relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin and Exp Allergy*, **1989**;19:1-9.
37. **Van A, Kemp AS, Mukhi A.** Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol*, **1990**;85:790-795.
38. **Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC.** Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics*, **2006**;117:1132-8.
39. **Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD.** Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **1995**;149:758-763.
40. **Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM.** Breastfeeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ*, **1989**;299:945-949.
41. **Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE.** Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East Afr Med J*, **1999**;76:606-609.
42. **Duff A, Pomeranz E, Gelber L, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TA, Heymann PW.** Risk factors for acute wheezing in infant and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergen. *Pediatrics*, **1993**;92:535-534.
43. **Chang MY, Hogan AD, Rakes CP.** Salivary cotinine levels in children presenting with wheezing to an emergency department. *Ped Pulmonol*, **2000**;29:257-263.

44. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*, **1999**;93:25-9.
45. Tager I, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, Speizer FE. Lung function, pre- and postnatal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Res Dis*, **1993**;147:811-817.
46. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res*, **2006**;7(1):3.
47. Peat JK, Tovey E, Toelle B, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens: a major risk faktor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med*, **1996**;153:141-146.
48. Platts TA, Rakes G, Heymann PV. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, **2000**;105:503-508.
49. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopi among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**;161:1563-1566.
50. Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest*, **2004**;126(4):1147-53.
51. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2002**;109(6):525-32.
52. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ*, **1993**;306:817-820.
53. Skoner D. The wheezing infant. *Ped Clin North Am*, **1998**;35:1011-27.
54. Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, Piffer S, Lombardi E, Bonci E, Armenio L. Risk factors in the pre-, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children. *Epidemiol Prev*, **2005**;29:47-51.
55. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss S, Gold DR. Day care attendance in early life, maternal history of asthma and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**;167:1239-1243.
56. Christopher C, Copenhaver, James E. Gern, Zhanhai Li, Peter a. Shult, Louis A. Rosenthal. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*, **2004**;170:175-80.
57. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakola JJK. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symtoms. *J Allergy Clin Immunol* **2001**;107:455-460.
58. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, **1995**;332:133-8.
59. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr*, **1986**;109:776-80.
60. Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis. Epidemiology and pathogenesis. *Am J Dis Child*, **1986**;140:34-40.
61. Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJM. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med*, **1994**;179:81-9.
62. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med*, **1988**;319:1112-7.
63. Martinez F, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*, **1992**;89:21-26.

64. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis*, **1992**;146:866-70.
65. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Astma Immunol*, **2006**;97:84-91.
66. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 years old children. *Thorax*, **2004**;59:563-568.
67. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Ped Allergy Immunol*, **2002**;13:38-43.
68. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**;161:1501-7.
69. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by 13 years. *Lancet*, **1999**;354:541-5.
70. Openshaw PJM. Immunological mechanisms in respiratory syncytial virus disease. *Springer Semin immunopathol*, **1995**;17:187-201.
71. Gern JE, Lemanske RF Jr, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest*, **1999**;104:837-43.
72. Prescott SL, Macaubas C, Holt BC. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: Universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*, **1998**;160:4730-7.
73. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol*, **1997**;15:749-795.
74. Dorman SE, Uzel G, Roesler J, Bradley JS, Bastian J, Billman G, King S, Filie A, Schermerborn J, Holland SM. Viral infections in interferon -gamma receptor deficiency. *J Pediatr*, **1999**;135:640-643.
75. Tang MLK, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ. Reduced IFN- $\gamma$  secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet*, **1994**;344:983-5.
76. Matsui E, Kaneko H, Teramoto T. Reduced IFN- $\gamma$  production in response to IL-12 stimulation and/or reduced IL-12 production in atopic patients. *Clin Exp Allergy*, **2000**;30:1250-6.
77. Williams TJ, Jones CA, Miles EA, Warner JO, Warner JA. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, **2000**;105:951-9.
78. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of IL-2 and IFN- $\gamma$  production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol*, **1995**;96:652-60.
79. Hoekstra MO, Hoekstra Y, De Reus D, Rutger B, Gerritsen J, Kauffman HF. IL-4, IFN- $\gamma$  and IL-5 in peripheral blood of children with moderate asthma. *Clin Exp Allergy*, **1997**;27:1254-60.
80. Edfors-Lumby ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol*, **1971**;26:249-85.
81. Prescott SL, Holt PG. Abnormalities in cord blood mononuclear cytokine production as a predictor of later atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy*, **1998**;28:1313-6.
82. Warner JO, Jones CA, Kilburn SA, Vance GH, Warner JA. Prenatal sensitization in humans. *Ped Allergy Immunol*, **2000**;11(suppl. 13):6-8.

83. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergic stimulate during gestation. *Ped Allergy Immunol*, **1996**;7:109-16.
84. Van Duren-Schmidt K, Pichler J, Ebner C, Bartmann P, Forster E, Urbanek R, Szepefalusi Z. Prenatal contact with inhalent allergens. *Pediatr Res*, **1997**;41:128-31.
85. Jones CA, Warner JA, Warner JO. Fetal swallowing of IgE. *Lancet*, **1998**;351:1859.
86. Vance GHS, Holloway JA. Early life exposure to dietary and inhalant allergens. *Ped Allergy Immunol*, **2002**;13 (Suppl. 15):14-18.
87. Santamaria LF, Bheekha R, Van Reijssen FC, Perez Soler MT, Suter M, Bruijnzeel-Koomen CA, Mudde GC. Antigen focusing by specific monomeric immunoglobulin E bound to CD23 on Epstein-Barr virus-transformed B cells. *Human Immunol*, **1993**;37:23-30.
88. Bieber T. FcεRI-expressing antigen-presenting cells: New players in the atopic game. *Imunol Today*, **1997**;18:311-3.
89. Maurer D, Ebner C, Reininger B, Fiebiger E, Kraft D, Kinet JP, Stingl G. The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol*, **1995**;154:6285-90.
90. Jones CA, Vance GHS, Power LL, Pender SLF, Macdonald TT, Warner JO. Costimulatory molecules in the developing human gastrointestinal tract: A partway for fetal allergen priming. *J Allergy Clin Immunol*, **2002**;108(2):235-41.
91. Spencer J, Dillon SB, Isaacson PG, Macdonald TT. T cell subclasses in fetal human ileum. *Clin Exp Allergy*, **1986**;65:553-8.
92. Strobel S. Dietary manipulation and induction of tolerance. *J Pediatr*, **1992**;121:S74-S79.
93. Holloway JA, Warner JO, Vance GH, Diaper ND, Warner JA, Jones CA. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet*, **2000**;356:1900-2.
94. Jarrett EE. Immunoregulation of IgE responses: The role of the gut in perspective. *Ann Allergy*, **1984**;53:550-6.
95. Jarrett EE, Hall E. IgE suppression by maternal IgG. *Immunology*, **1983**;48:49-58.
96. Jenmalm MC, Bjorksten B. Cord blood levels of immunoglobulin G subclass antibodies to food and inhalant allergens in relation to maternal atopy and the development of atopic disease during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*, **2000**;30:34-40.
97. Kaan A, Dimich-Ward H, Manfreda J, Becker A, Watson W, Ferguson A, Chan H, Chan-Yeung M. Cord blood IgE: its determinants and prediction of development of asthma and other allergic disorders at 12 months. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **2000**;84:37-42.
98. Panush RS, Webster EM. Food allergies and other adverse reactions to foods. *MCNA*, **1985**;69:533-46.
99. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy*, **2000**;55:2-10.
100. Haus M, de Heese HV, Weinberg EG, Potter PC, Malherbe D, Hall JM. Genetic and environmental influences cord serum IgE and on atopic sensitisation in infancy. *S Afr Med J*, **1990**;77:7-13.
101. Magnusson CJM. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol*, **1986**;78:898-904.
102. Bousquet J, Menardo J-L, Viala J-L, Michel F-B. Predictive value of cord serum IgE determination in the development of early-onset atopy. *Ann Allergy*, **1983**;51:291-5.
103. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prediction of elevated cord blood IgE levels by maternal IgE levels, and the neonates gender and gestational age. *Chang Gung Med J*, **2003**;26(8):561-9.

104. Bjerke T, Hedegaard M, Henriksen TB, Neilsen BW, Schiotz PO. Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Pediatr Allergy Immunol*, 1994;5(2):88-94.
105. Hansen LG, Host A, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, Storm K, Osterballe O. Cord blood IgE. I. IgE screening in 2814 newborn children. *Allergy*, 1992;47:391-6.
106. Ownby DR, McCullough J, Johnson CC, Peterson EL. Evaluation of IgA measurements as a method for detecting maternal blood contamination of cord blood samples. *Pediatr Allergy Immunol*, 1996;7(3):125-9.
107. Orgel HA, Hamburger RN, Bazaral M, Gorris H, Groshong T, Lenoir M, Miller JR, Wallace W. Development of IgE and allergy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*, 1975;56:296-307.
108. Magnusson CGM. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy*, 1988;42:241-51.
109. Hansen LG, Host A, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, Storm K, Osterballe O. Cord blood IgE II; Prediction of atopic disease. *Allergy*, 1992;47:397-403.
110. Hansen LG, Host A, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, Storm K, Osterballe O. Cord blood IgE III; Prediction of IgE high-response and allergy. A follow-up at the age of 18 months. *Allergy*, 1992;47:404-10.
111. Hansen LG, Halken S, Host A, Moller K, Osterballe O. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. Cord blood IgE IV. *Pediatr Allergy Immunol*, 1993;4(1):34-40.
112. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn V, Forster J, Zepp F, Wahn U. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic disease. *Clin Exp Allergy*, 1998;28(6):655-9.
113. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels. *Allergy Clin Immunol*, 2003;112(5):899-904.
114. Chandra RK, Puri S, Cheema PS. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. *Clin Allergy*, 1985;15(6):517-22.
115. Vassella CC, Odelram H, Kjellman NI, Borres MP, Vanto T, Bjorksten B. High anti-IgE levels at birth are associated with a reduced allergy prevalence in infants at risk: a prospective study. *Clin Exp Allergy*, 1994;24:771-7.
116. World Health Organization. Infant and young child feeding current issues, WHO/UNICEF, Geneva, 1981 .... D21 Demirbağ B: Çocuk sağlığı ve hast, cilt1, sayfa 64 1985.
117. Cunningham AS, Jelliffe DM, Jelliffe EFP. Breast-feeding and health in the 1980. A global epidemiologic review. *J Pediatr*, 1991 118;1:34-37.
118. Uauy R, Quan R, Gil A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: Implications for infant nutrition. *J Nutr*, 1994;124:1436.
119. Cosgrove M. Perinatal and infant nutrition: Nucleotides. *Nutrition*, 1998;14:748.
120. Jensen RG (ed). Handbook of milk composition. Academic Press, 1995 San Diego.
121. Dai D, Nanthkumar NN, Newburg DS. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000;30(suppl):23.
122. Hambreas L. Priority milk versus human breast milk in infant feeding. *Pediatr Clin N Amer*, 1977;27:17.
123. Haskell MJ, Brown KH. Maternal vitamin A nutriture and the vitamin A content of human milk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1999;4:243.
124. Picciano MF. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am*, 2001;48:1-15.
125. Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Pediatr*, 1999;88:95.

126. **Villapando S, Hamosh M.** Early and late effects of breast-feeding: Does breast-feeding really matter? *Biol Neonate*, **1998**;74:177.
127. **Rennels M.** Influence of breastfeeding and oral poliovirus vaccine on the immunogenicity and efficacy of rotavirus vaccines. *J Infect Dis*, **1996**;174:107-111.
128. **Nuhoglu A.** Yenidoğan ve süt çocuklarında beslenme, Trabzon, **1989**.
129. **Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MDM.** Decreases thymus size in formula-fed infants. *Acta Paediatr*, **1996**;85:1029.
130. **Chandra RK.** Immunological aspects of human milk. *Nutr Rev*, **1978**;36:265.
131. **P CH.** *Clinical Immunology*, **1996**;326-328.
132. **Hanson LA, Ahistedz S, Carlson B.** New knowledge in human milk immunology. *Acta Paediatr Scand*, **1978**;67:577.
133. **Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM.** Immunologic factors in human milk the first year of lactation. *J Paediatr*, **1982**;100:563-567.
134. **Fishaut M, Murphy D, Neifetz M, McIntoch K, Orga PL.** Bronchomammary axis in the immune response to respiratory syncytial virus. *J Paediatr*, **1981**;99:186.
135. **Michaels RH.** Studies of antiviral factors in human milk and serum. *J Immunol*, **1965**;94:262.
136. **Goldman AS, Smith CW.** Host resistance factors in human milk. *J Paediatr*, **1973**;82:1082.
137. **Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, Limpakarnjanarat K, Facklam RR, Smith JD, Sikes RK, Broome CV.** Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: A population-based assessment of risk factors. *J Paediatr*, **1986**;108:887-896.
138. **Istre GR, Conner CS, Broome CV.** Risk factors for primary invasive *Haemophilus influenzae* disease: Increased risk from day care attendance and school-aged household members. *J Paediatr*, **1985**;190-195.
139. **Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ, Breiman RF.** Risk factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska native children younger than two years of age. *Paediatr Infect Dis J*, **1995**;14:123-128.
140. **Stoliar OA, Pelley RP, Kaniecki-Green E, Klaus MH, Carpenter CCJ.** Secretory IgA against enterotoxins in breast milk. *Lancet*, **1976**;1:1258.
141. **Hamosh M.** Protective functions of proteins and lipids in human milk. *Biol Neonate*, **1999**;74:163.
142. **Bullen JJ, Rojers HJ, Leigh L.** Iron binding protein in milk and resistance to *Escherichia coli* in infants. *Br Med J*, **1972**;69.
143. **Miller RE.** Killing and lysis of gram-negative bacteria through the synergistic effect of hydrogen peroxide, ascorbic acid and lysozyme. *J Bacteriol*, **1969**;98:949.
144. **Kirkpatrick CH, Gren I, Rich RR, Schade AL.** Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron-saturated lactoferrin: relation to host defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *J Infect Dis*, **1970**;124:539.
145. **Tat'yana GK, Svetlana EB, Dmitry VS.** Multiple enzymic activities of human milk lactoferrin. *Eur J Biochem*, **2003**;270:3353-61.
146. **Miyazawa K, Mantel C, Lu L.** Lactoferrin lipopolysaccharide interactions: Effect of lactoferrin binding to monocyte-macrophage differentiated HL-60 cells. *J Immunol*, **1991**;146:723.
147. **Bullen CL, Willis AT.** Resistance of the breast-fed infant to gastroenteritis. *Br Med J*, **1971**;3:338.
148. **Welsh JK, Mat JT.** Anti-infective properties of breast milk. *J Paediatr*, **1979**;94:1-9.
149. **Goldman S, Chheda S, Garofalo R.** Evolution of immunologic function of the mammary gland and the postnatal development of immunity. *Paediatr Res*, **1998**;43:155-62.

150. Van Berkel PHC, Geerts MEJ, Van Veen HA. Glycosylated and unglycosylated human lactoferrins can both bind iron and have identical affinities toward human lysozyme and bacterial lipopolysaccharides but differ in their susceptibility towards tryptic proteolysis. *Biochem J*, **1995**;312:107.
151. Hanson LA, Mattsby-Baltzer I, Engbert I. Antiinflammatory capacities of human milk: Lactoferrin and secretory IgA inhibit endotoxin-induced cytokine release. In: Mestecky JC, ed. *Advances in Mucosal Immunity*, New York: Plenum Press, **1995**;669.
152. Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis* **1993**;12:664-671.
153. Gothefors L, Marklund S. Lactoperoxidase activity in human milk and in saliva of the newborn infant. *Infect Immunol*, **1975**;11:1210.
154. Bjork L, Rosen CG, Marshall V, Reiter B. Antibacterial activity of the lactoperoxidase system in milk against pseudomonas and other gram-negative bacteria. *Appl Microbiol*, **1975**;30:199.
155. Emödi, Just M. Interferon production by Lymphocytes in human milk. *Scand J Immunol*, **1974**;3:157.
156. Goldman AS. Human milk, Leukocytes and immunity. *J Pediatr*, **1977**;90:167.
157. Lawton JWM, Shortridge KF. Protective factors in human breast milk and colostrum. *Lancet*, **1977**;1:253.
158. Filteau SM. Role of breast-feeding in managing malnutrition and infectious disease. *Proc Nutr Soc*, **2000**;59:565-72.
159. Xanthou M. Immune protection of human milk. *Biol Neonate*, **1998**;74:121.
160. Gyorgy P, Dhanamitta S: Steers Science: Bifidus factor in human milk. *Science*, **1962**;137:338.
161. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Editor: The uniqueness of human milk. *Am J Clin Nutr*, **1971**;24:968.
162. Xanthou M, Bines J, Walker WA. Human milk and intestinal host defense in newborns: an update. *Adv Pediatr*, **1995**;42:171-208.
163. Giovanni VC, Orazio G, Pierluigi G. Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. *Lancet*, **1990**;335:569-1.
164. Kelleher SL, Lonnerdal B. Immunological activities associated with milk. *Adv Nutr Res*, **2001**;10:39-65.
165. Hamosh M, Peterson JA, Henderson TR. Protective function of human milk: The milk fat globule. *Semin Perinatol*, **1999**;23:242.
166. Hancock JT, Salisbury V, Cristina M. Antimicrobial properties of milk: Dependence on presence of xanthine oxidase and nitrite. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2002**;46:3308-10.
167. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, Jakowlew S, Alvarez-Mon M, Derynck R, Sporn MB, Fauci AS. Production of transforming growth factor beta by T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *N Engl J Med* **1986**;313(5):1037-1050.
168. Moses HL, Coffey JR RJ, Leof EB, Lyons RM, Keski-Oja J. Transforming growth factor beta regulation of cell proliferation. *J Cell Physiol*, **1987**;5:1-7.
169. Turato G, Di Stefano A, Maetrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, Fabbri LM, Sassetta M. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, **1995**;152:1262-7.
170. Oddy W, Halonen M, Martinez F, Lohman I, Stern D, Kurzius-Spencer M, Guerra S, Wright AL. TGF- $\beta$  in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol*, **2003**;112:723-8.

171. Ohtsuka Y, Sanderson IR. An important cytokine in the mucosal immune response. *Curr Opin Gastroenterol*, **2000**;16:541-45.
172. Bottcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, Bjorksten B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res*, **2000**;47:157-62.
173. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine*, **2003**;21:3382-88.
174. Strober W, Kelsall B, Marth T. Oral tolerance. *J Clin Immunol*, **1998**;18:1-30.
175. Peckuet S, Pfeifer A, Gauldine S, Fritsche R. IgE suppression and cytokine modulation in mice orally tolerized to betalactoglobulin. *Immunology*, **1999**;96:278-85.
176. Buts JP. Bioactive factors in milk. *Arch Pediatr*, **1998**;5:298-306.
177. Goldman AS. Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective. *J Nutr*, **2000**;130:426S—31S.
178. McCartney-Francis NL, Frazier-Jessen M, Wahl SM. TGF- $\beta$ : a balancing act. *Int Rev Immunol*, **1998**;16:553-80.
179. Kanzaki T, Olofsson A, Moren A, Wernstedt C, Hellman U, Miyazono K, Claesson-Welsh L, Heldin CH. TGF- $\beta_1$  binding protein: a component of the large latent complex of TGF- $\beta_1$  with multiple repeat sequences. *Cell*, **1990**;61:1051-61.
180. Lyons RM, Keski-Oja J, Moses HL. Proteolytic activation of latent TGF- $\beta$  from fibroblast-conditioned medium. *J Cell Biol*, **1988**;106:1659-65.
181. Nguyen DA, Neville MC. Tight junction regulation in mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, **1998**;3:233-46.
182. Hawkers JS, Bryan DN, Gibson RA. Variations in Transforming growth factor-beta in human milk are not related to levels in plasma. *Cytokine*, **2002**;17(4):182-6.
183. Danielpour D, Dart LL, Flanders KC, Roberts AB, Sporn MB. Immunodetection and quantitation of the two forms of Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta_1$  and TGF- $\beta_2$ ) secreted by cells in culture. *J Cell Physiol*, **1989**;138:79-86.
184. Srivastava MD, Srivastava A, Brouhard B, Saneto R, Groh-Wargo S, Kubit J. Cytokines in human milk. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, **1996**;93:263-87.
185. Hawkers JS, Bryan D-L, James MJ, Gibson RA. Cytokines and prostaglandin E<sub>2</sub> in human milk during the first three months postpartum. *Pediatr Res*, **1999**;46:194-9.
186. Penttilä IA, van Spriel AB, Zhang MF, Xian CJ, Steeb CB, Cummins AG, Zola H, Read LC. Transforming growth factor-beta levels in maternal milk and expression in postnatal rat duodenum and ileum. *Pediatr Res*, **1998**;44:524-31.
187. Wahl SM. Transforming growth factor-beta: the good, the bad, and the ugly. *J Exp Med*, **1994**;180:1587-90.
188. Kulkarni AB, Karlsson S. Transforming growth factor-beta 1 knockout mice: A mutation in one cytokine gene causes a dramatic inflammatory disease. *Am J Pathol*, **1993**;143:3-9.
189. Letterio JJ, Geiser AG, Kulkarni AB, Roche NS, Sporn MB, Roberts AB. Maternal rescue of Transforming growth factor-beta 1 null mice. *Science*, **1994**;264:1936-38.
190. Haczek G, Savilahti E. Increase in density of jejunal IgA2 cells during infancy without change in IgA1 cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **1996**;22:307-11.
191. van Vlaselaer P, Punnonen J, De Vries JE. Transforming growth factor-beta directs IgA switching in human B cells. *J Immunol*, **1992**;148:2062-67.
192. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *J Immunol*, **1995**;155:1647-51.

193. Petitprez K, Khalife J, Cetre C, Fontaine J, Lafitte S, Capron A, Grzych JM. Cytokine mRNA expression in lymphoid organs associated with the expression of IgA response in the rat. *Scand J Immunol*, **1999**;49:14-20.
194. Planchon SM, Martins CA, Guerrant RL, Roche JK. Regulation of intestinal epithelial barrier function by TGF-beta 1. Evidence for its role in abrogating the effect of a T cell cytokine. *J Immunol*, **1994**;153:5730-39.
195. Strober W, Kessall B, Fuss I, Marth T, Ludviksson B, Ehrhardt R, Neurath M. Reciprocal IFN-gamma and TGF-beta responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunol Today*, **1997**;18:61-4.
196. Chinoy MR, Zgleszewski SE, Cilley RE, Blewett CJ, Krummel TM, Reisher SR, Feinstein SI. Influence of epidermal growth factor and Transforming growth factor-beta-1 on patterns of fetal mouse lung branching morphogenesis in organ culture. *Pediatr Pulmonol*, **1998**;25:244-56.
197. Zhao Y, Young SL, McIntosh JC, Steele MP, Silbajoris R. Ontogeny and localization of TGF-beta-1 on patterns of fetal mouse lung branching morphogenesis in organ culture. *Pediatr Pulmonol*, **1998**;25:244-56.
198. Letterio JJ. Murine models define the role of TGF-beta as a master regulator of immune cell function. *Cytokine and Growth Factor Rev*, **2000**;11:81-7.
199. Wu YC, Brinkmann V, Cox D, Heusser C, Delespess G. Modulation of human IgE synthesis by Transforming growth factor-beta. *Clin Immunol Immunopathol*, **1992**;62:277-84.
200. Aubert JD, Dalal BI, Bai TR, Roberts CR, Hayashi S, Hogg JC. Transforming growth factor-beta-1 gene expression in human airways. *Thorax*, **1994**;49:225-32.
201. Ho AS, Moore KW. Interleukin-10 and its receptor. *Ther Immunol*, **1994**;1:173-85.
202. Ishizuka T, Okayama Y, Kobayashi H, Mori M. Interleukin-10 is localized to and released by human lung mast cells. *Clin Exp Allergy*, **1999**;29:1424-32.
203. Staples KJ, Bergmann M, Barnes PJ, Newton R. Stimulus-specific inhibition of IL-5 by cAMP-elevating agents and IL-10 reveals differential mechanisms of action. *Biochem Biophys Res Commun*, **2000**;273:811-5.
204. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, **1992**;182:1155-9.
205. Niiro H, Otsuka T, Tanabe T, Hara S, Kuga S, Nemoto Y, Tanaka Y, Nakashima H, Kitajima S, Abe M. Inhibition by Interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. *Blood*, **1995**;85:3736-45.
206. de Waal Malefyt R, Hanen J, Spits H, et al. Interleukin-10 and viral Interleukin-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med*, **1991**;174:915-24.
207. Chung KF, Patel HJ, Fadlon EJ, Rousell J, Haddad EB, Jose PJ, Mitchell J, Belvisi M. Induction of eotaxin expression and release from human airway smooth muscle cells by IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ : effects of IL-10 and corticosteroids. *Br J Pharmacol*, **1999**;127:1145-50.
208. Takanashi S, Nonaka R, Xing Z, O'Byrne P, Dolovich J, Jordana M. Interleukin-10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J Exp Med*, **1994**;180:711-5.
209. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Guillosson JJ, Kantelip JP, Arock M. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by Interleukin-10. *Clin Exp Allergy*, **2001**;31:694-705.
210. Zuany-Amorim C, Haile S, Leduc D, Dumarey C, Huerre M, Vargaftig BB, Pretolani M. Interleukin-10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice. *J Clin Invest*, **1995**;95:2644-51.

211. Tournoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Endogenous Interleukin-10 suppresses allergen-induced airway inflammation and nonspecific airway responsiveness. *Clin Exp Allergy*, **2000**;30:775-83.
212. Barnes PJ, Lim S. Inhibitory cytokines in asthma. *Mol Med Today*, **1998**;4:452-8.
213. Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol*, **1998**;101:293-7.
214. Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **1996**;97:1288-96.
215. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, Yamamoto K, Fujimoto K, Satoh K, Okamura K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J*, **1999**;14:309-14.
216. Gentile DA, Patel A, Ollila C, Fireman P, Zeevi A, Doyle WJ, Skoner DP. Diminished IL-10 production in subjects with allergy after infection with influenza A virus. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**;103:1045-8.
217. Colavita AM, Hastie AT, Musani AI, Pascual RM, Reinach AJ, Lustine HT, Galati SA, Zangrilli JG, Fish JE, Peters SP. Kinetics of IL-10 production after segmental antigen challenge of atopic asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, **2000**;106:880-6.
218. Lim S, John M, Seybold J, Taylor D, Witt C, Barnes PJ, Chung KF. Increased Interleukin-10 and macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  release from blood monocytes *ex vivo* during late-phase response to allergen in asthma. *Allergy*, **2000**;55:489-95.
219. Grunig G, Corry DB, Leach MW, Seymour BWP, Kurup WP, Rennick DM. Interleukin-10 is a natural suppressor of cytokine production and inflammation in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Exp Med*, **1997**;185:1089-99.
220. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH, Kastelein R, Moore KW, Banchereau J. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1992**;89:1890-93.
221. Biere F, Servet-Delprat C, Bridon J-M, Saint-Remy J-M, Banchereau J. Human Interleukin-10 induces naive surface immunoglobulin D+ (sIgD+) B cells to secrete IgG1 and IgG3. *J Exp Med*, **1994**;179:757-62.
222. Ohmori H, Kanda T, Takai T, Hikida M. Induction of antigen-specific IgE response in murine lymphocytes by IL-10. *Immunol Lett*, **1995**;47:127-32.
223. Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ. Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol*, **1995**;154:1956-63.
224. Garofalo R, Chheda S, Mei F, Palkowetz KH, Rudloff HE, Schmalstieg FC, Rassin DK, Goldman AS. Interleukin-10 in human milk. *Pediatr Res*, **1995**;37:444-9.
225. Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC. TGF- $\beta$  in blood: a complex problem. *Cytokine Growth Factor Rev*, **2000**;11:133-45.
226. Duse M, Donato F, Porteri V, Pirali F, Spinoni V, Tosoni C, Vettore M, Lombardi C. High prevalence of atopy, but not of asthma, among children in an industrialized area in North Italy: The role of familial and environmental factors – a population- based study. *Pediatr Allergy Immunol*, **2007**;mar 7 (epub ahead of print)
227. Alyasin S, Amin R, Neamati S. Evaluation of asthmatic patients referred to jahrom hospital and clinic. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, **2004**;3(3):145-8.
228. Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol*, **2006**;117:184-9.

229. Berz JB, Carter AS, Wagmiller RL, Horwitz SM, Murdock KK, Briggs-Gowan M. Prevalence and correlates of early onset asthma and wheezing in a healthy birth cohort of 2 to 3 years olds. *Pediatr Psychol*, **2007**;32:154-66.
230. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates. *N Engl J Med*, **1995**;332:133-8.
231. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*, **2002**;20(5):1277-83.
232. Sznajder M, Stheneur C, Albonico V, Dib S, Cau D, Chevallier B. Respiratory development of 5- to 6- year-old children experiencing a first bronchiolitis episode before age one. *Allerg Immunol*, **2005**;37(10):392-6.
233. Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Toren K, Norrman E, Gislason T, Janson C, Omenaas E. Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring. *Respir Med*, **2007** Mar 9; [Epub ahead of print]
234. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*, **1992**;136:1258-1268.
235. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*, **2006**;91(4):334-9.
236. Gazala E, Ron-Feldman V, Alterman M, Kama S, Novack L. The association between birth season and future development of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*, **2006**;41(12):1125-8.
237. Yilmaz G, Uzel N, Işık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S. Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul, Turkey. *Ped Infect Dis J*, **1999**;18(2):173.
238. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*, **2001**;56:192-197.
239. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, **2006**;97(1):10-20 (Comment in: *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Oct;97(4):559-60; author reply 561-2.)
240. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, **2000**;55(3):240-5.
241. Foucard T. Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy. *Pediatrics*, **1985**;75(1 Pt 2):177-81.
242. Strobel S. Dietary manipulation and induction of tolerance. *J Pediatr*, **1992**;121(5 Pt 2):S74-9.
243. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Black PN, Wild CJ, Mitchell EA. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol*, **2005**;152(4):742-9.
244. Hikino S, Nakayama H, Yamamoto J, Kinukawa N, Sakamoto M, Hara T. Food allergy and atopic dermatitis in low birthweight infants during early childhood. *Acta Paediatr*, **2001**;90(8):850-5.
245. Girolomoni G, Abeni D, Masini C, Sera F, Ayala F, Belloni-Fortina A, Bonifazi E, Fabbri P, Gelmetti C, Monfrecola G, Peserico A, Seidenari S, Giannetti A. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren. *Allergy*, **2003**;58(5):420-5
246. Kusunoki T, Asai K, Harazaki M, Korematsu S, Hosoi S. Month of birth and prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren: dry skin in early infancy as a possible etiologic factor. *J Allergy Clin Immunol.*, **1999**;103(6):1148-52.

247. **Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T.** Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, **2000**;55(3):240-5.
248. **Prokesova L, Lodinova-Zadnikova R, Zizka J, Kocourkova I, Novotna O, Petraskova P, Sterzl I.** Cytokine levels in healthy and allergic mothers and their children during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*, **2006**;17:175-183.
249. **Rudloff S, Niehues T, Rutsch M, Kunz C, Schroten H.** Inflammation markers and cytokines in breast milk of atopic and nonatopic women. *Allergy*, **1999**;54:206-11.
250. **Saarinen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E.** Transforming growth factor-beta 1 in mothers colostrum and immune responses to cows milk protein in infants with cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**;104:1093-8.
251. **Rigotti E, Piacentini GL, Ress M, Pigozzi R, Boner AL, Peroni DG.** Transforming growth factor-beta 1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clin Exp Allergy*, **2006**;36:614-18.
252. **Snijders BEP, Damoiseaux JGMC, Penders J, Kummeling I, Stelma FF, van Ree R, van den Brandt PA, Thijs C.** Cytokines and soluble CD14 in breast milk in relation with atopic manifestations in mother and infant (KOALA Study). *Clinical and experimental Allergy*, **2006**;36:1609-1615.

### Bilgilendirme ve rıza formu

#### Anne sütü sitokin düzeyleri ve hayatın ilk yılında wheezing gelişmesi ile ilişkisi çalışması:

Sayın Veli :

Bu çalışma yeni doğan bebeklerin bir yıl süreyle her sağlam çocuk polikliniğine gelişinde alerji kliniği tarafından da görülmesi ve hışıltı hırıltı geçirip geçirmediğinin izlenmesi esasına dayanır.

Üniversitemizde doğan ve Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Sağlam çocuk polikliniğinde takip –aşı programına giren tüm hastalar bu çalışmaya katılabileceklerdir. Lütfen açıklamayı okuyun. Danışmak istediğiniz bir hekim veya kişiye danışınız. Katılmayı kabul edip sonradan vazgeçe de bilirsiniz. Çalışmaya katılmamanız hastanemizde bebeğinizin daha sonraki takiplerini hiç etkilemeyecektir. Katılıp katılmamakta özgürsünüz.

Alerjik hastalıklar ve astım tüm dünya da artmakta ve başlangıç yaşı küçülmektedir. Bunun nedenleri araştırılırken çevresel faktörler suçlanmakta ve özellikle beslenme üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada anne sütü içeriği ve beslenme şeklinin bebekte hırıltı-hışıltı gibi astım belirtilerinin ilişkisi incelenecektir.

Çukurova Üniversitesi Kadın Doğum Anabilimdalında doğan bebeğinizin doğum odasında ayrılan plasentasından kan örneği ve yattığı zamanda anne sütünden 5 cc süt örneği alınacaktır. 7. gün Kadın Doğum kontrolüne gelince anneden bir süt örneği daha alınacaktır. Daha sonra aşılama ve kontrol için geldiğiniz dönemlerde, birer anket doldurulacak ve bebeğinizin her hastalandığında bizi aramanız istenecektir. İletişim ve acil durum için **Arş Gör. Dr. Nursel Muratoğlu telefon.....533 7218458** ile iletişime kuracaksınız. Sağlam çocuk ve aşı randevuları 3386060-3133 den Hemşire Suzan Akıncı alınacaktır.

Yukarıdaki araştırmadan önce gereken bilgileri aldım, okudum. Bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Söz konusu araştırmaya kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bebeğin:

Adı soyadı:

Tarih

Adres:

Telefon:

Veli veya vasiinin:

Adı soyadı:

Tarih

Adres:

İmzası:

Telefon:

.....Açıklamaları yapan Doktorun:

Adı soyadı:

Tarih

Adres:

İmzası:

Telefon:

Rıza alma işlemine tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı soyadı:

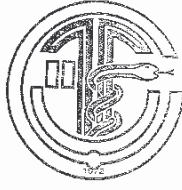
Tarih

Adres:

İmzası:

Telefon:

### Ek-1: Aydınlatılmış onam formu



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURULU



T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU

| Toplantı Sayısı |  | Tarih      |
|-----------------|--|------------|
| 11              |  | 21.12.2004 |

KARAR No 1- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Prof. Dr Derya Ufuk Alintaş yönetiminde Araş. Gör. Dr Nursel Muratoğlu tarafından, Prof. Dr Nurdan Evliyaoğlu'nun, Prof. Dr Fatma Tuncay Özgünen'in, Doçent Dr Mustafa Yılmaz'ın katkılarıyla, tıpta uzmanlık tez çalışması olarak yürütülmesi "Anne sütü sitokin düzeyleri ve hayatın ilk yılında wheezing gelişmesi ile ilişkisi" başlıklı proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi, toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi. Projede yardımcı araştırmacı olarak yer alan Prof. Dr Fatma Tuncay Özgünen oylamaya katılmadı.

Prof. Dr İhter Uzel  
Etik Kurulu Başkanı

*Oylamaya Katılmadı*

Prof. Dr Fatma Tuncay Özgünen  
Etik Kurulu Üyesi

*Toplantıya Katılmadı*

Prof. Dr Ayhan Usal  
Etik Kurulu Üyesi

Prof. Dr Bilgin Yüksel  
Etik Kurulu Üyesi

Prof. Dr Behnan Alper  
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr Recep Tuncer  
Etik Kurulu Üyesi

Doç. Dr Davut Alptekin  
Etik Kurulu Üyesi

*Toplantıya Katılmadı*

Yar. Doç. Dr Ersin Akpınar  
Etik Kurulu Üyesi

Ar.Gör. Dr Yurdaer Dönmez  
Etik Kurulu Üyesi

*Toplantıya Katılmadı*

Başhemşire Nuriye Kabukçu  
Etik Kurulu Üyesi

*Toplantıya Katılmadı*

Öğrenci Temsilcisi Boray Altunay  
Etik Kurulu Üyesi

**Ek-2: Etik kurul onay belgesi**

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı** : Nursel Muratoğlu

**Doğum Tarih ve Yeri** : 28. 02. 1978 Antakya

**Medeni Durumu** : Bekar

**Adres** : Türkmenbaşı Cad. Nehir Apt. No:33 D:6  
Antakya / HATAY

**Telefon** : Cep 0 533 721 84 58  
Ev 0 326 221 29 44

**Fax** :

**E.mail** : nurselmuratoglu@yahoo.com  
papatya435@hotmail.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

**Varsa Mezuniyet Derecesi** :

**Görev Yerleri** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Dernek Üyelikleri** : Türk Pediatri Kurumu

**Alınan Burslar** :

**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce

**Diğer Hususlar** :