



Perinatal ve Süt Çocukluğu Döneminde Alerjik Hastalıklara Eğilim Yarattığı Düşünülen Olası Risk Faktörleri

Possible Risk Factors Associated with Allergic Diseases Among Perinatal and Infancy Period

Selma Aktaş¹ , Aysu Say² 

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Aktaş S, Say A. Possible Risk Factors Associated with Allergic Diseases Among Perinatal and Infancy Period. JAREM 2019; 9(2): 91-6.

ÖZ

Amaç: Perinatal ve erken çocukluk döneminde alerjik hastalık gelişimine zemin hazırladığı düşünülen risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışma 2009-2010 tarihleri arasında Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne gelen 1-16 yaş arası alerjik hastalık tanısı alan çocuklarda (n=188) yapıldı. Kontrol grubu çalışan sağlık personelinin sağlıklı çocuklarından ve polikliniğe gelen 1-16 yaş arasındaki sağlıklı çocuklardan (n=72) oluşturuldu. Çalışmada astım, alerjik rinit, atopik dermatit/ekzema ve ürtiker-anjioödemle ilgili ilişkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin sorgulandığı bir anket formu kullanıldı.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubunda erkek çocukların sayısı sırasıyla 106 (%56,4) ve 37 (%48,6) idi. Vaka ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 7,73 ± 3,31 ve 7,06±2,86 yıl idi. Atopik dermatit, astım/reaktif hava yolu hastalığı ve alerjik rinit hastalarında ortalama semptom yaşı sırasıyla 1,77±1,30 yıl, 3,62±2,80 yıl ve 4,51±2,63 yıl idi. Vaka ve kontrol grubu ankette sorgulanan risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında annede alerji öyküsü (doktor tanılı astım/alerjik rinit/ekzema varlığı) (p<0,01), annede sigara kullanımı (p=0,002), prenatal (p=0,000) ve postnatal (p=0,000) sigara maruziyeti, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme (p=0,01) ve 4. aydan önce formül süt başlama (p=0,038) vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda maternal alerji öyküsü ve sigara kullanımının, prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin, 4 aydan daha kısa süre anne sütü ile beslenmenin ve hayatın 4. ayından önce formül süt başlanmasının alerjik hastalık riskini artırdığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Alerji, perinatal dönem, süt çocuğu, risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate perinatal and early-childhood risk factors which facilitate development of allergic diseases.

Methods: This study was held between the years 2009-2010 among allergic children (n=188) aged 1-16 years, followed in the Allergy Immunology outpatient clinic. The control group was composed of healthy children of healthcare personnel and healthy children followed in the outpatient clinic (n=72). A survey which examined the risk factors associated with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and urticaria-angioedema was used.

Results:The number of male children in the case and control group was 106 (56.4%) and 37 (48.6%), respectively. The mean age of case and control group was 7.73±3.31 and 7.06±2.86 years, respectively. The mean age of patients diagnosed atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis was 1.77±1.30; 3.62±2.80 and 4.51±2.63 years, respectively. When comparing the case and control group according to risk factors; maternal allergy history (p<0.01), maternal tobacco smoking (p=0.002), prenatal and postnatal tobacco exposure (p=0.000), breastfeeding less than 4 months (p=0.01) and feeding with formula before 4th month of life (p=0.038) was significantly higher among allergic group.

Conclusion: Maternal allergy history and tobacco smoking, prenatal and postnatal tobacco exposure, breastfeeding less than 4 months and feeding with formula before 4th month of life were associated risk factors for developing allergic diseases.

Keywords: Allergy, perinatal period, infant, risk factors

GİRİŞ

Atopi, sık rastlanan çevresel antijenlerle karşılaşma sonucunda alerjik yanıt gelişimine eğilim olmasıdır. Atopik kişiler astım, alerjik rinit, atopik dermatit/ekzema gibi alerjik hastalık geliştirme eğilimindedir. Aile öyküsü bulunan çocuklarda atopi gelişme riski %25 iken, her 2 ebeveyn etkilenmişse risk %50 üzerindedir (1, 2). Ancak atopi tek başına alerjik hastalıkların patogenezini açıklamaya yetmez. Alerjik hastalıklar poligeniktir ve bu genlerin çev-

resel faktörlerle etkileşimi neticesinde ortaya çıkar. Bu nedenle atopik kişilerin içinde bulunduğu çevresel etkenleri düzenlemek, diğer bir deyişle atopik bireylerin kendilerinde tespit edilen alerjenlere (polen, ev tozu, küf gibi) maruziyetini azaltmak alerjik hastalık görülme sıklığını ve/veya tekrarlayan atakları azaltabilir ya da engelleyebilir (3, 4).

Alerjik hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde değişen yaşam tarzı ve koşullarına paralel olarak artmaktadır. Çevresel fak-

ORCID IDs of the authors: S.A. 0000-0001-7858-7292; A.S. 0000-0001-7858-7292.

törlerle astım ve alerjinin artan prevalansı arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülen görüşlerden biri olan hijyen hipotezi ile değişen yaşam tarzı, mikroplarla karşılaşmadaki değişiklikler, barsak florasında oluşan farklılıkların astım ve diğer alerjik hastalıklardaki artışta önemli olduğu vurgulanmaktadır (5, 6).

Alerjik hastalıkların artışı açıklamak için öne sürülen diğer risk faktörleri arasında prematürite, yenidoğan döneminde sepsis öyküsü, diyet, çevre kirliliği, vücut kitle indeksinde artış, ailenin büyüklüğü, kreşe giden kardeş varlığı, sigara maruziyeti, erken çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar gibi birçok faktör sayılmaktadır (7-10).

Alerjinin gelişiminde rol oynayan çevresel risk faktörlerini belirlemek ve azaltmak alerjik hastalık sıklığını azaltacağından bu çalışmada prenatal, neonatal ve erken süt çocukluğu döneminde alerjik hastalıklar için risk oluşturduğu düşünülen faktörleri sorguladık.

YÖNTEMLER

Bu çalışma 2009-2010 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Vaka grubu Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne gelen 1-16 yaş arası çocuklardan (n=188) oluşturuldu. Çalışma grubuna dahil edilen çocuklarda alerjik hastalık (atopik dermatid, alerjik rinit, astım, ürtiker) tanısı aynı alerji immunoloji uzmanı tarafından hastalık ile uyumlu klinik semptomlar varlığında pozitif deri prik testi (DPT) ya da serum spesifik IgE düzeyi ile konuldu. DPT için Stallergenes S.A- France firmasının aktivite konsantrasyonundaki alerjen çözeltileri kullanıldı. Test sağ ya da sol ön kol iç yüzüne uygulandı. Testte pozitif kontrol olarak histamin hidroklorid ve negatif kontrol olarak gliserin salin kullanıldı. DPT uygulandıktan 20 dakika sonra uzman hekim tarafından değerlendirildi. Endurasyon çapı negatif ve pozitif kontrollerle karşılaştırıldı. Negatif kontrole göre 3 mm veya daha fazla endurasyon pozitif kabul edildi. Spesifik IgE; FEIA (Fluoroenzyme immuno assay) yöntemi ile Pharmacia (Phadia AB, Uppsala, Sweden) Firmasının tam otomatik UNICAP 100 adlı cihazı ile İmmünoCAP kitleri kullanılarak çalışıldı ve cut-off değeri <0,35 kUa/L olarak kabul edildi. Alerjik semptomları olmasına rağmen DPT ve/veya serum spesifik IgE düzeyi ile alerjen gösterilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu çalışan sağlık personelinin tamamen sağlıklı ve alerji öyküsü olmayan çocukları ile sağlam çocuk polikliniğinden takipli 1-16 yaş aralığındaki hiç alerji öyküsü olmayan çocuklardan (n=72) oluşturuldu. Çalışmada astım, alerjik rinit, atopik dermatid, ekzema ve ürtiker-anjioödemle ilişkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin [cinsiyet, yaş, doğum şekli, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı (SGA, AGA, LGA), prematür doğum öyküsü, akrabalık, ailede alerjik hastalık varlığı, anne sigara kullanımı, prenatal (doğuma kadar olan intrauterin dönem) / postnatal (doğum sonrası dönem) sigara maruziyeti, yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü ve hangi tanı ile yattığı, yenidoğan döneminde oksijen ihtiyacı, yenidoğan döneminde sarılık öyküsü, anne sütü ile beslenme süresi- 4 aydan kısa veya 4 aydan uzun, formül süt ile beslenme öyküsü ve zamanı (yaşamın 4. ayından önce veya sonra), inek sütü ile karşılaşma zamanı (yaşamın ilk 1 yılında/ilk 1 yılından sonra), alerjik semptomların başlangıç yaşı] sorgulandığı bir anket formu kullanıldı. Prenatal sigara maruziyeti, anneye gebeliği süresince sigara kullanıp kullanmadığı, kullandı ise günde kaç adet kullandığı, ne kadar süre ile kullandığı sorularak sorgulandı. Postnatal sigara maruziyeti

anne, baba ve/veya bebeğin bakımını üstlenen kişinin sigara kullanıp kullanmadığı sorularak sorgulandı. Hastalar doğum ağırlığına göre SGA (Ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persantil altında olan bebekler), AGA (Ağırlığı gebelik yaşına göre 10-90. persantil arasında olan bebekler) ve LGA (Ağırlığı gebelik yaşına göre 90. persantil üzerinde olan bebekler) olarak değerlendirildi. Prematüre doğum, doğumun 37 gebelik haftasından önce sonlanması olarak tanımlandı.

Çalışma için etik onay hastanemiz etik kurulundan (11/05/2009 tarihli ve 45 No'lu Etik Kurul Onayı) alınmıştır. Anket çalışma ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynleri ile yüz yüze doldurulmuş ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS paket programı 11,5 versiyonu kullanıldı. Veriler değerlendirilirken Student t test, Mann-Whitney U, Ki-kare ve Fischer Exact test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyi kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 188 çocuk vaka grubunda, 72 çocuk kontrol grubundaydı. Vaka grubundaki hastaların tanı dağılımı Tablo 1 de özetlendi. Vaka grubunda ve kontrol grubunda erkek çocukların sayısı sırasıyla 106 (%56,4) ve 37 (%48,6) idi. Vaka grubunun yaş ortalaması 7,73±3,31; kontrol grubunun yaş ortalaması 7,06±2,86 yıl idi. Vaka ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vaka ve kontrol grubu arasında doğum şekli, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı, prematüre doğum hikayesi, baba ve kardeşlerde alerjik hastalık öyküsü, yenidoğan döneminde sarılık öyküsü, doğum şekli, ve inek sütü ile 1. yaştan önce ya da sonra karşılaşmak arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Vaka ve kontrol grubu ankette sorgulanan risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında annede alerjik hastalık öyküsü (p<0,01), annede sigara kullanımı (p=0,002), prenatal (p=0,000) ve postnatal (p=0,000) sigara maruziyeti, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme (p=0,01) ve yaşamın 4. ayından önce formül sütün diyetten girmesi (p=0,038) vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 1. Vaka grubunun tanılarına göre dağılımı

	n (%)
Sadece astım	111 (59)
Sadece AR	37 (19,7)
Sadece AD	6 (3,2)
Sadece ürtiker-anjioödem	5 (2,7)
Astım ve AR	17 (9)
Astım ve AD	4 (2,1)
Astım ve ürtiker-anjioödem	4 (2,1)
AR ve AD	2 (1,1)
AR ve alerjik konjunktivit	1 (0,5)
AD ve ürtiker-anjioödem	1 (0,5)

AR: alerjik rinit; AD: Atopik atopik

Tablo 2. Vaka ve kontrol grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	106 (56,4)	37 (51,4)	0,47
Kız	82 (43,6)	35 (48,6)	
Akrabalık			
Var	33 (17,6)	14 (19,4)	0,72
Yok	155 (82,4)	58 (80,6)	
Doğum şekli			
NSVD	108 (57,4)	38 (52,8)	0,50
C/S	80 (42,6)	34 (47,2)	
Doğum ağırlığı			
SGA	21 (11,2)	5 (6,9)	0,30
AGA	153 (81,4)	58 (80,6)	
LGA	14 (7,4)	9 (12,5)	
Prematürite			
Var	14 (7,4)	2 (2,8)	0,25
Yok	174 (92,6)	70 (97,2)	
Annede alerji öyküsü			
Var	45 (23,9)	7 (9,7)	0,01
Yok	143 (76,1)	65 (90,3)	
Babada alerji öyküsü			
Var	14 (7,4)	2 (2,8)	0,25
Yok	174 (92,6)	70 (97,2)	
Kardeşlerde alerji öyküsü			
Var	23 (12,5)	4 (5,6)	0,10
Yok	161 (87,5)	68 (94,4)	
Annede sigara kullanımı			
Var	60 (68,1)	63 (87,5)	0,002
Yok	128 (31,9)	9 (12,5)	
Prenatal sigara maruziyeti			
Var	65 (34,6)	8 (11,1)	0,000
Yok	123 (65,4)	64 (88,9)	
Postnatal sigara maruziyeti			
Var	137 (72,9)	20 (27,8)	0,000
Yok	51 (27,1)	52 (72,2)	
Yenidoğan döneminde hospitalizasyon			
Var	31 (16,5)	5 (6,9)	0,046
Yok	157 (83,5)	67 (93,1)	
Yenidoğan döneminde oksijen tedavisi			
Var	14 (7,5)	1 (1,4)	0,06
Yok	173 (92,5)	71 (98,6)	
Gebelik şekli			
Spontan	186 (98,9)	70 (97,2)	0,31
Yardımcı üreme tekniği ile	2 (1,1)	2 (2,8)	
Anne sütü alma süresi			
4 aydan kısa	49 (26,1)	8 (11,3)	0,01
4 aydan uzun	139 (73,9)	63 (88,7)	
Formül süt ile beslenme			
Var	105 (44,1)	36 (50,7)	0,46
Yok	83 (55,9)	35 (49,3)	
Formül süt başlama zamanı			
4. aydan önce	59 (56,2)	13 (36,1)	0,038
4. aydan sonra	46 (43,8)	23 (63,9)	
İnek sütü ile karşılaşma zamanı			
1 yaşından önce	45 (23,9)	21 (29,6)	0,35
1 yaşından sonra	143 (76,1)	50 (70,4)	

NSVD: normal spontan vajinal doğum; C/S: sezaryen doğum; SGA: gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı; AGA: gestasyon yaşına uygun doğum ağırlığı; LGA: gestasyon yaşına göre yüksek doğum ağırlığı

Astım vaka grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında annede alerjik hastalık öyküsü (p=0,015), annede sigara kullanımı (p=0,001), prenatal (p=0,001) ve postnatal (p=0,000) sigara maruziyeti, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme (p=0,015) vaka grubunda anlamlı daha yüksekti.

Alerjik rinit vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında annede alerjik hastalık öyküsü (p=0,007), annede sigara kullanımı (p=0,002), prenatal (p=0,025) ve postnatal (p=0,006) sigara maruziyeti vaka grubunda anlamlı daha yüksekti.

Atopik dermatit vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında prenatal (p=0,001) ve postnatal (p=0,000) sigara maruziyeti, yenidoğan döneminde hastanede yatış (p=0,28), anne sütü ile 4 ay-

dan daha kısa süreli beslenme (p=0,001) vaka grubunda anlamlı daha yüksekti.

Vaka grubunda astım tanısı almış hastalar ile astım tanısı olmayan diğer alerjik hastalar karşılaştırıldığında astımlı hastalarda formül süt kullanımı %61; astımı olmayan hasta grubunda formül süt kullanımı %42,3 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p<0,05). Atopik dermatitli hastalar atopik dermatiti olmayan diğer vaka grubu ile karşılaştırıldığında 4 aydan daha kısa süreli anne sütü ile beslenme atopik dermatitli grupta %53,8; atopik dermatiti olmayan vaka grubunda ise %24 olup oran atopik dermatitli grupta anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Astımlı hastalar alerjik rinitli hastalar ile karşılaştırıldığında formül süt ile beslenme astım grubunda %61, astımı olmayan hasta

grubunda %42,3 olup astımlı grupta anlamlı daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Atopik dermatitli hastalarda astımlı hastalara göre anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Alerjik rinitli hastaların semptom yaşı ortalaması $4,51\pm 2,63$ yıl; alerjik riniti olmayan vaka grubunun yaş ortalaması $3,23\pm 2,80$ yıl olup semptom yaşı alerjik rinit grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,01$).

Atopik dermatitli hastaların semptom yaşı ortalaması $1,77\pm 1,30$ yıl; atopik dermatiti olmayan vaka grubunun semptom yaşı ortalaması $3,75\pm 2,84$ yıl olup atopik dermatitli hastaların semptom yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0,05$).

Astım vaka grubunda semptomların başlama yaş ortalaması $3,62\pm 2,80$ yıl; Astımlı hastalarda semptom yaşı alerjik rinitli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$). Atopik dermatitli hastalarda semptom yaşı ortalaması astımlı hastalara göre anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Atopik dermatitli hastalarda alerjik rinitli hastalara göre semptom yaşı anlamlı daha düşüktü ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Alerjik hastalıkların prevalansı tüm dünyada, özellikle kentsel yaşamın benimsendiği bölgelerde artış göstermektedir (11). Bu artış sadece genetik faktörler ya da tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile açıklanamamaktadır. Sosyoekonomik durum, ailenin büyüklüğü, erken çocukluk yaşlarında geçirilen enfeksiyon öyküsü, alerjenlerle temas, diyet, obezite, prenatal risk faktörleri ve çevre kirliliği gibi bir çok çevresel faktörün bu artışta rolü olduğu düşünülmektedir (12). Biz de bu durumdan yola çıkarak Alerji İmmünoloji polikliniğinde alerjik rinit (AR), atopik dermatid (AD), astım ve ürtiker tanılarını ile takip edilen hastalarımızda alerjik hastalıklara eğilim yaratabileceğini düşündüğümüz risk faktörlerini araştırdık.

Birinci derece aile yakınlarında alerjik hastalık öyküsü; atopi, bronş hiperreaktivitesi ve astım için en güçlü risk faktörüdür ve bu risk 18 yaşına kadar devam eder (13). Martinez ve ark (14)'nin yaptığı çalışmada hayatın erken döneminde hisşiltısı başlayan ve 6 yaşına kadar devam eden çocukların annelerinde, hiç hisşiltısı olmayan çocukların annelerine göre astım öyküsü anlamlı yüksektir. Astım ile ilişkili prenatal ve perinatal risk faktörlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada astım gelişmesinde en etkili faktörün anne de astım öyküsü olduğu ileri sürülmektedir (15). Türkiye'den bir çalışmada maternal atopi öyküsünün prenatal enfeksiyon varlığı ve besin alerjisi ile birlikte AD gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermektedir (16). Benzer olarak çalışmamızda da annelerinde alerjik hastalık (astım, alerjik rinit, egzema) öyküsü olanlarda astım ve AR kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

Literatürde atopik hastalıkların ve astımla ilişkili semptomların erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (17). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edilmedi, ancak vaka grubunda erkeklerin sayısı kızlardan fazla idi. Anlamlı fark tespit edilememesi vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Sigara maruziyeti ve atopik duyarlanma arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (17, 18). Özellikle genetik yatkınlığı olan ve ebeveynleri sigara içen çocuklarda hem deri prick testinin pozitif hem de aeroalerjenlere artmış hava yolu cevabının olduğu bil-

dirilmektedir; ebeveynleri sigara içmeyen çocuklara göre atopik hastalıklardan daha sık ve daha erken yaşta etkilendikleri görülmektedir (18, 19). Astım gelişimi ile anne sigara kullanımı arasında güçlü bir ilişki olduğu, riskin sigara içen anne çocuklarında bazı çalışmalara göre 2 kat (20, 21) bazı çalışmalara göre 4 kat arttığı raporlandı (22). Jaakkola ve ark. (23)'leri tarafından yapılan 58841 çocuğun doğumdan 7 yaşına kadar izlendiği çalışmada, gebelik boyunca sigara kullanımının hayatın ilk 7 yılında astım gelişme riskini arttırdığı tespit edilmektedir. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde sigara maruziyetinin erkek cinsiyet, atopik dermatit, ailede astım öyküsü, ailede wheezing öyküsü, ≥ 60 kU/l serum Ig E düzeyi veya spesifik Ig E pozitifliği ile birlikte okul öncesi ve erken okul çağında astım gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (17). Burke ve ark. (24)'ü da prenatal sigara maruziyetinin astım insidansını arttırdığını bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda da benzer olarak astımlı hastaların annelerinde sigara kullanımı yüksekti; hem prenatal hem de postnatal sigara maruziyeti astımlı çocuklarda anlamlı yüksek tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin AR ve AD tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.

Anne sütü ile beslenme ve ek gıdaya başlama yaşı alerjik hastalıklar için risk faktörleri arasında kabul edilir. Doğumdan 4 yaşına kadar 4089 çocuğun değerlendirildiği çalışmada 4 ay ve üzerinde anne sütü ile beslenmenin ilk 4 yaşta astım gelişme riskini düşürdüğü gösterilmektedir(25). WHO (World Health Organization) emzirme rehberleri 6 ay, EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) rehberleri 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenme önermektedirler. Yapılan çalışmalarda bu önerilerin astım ve diğer alerjik hastalıkları önleme ile ilgili verileri çelişkilidir. Önerilen bu emzirme rehberleri doğrultusunda planlanan FAIR (The Food Allergy and Intolerance Research) ve IoW (The Isle of Wight) çalışmalarının sonuçları Bion ve ark'ı tarafından değerlendirildi. Astım, ekzema, rinit ve atopi gelişimi üzerine emzirmenin etkisinin araştırıldığı bu 2 kohort çalışmasında IoW grubunda hastalar 18 yaşına, FAIR grubunda 10 yaşına kadar takip edildiler. IoW çalışmasına göre anne sütü ile beslenmenin astım ve alerjik hastalıklar üzerine bir etkisi olmadığı, ancak daha uzun süre emzirmenin geç-başlangıçlı hisşiltı ataklarına karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. FAIR çalışmasına göre >0-6 ay emzirmenin 10 yaşında astıma karşı koruyucu olduğu, >4ay sadece anne sütü ile beslenmenin tekrarlayan rinite karşı koruyucu olduğu tespit edildi (26). Çok merkezli randomize kontrollü 17046 anne-bebek çiftinin müdahil olduğu bir çalışmada emzirme için teşvik edilen vaka grubunda emzirme süresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin uzun olduğu, vaka ve kontrol grubu arasında astım gelişimi açısından fark olmadığı ancak hayatın ilk 1 yılında ekzema riskinin vaka grubunda belirgin düşük olduğu bildirilmektedir (27). Yakın zamanda yayınlanan geniş kapsamlı sistematik bir derleme anne sütü ile beslenmenin alerjik hastalıklara karşı belirgin koruyucu etkisi olmadığı sonucuna varırken (28), bir başka derleme emzirmenin astım için koruyucu olduğuna dair bazı deliller olduğunu ileri sürmektedir (29). Bizim çalışmamızda 4 aydan daha kısa süre ile anne sütüyle beslenmek ve 4. aydan önce formül sütün diyetle girmesinin alerjik hastalık grubunda anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Astım ve atopik dermatitli hastalarda anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme oranının daha yüksek olduğu, astımlı hastalarda diğer alerjik hastalıklarla karşılaştırıldığında formül süt ile beslenmenin anlamlı daha yüksek olduğu görüldü.

Literatürde doğum şekli ve alerjik hastalık ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Doğum şekli ve AR arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmaların bazılarında C/S doğum ile alerjik rinit arasında bir ilişki saptanmazken (30), prospektif kohort bir çalışma C/S doğumun AR ve atopi için artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (31). Literatürde atopik ekzema/dermatitin C/S ile doğanlarda vajinal yolla doğanlara göre daha fazla görüldüğünü ve bu eğilimin ebeveynlerinde alerji öyküsü olanlarda daha belirgin olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur (32-34). Yayınlanan iki meta-analizde astım riskinin C/S ile doğmuş çocuklarda hafif artış gösterdiği rapor edilmektedir (35, 36). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada elektif ya da acil C/S ile doğan çocuklarda astım riskinin %20 daha fazla olduğu bildirilmektedir (37). Bunlardan farklı olarak Kashanian ve ark'nın yaptığı çalışmada astım ve C/S doğum arasında bir ilişki saptanmamaktadır (15). Kolokotroni ve ark. (38) 'ının yaptığı çalışmada ailede alerji öyküsü olsun ya da olmasın, C/S ile doğanlarda astım gelişimi açısından bir fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde Pistiner ve ark. (31)'inin yaptığı çalışmada da C/S doğum ile astım arasında ilişki olduğuna dair kanıt yoktur. Bizim çalışmamızda C/S doğum ile alerjik hastalıklar arasında bir ilişki saptanmadı.

Literatürde neonatal sarılık ve çocukluk çağı alerjik hastalık ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların birinde neonatal sarılığı olanlarda AR oranı ve komplikasyonlarının arttığı, sarılığın AR için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (39). Bir diğer çalışma, neonatal sarılık tedavisi için fototerapi alanlarda çocukluk çağı alerjik hastalık gelişimi ile fototerapi arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıt bulunamadı şeklinde raporlanmaktadır (40). Bizim çalışmamızda da neonatal sarılık ve alerjik hastalık gelişimi arasında ilişki gösterilemedi.

Alerjik hastalıklar, 'alerjik yürüyüş' olarak da tanımlanan kronolojik bir süreç içinde ortaya çıkmaktadırlar. Genellikle kronolojik olarak ilk ortaya çıkan alerjik hastalık AD olup bunu besin alerjisi izler (41). Atopik dermatit ilk birkaç yıl içinde gerilerken astım ortaya çıkmaktadır. Astımın sıklığı 6-8 yaşlar arasında azalma gösterirken AR sıklığı artmaktadır (42, 43). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak semptom yaşı en küçük olan vaka grubu AD iken semptom yaşı en büyük olan vaka grubu AR idi.

Çalışmamızdaki ana sınırlama verilerin aileden alınan bilgilere dayalı olmasıdır. Çocuğun yaşıyla ve dolayısıyla aradan geçen süreyle, ayrıca annenin sosyokültürel ve eğitim düzeyiyle ilişkili olarak anneden alınan bilgilerin güvenilirliği azalmaktadır. İkinci sınırlama vaka sayısının az olmasıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda annede alerjik hastalık öyküsü, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme, 4 aydan önce formül sütün diyeteye girmesi, prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin alerjik hastalık riskini arttırdığını düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 11/05/2009/Numara: 45).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.S.; Tasarım - A.S.; Denetleme - S.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.A.; Analiz ve/veya Yorum - S.A.; Literatür Taraması - S.A.; Yazıyı Yazan - S.A.; Eleştirel İnceleme - A.S.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Zeynep Kamil Training and Research Hospital (Date: 11/05/2009/Number: 45).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.S.; Design - A.S.; Supervision - S.A.; Data Collection and/or Processing - S.A.; Analysis and/or Interpretation - S.A.; Literature Search - S.A.; Writing Manuscript - S.A.; Critical Review - A.S.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.457-520.
- Leung DYM, Tharp LM, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. in: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 1999.p. 1464-77.
- Abdulrazzaq YM, Bener A, DeBuse P. Association of allergic symptoms in children with those in their parents. *Allergy* 1994; 49: 737-43.
- Berciano FA, Crespo M, Bao CG, Alvarez FV. Serum levels of total IgE in non-allergic children. Influence of genetic and environmental factors. *Allergy* 1987; 42: 276-83.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 5: 2-10.
- Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene Hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1506-10.
- King ME, Mannino DM, Holguin F. Risk factors for asthma incidence. A review of recent prospective evidence. *Panminerva Med* 2004; 46: 97-110.
- Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
- Räsänen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen LA. Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. *Thorax* 2000; 55: 25-31.
- Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000; 11: 185-8.
- Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 466-72
- Available from: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma>.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-8.
- 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.

15. Kashanian M, Mohtashami SS, Bemanian MH, Moosavi SAJ, Moradi Lakeh M. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 137: 290-4.
16. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 214-20.
17. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 85.
18. Ronchetti R, Bonci E, Cutrera R, De Castro G, Indinnimeo L, Midulla F, et al. Enhanced allergic sensitisation related to parental smoking. *Arch Dis Child* 1992; 67: 496-500.
19. Tager IB. Passive smoking--bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 507-9.
20. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
21. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-6.
22. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, Polla BS, Dusser D, Lockhart A, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 821-8.
23. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004; 94: 136-40.
24. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-44.
25. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 755-60.
26. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy* 2016; 71: 661-70.
27. Patel R, Oken E, Bogdanovich N, Matush L, Sevkovskaya Z, Chalmers B, et al. Cohort profile: the promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 679-90.
28. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krusevec J, et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475-90.
29. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104: 38-53.
30. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 800-2.
31. Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedón JC, et al. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 274-9.
32. Lee SY, Yu J, Ahn KM, Kim KW, Shin YH, Lee SH, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: A birth cohort study (COCOA). *PLoS One* 2014; 9: e96603.
33. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: The KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661-7.
34. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 601-7.
35. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-33.
36. Miraglia Del Giudice M, Marseglia A, Leonardi S, La Rosa M, Salpietro C, Brunese FP, et al. Allergic rhinitis and quality of life in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 25-8.
37. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y, et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 2015; 52: 16-25.
38. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yi-allouros PK, et al. Asthma and atopy in children born by caesarean section: Effect modification by family history of allergies-A population based cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12: 179.
39. Sun HL, Lue KH, Ku MS. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood allergic rhinitis: a retrospective cohort study. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 192-6.
40. Tham HE, Loo EXL, Goh A, Teoh OH, Yap F, Tan KH, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze. *Pediatr Neonatol* 2018; 60: 28-34.
41. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-27.
42. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 176-80.
43. Kjellman B, Hattevig G. Allergy in early and late onset of atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 229-31.