

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN SEPSİSİ GEÇİREN  
ÇOCUKLARDA DOĞUM ŞEKLİNİN  
ATOPIK HASTALIK GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eser AYNACI**

**SAMSUN - 2010**



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN SEPSİSİ GEÇİREN  
ÇOCUKLARDA DOĞUM ŞEKLİNİN  
ATOPIK HASTALIK GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eser AYNACI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Alişan YILDIRAN**

**SAMSUN- 2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel yoğunluğu içinde en değerli zamanlarını paylaşarak tezimin her aşamasında bana yol gösteren tez danışmanım sayın **Prof. Dr. Alişan YILDIRAN'a**,

Değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen Pediatri Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a**,

Tez hastalarımı bulmamda geniş arşivlerini esirgemeyen Yenidoğan Yoğun Bakım Anabilim Dalı hocalarımdan **Prof. Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK'e**, **Doç. Dr. Canan AYGÜN'e**,

İstatistiksel değerlendirme yapmamda yardımcı olan **Prof. Dr. Yüksel BEK'e**,  
Pediatri Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep benimle olan , hayatımın her anını borçlu olduğum **annem ve babama** sonsuz teşekkürler

Burada geçirdiğim beş yılın su gibi geçmesini sağlayan, kötü geçen her günümün aydınlanmasını sağlayan ve hiçbir zaman ellerini benden ayırmayan inci gözlüm Sercan Aynacıya teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|  | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>  | I               |
| <b>SİMGELER KISALTMALAR</b>  | IV              |
| <b>ŞEKİL BAŞLIKLARI</b>  | V               |
| <b>TABLO BAŞLIKLARI</b>  | VI              |
| <b>ÖZET</b>  | VII-VIII        |
| <b>ABSTRACT</b>  | IX              |
| <br>   |                 |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>  | 1               |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>   | 2-16            |
| <b>2. 1. Allerjik Hastalıklar; Tanım ve Epidemiyoloji</b>                | 2-6             |
| <b>2. 2. 1. Astım</b>  | 6-7             |
| <b>2.2.1.1. Spesifik IgE ve solunum yolu allerjen tarama testi</b>       | 7               |
| <b>2.2.1.2. Serum IgE, yaşa göre değerlendirilmesi</b>                   | 8               |
| <b>2. 2. 2. Allerjik Nezle</b>   | 8-9             |
| <b>2. 2. 3. Atopik Dermatit</b>  | 9               |
| <b>2. 3. Allerjik Hastalıklarda Tanı</b>                                 | 9-10            |
| <b>2. 4. Allerjik Hastalıkların Risk Faktörleri</b>                      | 10-11           |
| <b>2. 4. 1. Perinatal Risk Faktörleri</b>                                | 10              |
| <b>2. 4. 2. Genetik Faktörler</b>  | 10              |
| <b>2. 4. 3. Çevresel Risk Faktörleri</b>                                 | 10-11           |
| <b>2. 4. 4. Obezite</b>  | 11              |
| <b>2. 4. 5. Allerjenlerle Karşılaşma</b>                                 | 12              |
| <b>2. 5. Hijyen Hipotezi</b>   | 12-13           |
| <b>2. 6. Yenidoğan sepsisi</b>   | 13-15           |
| <b>2. 7. Yenidoğan sepsisi ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişki</b> | 15              |
| <b>2. 8. İmmün Cevap</b>   | 15              |
| <b>2. 8. 1. Regülatuar T (Treg) Hücreleri</b>                            | 15-16           |
| <b>2. 9. Doğum şekli ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişki</b>       | 16              |

Sayfa No

|  |       |
|--|-------|
| <b>3. KATILIMCILAR VE YÖNTEM</b>         | 17-19 |
| <b>3. 1. Katılımcıların belirlenmesi</b> | 17    |
| <b>3. 2. ISAAC anketi</b>                | 17    |
| <b>3. 3. Fizik Muayene</b>               | 18    |
| <b>3. 4. Laboratuvar İncelemeleri</b>    | 18    |
| <b>3. 5. Hastalık Tanımları</b>          | 18-19 |
| <b>3. 6. İstatistik Değerlendirme</b>    | 19    |
| <b>4. BULGULAR</b>                       | 20-35 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                       | 36-41 |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                       | 42-44 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                      | 45-51 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Th-1</b>                    | : T Yardımcı Hücre 1   |
| <b>Th-2</b>                    | : T Yardımcı Hücre 2   |
| <b>IL</b>                      | : İnterlökin   |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | : İnterferon Gama  |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekrozis Faktör Alfa   |
| <b>TNF-<math>\beta</math></b>  | : Tümör Nekrozis Faktör Beta   |
| <b>Ig E</b>                    | : İmmüoglobulin E  |
| <b>PPD</b>                     | : Pürifiye Protein Derivelere  |
| <b>BCG</b>                     | : Bacille Calmette Guérin  |
| <b>ISAAC</b>                   | : International Study of Asthma and Allergies in Childhood "Uluslararası<br>Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması" |
| <b>Dp</b>                      | : Dermatophagoides Pteronyssinus   |
| <b>Df</b>                      | : Dermatophagoides Farinea   |
| <b>SPSS</b>                    | : Statistical Package For Social Sciences  |
| <b>SFT</b>                     | : Solunum Fonksiyon Testi  |
| <b>PEF</b>                     | : Zirve ekspiratuar akım hızı  |
| <b>FVC</b>                     | : Zorlu vital kapasite   |
| <b>FEV1</b>                    | : Birinci saniyede atılan zorlu ekspiratuar volümü   |
| <b>Gr</b>                      | : Gram   |
| <b>CRP</b>                     | : C-Reaktif Protein  |
| <b>GBS</b>                     | : Grup B Streptokoklar   |
| <b>EMR</b>                     | : Erken Membran Rüptürü  |
| <b>SVY</b>                     | : Spontan Vajinal Yol  |
| <b>C/S</b>                     | : Caesarean Section "sezeryan"   |
| <b>BK</b>                      | : Beyaz küre   |
| <b>HLA</b>                     | : İnsan Lökosit Antijeni   |
| <b>Treg</b>                    | : Regülatuar T hücre   |
| <b>TES</b>                     | : Total eozinofil sayısı   |
| <b>EMR</b>                     | : Erken membran rüptürü  |
| <b>SGA</b>                     | : Gebelik yaşına göre küçük  |
| <b>AGA</b>                     | : Miadında uygun ağırlığa sahip  |

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Hijyen hipotezi

**Şekil 2.** Grupların ISAAC tanılarına göre karşılaştırılması

**Şekil 3.** Grupların doktor tanıli astım, allerjik rinit ve atopik egzema açısından karşılaştırılması.



## TABLÖLAR

**Tablo 1.** Modifiye ISAAC Anketi Astım Modülü

**Tablo 2.** Modifiye ISAAC Anketi Rinit Modülü

**Tablo 3.** Modifiye ISAAC Anketi Egzema Modülü

**Tablo 4.** Yaş'a göre IgE değerleri

**Tablo 5.** Yenidoğan Sepsisi Risk Faktörleri

**Tablo 6.** SVY grubunun yenidoğan dönemindeki demografik ve sepsis ile ilgili verileri.

**Tablo 7.** CS grubunun yenidoğan dönemindeki demografik ve sepsis ile ilgili verileri.

**Tablo 8.** SVY grubunun güncel yaşı ve toplu tetkik sonuçları.

**Tablo 9.** CS grubunun güncel yaşı ve toplu tetkik sonuçları

**Tablo 10.** SVY grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları.

**Tablo 11.** CS grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları.

**Tablo 12.** KSVY grubunun bazı demografik verileri ve toplu tetkik sonuçları.

**Tablo 13.** KCS grubunun bazı demografik verileri ve toplu tetkik sonuçları.

**Tablo 14.** KSVY grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları.

**Tablo 15.** KCS grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları.

**Tablo 16.** Grupların demografik ve sepsisle ilgili verilerinin karşılaştırılması.

**Tablo 17.** Grupların ISAAC tanılarına göre karşılaştırılması.

**Tablo 18.** Grupların atopi ile ilişkili tetkik sonuçlarına göre karşılaştırılması.

**Tablo 19.** Grupların doktor tanılı astım, allerjik rinit ve atopik egzema açısından karşılaştırılması.

## ÖZET

Yakın zamanda yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda Th1/Th2 dengesinin Th1 lehine değiştiği ve allerjik astımın daha az görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda doğum şekli dikkate alınmamıştır. Doğum şeklinin ise Treg hücreleri etkilediği belirlenmiştir. Bu iki bilginin ışığında, yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda IgE aracılı atopik astımın (ayrıca ikincil hedef olarak, allerjik rinit ve atopik dermatitin), vajinal yol ile doğan çocuklarda daha az görüleceği hipotezinin araştırılması amaçlanmıştır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine Ocak 2003-Ocak 2008 tarihleri arasında kabul edilen 5100 hastanın, yenidoğan sepsisi tanısı konulan, miadında doğmuş 105'i arasından 35 (vajinal yolla doğan 15 [SVY grubu], sezaryenle doğan 20 [CS grubu]) çocuğa ve kontrol grubunu oluşturmak üzere onların sağlıklı 40 kardeşine ulaşıldı. Çevresel ve genetik etkilerin en aza ineceği düşüncesi ile kontrol grubu olarak yaşı en yakın kardeş alındı. Kardeşlerin dağılımında da 20'sinin vajinal yolla [KSVY], 20'sinin sezaryenle [KCS] doğmuş olmasına dikkat edildi. Gruplar astım, allerjik rinit, atopik dermatit sıklığı açısından karşılaştırıldı, sepsis ve doğum şeklinin etkisi olup olmadığı rölatif risk ile belirlendi.

Tüm çocuklar allerjik hastalıklar yönünden muayene edildi. Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması (ISAAC) sorularının Türkçeye uyarlanmış şekli ailelerle yüz yüze görüşülerek uygulandı. Serum IgE düzeyi, phadiatop düzeyi ve eozinofil sayısına bakıldı.

**Serum total IgE** değeri yüksek olan SVY grubunda 8 (%53), KSVY grubunda 6 (%30); CS grubunda 8 (%40), KCS grubunda 9 (%45); **eozinofil** değeri yüksek olan SVY grubunda 3 (%20), KSVY grubunda 3 (%15); CS grubunda 3 (%15), KCS grubunda 4 (%20); **phadiatopu** yüksek olan SVY grubunda 4 (%27), KSVY grubunda 3 (%15); CS grubunda 4 (%20), KCS grubunda 3 (%15) çocuk vardı. Gruplar arasında serum total IgE, eozinofil sayısı ve phadiatop değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

SVY grubunda 1 (%6), KSVY grubunda 0 (%0), CS grubunda 3 (%15), KCS grubunda 2 (%10) **doktor tanılı astımlı**; SVY grubunda 0 (%0), KSVY grubunda 0 (%0), CS grubunda 2 (%10), KCS grubunda 1 (%5) **doktor tanılı allerjik rinitli**; SVY grubunda 1 (%6), KSVY grubunda 0 (%0), CS grubunda 2 (%10), KCS grubunda 2 (%10) **doktor tanılı atopik dermatitli**; SVY grubunda 0 (%0), KSVY grubunda 0 (%0), CS grubunda 2 (%10), KCS grubunda 1 (%5) çocuk vardı.

Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Rölatif risk değerlerine göre; doktor tanımlı astım, allerjik rinit, atopik dermatit tanılarında gerek sepsisin gerekse doğum şeklinin etkisi olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak; yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda IgE aracılı atopik astımın (ayrıca ikincil hedef olarak, allerjik rinit ve atopik dermatitin), vajinal yol ile doğan çocuklarda daha az görüleceği hipotezinin araştırılması amaçlandığı bu araştırmanın bulguları gerek doğum şeklinin gerekse de sepsisin atopik hastalık gelişimi üzerine etkisi olmadığı yönündedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan sepsisi, Doğum şekli, Astım, Allerjik Rinit, Atopik Dermatit

## ABSTRACT

### **Does mode of delivery affect atopic asthma developing in children who had neonatal sepsis?**

**Background-** It is known that sepsis and mode of delivery have some effects on atopic asthma developing in children. But there is no study evaluating both of these factors in the same group. The aim of this study is therefore to evaluate whether the mode of delivery (normal versus C-section) has an influence on asthma developing in children who had neonatal sepsis.

**Study Group and Methods-** Of 5100 admissions, 105 term babies were determined as sepsis according to our NICU's registry among January 2003-January 2008. Patients either born vaginally (n=15) (SVY) or via elective C- section (n=20) (CS) as proven sepsis and their healthy siblings either born vaginally (n=20) (KSVY) or via elective C- section (n=20) (KCS) were included in the study. Birth weights, gestational weeks and sepsis findings were all similar for both delivery groups. All children were evaluated with ISAAC questionnaires, physical examination, eosinophil counts, serum IgE levels and aeroallergen sensitivity with phadiatop test.

**Results-** Children who have high *Serum total IgE* level were 8 (%53) in SVY group, 6 (%30) in KSVY group, 8 (%40) in KSVY group, 9 (%45) in KCS group; high *eosinophil* counts were 3 (%20) in SVY group, 3 (%15) in KSVY group, 3 (%15) in CS group, 4 (%20) in KCS group; positive *phadiatop test* 4 (%27) in SVY group, 3 (%15) in KSVY group, 4 (%20) in CS group, 3 (%15) in KCS group, respectively. The four groups were not statistically different for serum total IgE levels, eosinophil counts and positive phadiatop tests. Children who have *doctor diagnosed asthma* were 1 (%6) in SVY group, 0 (%0) in KSVY group, 3 (%15) in CS group, 2 (%10) in KCS group; *doctor diagnosed allergic rhinitis* 0 (%0) in SVY group, 0 (%0) in KSVY, 2 (%10) in CS group, 1 (%5) in KCS group; *doctor diagnosed atopic dermatitis* 1 (%6) in SVY group, 0 (%0) in KSVY group, 2 (%10) in CS group, 2 (%10) in KCS group, respectively. The four groups were not statistically different for doctor diagnosed asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. According to the relative risk values; there were no effect of mode of delivery and also sepsis to the development of atopic diseases in this cohort.

**Conclusion-** When evaluated with strict definition criterion we observed that neither sepsis, nor mode of delivery affected asthma developing in these children.

**Keywords:** Neonatal Sepsis, Mode of Delivery, Asthma, Allergic rhinitis, Atopic Dermatitis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik hastalıklar çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardır. Son 30 yılda astım ve allerjik hastalıkların sıklığı özellikle gelişmiş ülkelerde belirgin artış göstermiştir (1). Bu artışın çevresel faktörlerdeki değişiklikler ile ilgili olduğu sanılmaktadır (2).

Gebelik döneminde allerjenlere maruziyet doğum sonrasında çocukta allerjik hastalık gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır. Doğumdan sonraki ilk bir yıl allerjik hastalık gelişiminde en önemli dönemdir. Bu dönemde geçirilen enfeksiyonlar, endotoksin ve allerjen maruziyetinin allerjik hastalık gelişimiyle yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (3). Bu konuda öne sürülen hipotezlerden en geçerli olanı hijyen hipotezidir (4).

Hijyen hipotezine göre toplumun enfeksiyöz etkenlerle karşılaşmasındaki azalma allerjik hastalıklarda artışa neden olmaktadır. Bu hipotez ilk defa 1989 yılında Dr. Strachan tarafından evdeki çocuk sayısı ile saman nezlesi arasındaki negatif korelasyonun gösterildiği çalışmayla ortaya atılmıştır (5). Hijyen hipotezi hayatın erken döneminde geçirilen viral ve bakteriyel enfeksiyonların Th-1/Th-2 dengesini Th-1 lehine değiştirdiği gösterilmiştir (4).

Yenidoğan sepsisi doğumdan sonra hayatın ilk 28 gününde oluşan, kan akımını ve dokuları tutan patojen ajanların neden olduğu ağır sistemik hastalıktır. Endotoksin Gram negatif bakteri hücre duvar unsurudur. Endotoksin ve enfeksiyöz etkenlere erken hayatta maruziyetin atopik hastalık gelişimini önlediği düşünülmektedir (4).

Yakın zamanda yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda Th1/Th2 dengesinin Th1 lehine değiştiği ve allerjik astımın daha az görüldüğü bildirilmiştir (6,7). Ancak bu çalışmalarda doğum şekli dikkate alınmamıştır. Doğum şeklinin ise Treg hücreleri etkilediği belirlenmiştir (8,9).

Bu iki bilginin ışığında, yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda IgE aracılı atopik astımın (ayrıca ikincil hedef olarak, allerjik rinit ve atopik dermatitin) (10), vajinal yol ile doğan çocuklarda daha az görüleceği hipotezinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Allerjik Hastalıklar; Tanım ve Epidemiyoloji

Allerjik hastalıklar IgE aracılı immün yanıt ile aynı allerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda bir veya daha fazla dokuda ortaya çıkan hastalıklardır (11). Allerjen terimi, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde IgE cevabını tetikleyen antijen anlamında kullanılır.

Allerji terimi ilk kez 1906 yılında Von Pirquet tarafından kullanılmıştır. Von Pirquet bu terimi kullanırken, çevresel antijenler karşısında değişiklik gösteren hastaları kastetmiştir (12). Günümüzde ise çeşitli allerjenlere karşı immün aracılıklı artmış cevap allerji olarak tanımlanmaktadır (11). Allerjik hastalıklar; astım, allerjik rinit, atopik dermatit, besin allerjileri, anaflaksi, ürtiker ve anjiödemdir.

Yerinde olmayan anlamına gelen “atopos” kelimesine dayanan atopi ise allerjen maruziyetine cevap olarak IgE yapısında antikorlar oluşturmaya genetik eğilim olarak tanımlanmaktadır (10). Atopi teriminin ancak IgE aracılı allerji olması durumunda kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Bireyde atopinin varlığı, serumda yüksek düzeylerde spesifik IgE veya epidermal deri testlerinde pozitif cevaplar ile kanıtlanmalıdır.

Allerjik hastalıkların toplumsal sıklığı ile ilgili çalışmalar, çok sayıda kişiye uygulanabilen, semptomları sorgulayıcı anketler tarzında yapılmaktadır (Faz I çalışmaları).

Bu anketlerin uygulandığı kişilerin bir kısmına astım hastalığının daha ileri testleri (deri testleri, serum IgE, akciğer fonksiyon testleri) ve risk faktörlerine yönelik araştırmalar eklenebilmektedir (Faz II çalışmaları).

Bu konudaki prensipler ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) çalışması ile belirlenmiştir. Sonuçları 1998’de yayınlanan, çocukluk çağında astım ve allerjik hastalıkların uluslararası düzeyde araştırıldığı bu çalışmada; 56 ülkenin çeşitli bölgelerinde astım ve allerjik hastalıkların prevalansı ISAAC anketi (Tablo 1–3) ile değerlendirilmiştir.

**Tablo 1. MODİFİYE ISAAC Anketi Astım Modülü (13, 14)**

1. Geçmişte çocuğunuzun göğsünden hışıltı veya ıslık sesi geldiği oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
2. Son 12 aydır çocuğunuzun göğsünden hışıltı veya ıslık sesi geldi mi?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
3. Son 12 aydır çocuğunuzda kaç hışıltı atağı oldu?  
Hasta: Hiç  (0) 1- 3  (1) 4-12  (2) 12'den fazla  (2)  
Kardeş: Hiç  1- 3  4-12  12'den fazla
4. Son 12 aydır hışıltı nedeniyle uykusundan hangi sıklıkta uyandı?  
Hasta: Hiç  (0) Haftada 1 gecedan az  (1) Haftada 1 gece veya fazla  (2)  
Kardeş: Hiç  Haftada 1 gecedan az  Haftada 1 gece veya fazla
5. Son 12 aydır konuşmasını sınırlandıran hışıltılı bir solunumu oldu mu?  
Hasta: Evet  (1) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
6. Çocuğunuza doktor tarafından astım/astmatik bronşit/allerjik bronşit tanısı kondu mu?  
Hasta: Evet  (1) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
7. Çocuğunuzun son 12 aydır egzersiz sırası veya sonrasında hışıltılı solunumu oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
8. Son 12 aydır grip veya akciğer enfeksiyonundan bağımsız olarak geceleri kuru öksürüğü oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
9. Çocuğunuz hiç astım ilacı kullandı mı?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır

**Tablo 2. Modifiye ISAAC Anketi Rinit Modülü (13, 15)**

1. Çocuğunuzun soğuk algınlığı ve gribi olmadığı bir dönemde hapşırık veya burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (1)  
Kardeş: Evet  Hayır
2. Son 12 ayda çocuğunuzun soğuk algınlığı ve gribi olmadığı bir dönemde hapşırık veya burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (1)  
Kardeş: Evet  Hayır
3. Son 12 ayda bu burun problemlerine kaşınan, sulanan ve kızaran göz bulgusu eşlik etti mi?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (1)  
Kardeş: Evet  Hayır
4. Son 12 ayda bu burun problemleri hangi mevsimde görüldü?  
Hasta: Hiç  (0) İlkbahar  (2)  
Yaz  (1) Sonbahar  (2) Kış  (1)  
Kardeş: Hiç  İlkbahar  Yaz  Sonbahar  Kış
5. Son 12 ayda bu burun problemleri çocuğunuzun günlük aktivitelerini hangi sıklıkta etkiledi?  
Hasta: Hiç  (0) Az  (0) Tolere edebildiği kadar  (1) Çok  (2)  
Kardeş: Hiç  Az  Tolere edebildiği kadar  Çok
6. Çocuğunuza doktor tarafından alerjik nezle veya saman nezlesi tanısı kondu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (1)  
Kardeş: Evet  Hayır
7. Çocuğunuz uzun süreli burun spreyi kullandı mı?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır



**Tablo 3. Modifiye ISAAC anketi, egzema modülü (13, 16)**

1. Çocuğunuzun en az 6 ay süren kaşıntılı döküntüsü oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
2. Son 12 ayda bu tarzda süren kaşıntılı döküntüsü oldu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
3. Çocuğunuzun belirtilen bölgelerinde kaşıntılı cilt döküntüsü oldu mu?  
(dirseklerde, dizlerin arkasında, ayak bileğinin arkasında, poposunun altında,  
boyun, göz ve kulak çevresinde)  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (0)  
Kardeş: Evet  Hayır
4. İlk kaşıntılı cilt lezyonu ne zaman oldu?  
Hasta: Hiç  (0) 2 yaş altı  (2) 2-4 yaş  (1) 5 yaş üstü  (1)  
Kardeş: Hiç  2 yaş altı  2-4 yaş  5 yaş üstü
5. Bu döküntü son 12 aydır tamamen ortadan kalktı mı?  
Hasta: Döküntü yok  (0) Evet  (1) Hayır  (2)  
Kardeş: Döküntü yok  Evet  Hayır
6. Son 12 aydır çocuğunuz kaşıntılı cilt lezyonu nedeniyle geceleri uyandı mı?  
Hasta: Hiç  (0) Haftada 1'den az  (1) Haftada 1'den fazla  (2)  
Kardeş: Hiç  Haftada 1'den az  Haftada 1'den fazla
7. Çocuğunuza doktor tarafından egzema tanısı kondu mu?  
Hasta: Evet  (2) Hayır  (1)  
Kardeş: Evet  Hayır

Bu çalışmaya göre astım ve allerjik hastalık prevalans değeri merkezler arasında belirgin farklılıklar göstermiştir. Astım prevalansının %1,6 ile %36,8 arasında değiştiği, en yüksek olarak İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda ve İrlanda'da en düşük olarak ise Doğu Avrupa, Uzak Doğu ve Orta Asya ülkelerinde gözlendiği bildirilmiştir.

Allerjik rinit prevalansı %1,4 ile %39,7, atopik dermatit prevalansı %0,3 ile %20,5 arasında idi. Atopik dermatit prevalansının düşük olduğu bölgelerde ise astım prevalansı da düşük olarak saptanmıştır (17).

ISAAC çalışmasından elde edilen en önemli veri allerjik hastalıkların tüm dünyada giderek artmakta olduğu ve bu artışın gelişmiş ülkelerde geri kalmış ülkelere göre daha fazla olmasıdır (17).

### **2. 2. 1. Astım**

Astım dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen ve sosyoekonomik yükü fazla olan bir sağlık sorunu olup, havayollarının obstrüksiyona yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Bu kronik inflamasyon havayolunun uyarılara karşı aşırı tepki vermesine sebep olur. Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır (18).

Çocukluk çağında, astım gelişimine etkili iki önemli risk faktörü vardır. Birisi aile hikâyesi, diğeri ise çevresel allerjenlere karşı oluşturulan tip 1 aşırı duyarlık reaksiyonudur. Astım gelişiminde ev içi allerjenlere karşı (ev tozu akarları, kedi, köpek, hamam böceği gibi) duyarlanma daha önemli iken, polenlerle duyarlanmanın etkisinin ise daha az olduğu gösterilmiştir. Allerjik bireylerin bazılarında astım varken, eşit derecede allerjik bazı bireylerde ise hastalık yoktur. Bu da allerjik hastalarda inflamasyonu arttıran, başka etkenlerin de olduğunu göstermektedir. Bunlar viral enfeksiyonlar, ozon ve pasif sigara içiciliği gibi faktörler olabilir (19).

Çocuklarda öksürük ve vizing (=hırıltı) diğere solunum yolu ile ilgili hastalıklarda da görüldüğü için 5 yaş altı çocuklarda astım tanısını koymak daha zordur. Bunun için Martinez ve ark. tarafından geliştirilen 'astım belirleyici göstergesi' (astım prediktif indeks) kullanılmaktadır.

Buna göre son bir yılda tekrarlayan hırıltı ataklarına eşlik eden bir majör kriter (atopik dermatit veya ebeveynde doktor tanılı astım varlığı) veya iki minör kriterin varlığı (eozinofili, soğuk algınlığı olmaksızın hırıltı varlığı veya doktor tanılı allerjik rinit)'nda astım belirleyici gösterge olumlu olup, bu çocukların ¾'ünden fazlasında sonraki dönemlerde astım gelişmektedir (20).

Astımda vizing, öksürük, solunum zorluğu ve gece semptomları sık olarak görülür. Vizing; tekrarlayıcı ise, uyku sırasında veya hareket, gülmek, ağlamak ile artıyorsa astım tanısını destekler. Solunum zorluğu genellikle aileler tarafından zor nefes alma ve solunumun kısılması olarak tanımlanır. 5 yaş ve altı çocuklarda tekrarlayıcı solunum sistemi semptomları, ailede özellikle annede astım hikâyesi ve/veya atopik dermatit, besin alerjisi, allerjik nezle gibi atopi öyküsü astımı düşündürür.

Astım tanısında kullanılan testler ise atopi için deri prick testleridir. Ama infantlarda atopi için yapılan deri testleri çok güvenilir değildir, bunun yerine serum spesifik IgE testleri kullanılabilir. Beş yaşından büyük çocuklarda solunum fonksiyon testleri ve deri prick testleri tanıda yardımcıdır.

#### **2.2.1.1. Spesifik IgE ve solunum yolu allerjen tarama testi**

Epidemiyolojik araştırmalarda atopinin belirlenmesi için altın standart olan deri prick testi kullanılmakla birlikte zaman alıcı ve küçük çocuklarda uygulanması zor bir yöntemdir. Solunum yolu allerjen tarama testi (Phadiatop) de bu amaçla kullanılan farklı bir yöntemdir. Pozitif test 0,35 kU/l konsantrasyonundan yüksek spesifik IgE değeridir ve deri testlerine alternatif olarak kullanılabilir, tek dezavantajı maliyetinin yüksek olmasıdır. (22,23). Bu test ile ağaç polenleri, Betula berrucosa, çayır polenler, yabani ot polenleri, ev tozları, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinea, mantar maya ve küf, hayvan epitelleri değerlendirilmektedir. Maliyet açısından total IgE'nin düşük olduğu durumlarda hastaların spesifik IgE ile değerlendirilmesi uygun değildir (23).

### 2.2.1.2. Serum IgE, yaşa göre değerlendirilmesi

Allerjik hastalıklar IgE aracılı veya diğer mekanizmalarla gelişebilmektedir, bu sebeple serum total IgE seviyesi değerlendirilmelidir, ancak paraziter enfestasyonlar gibi diğer etkenler de serum total IgE seviyesinde artışa sebep olabilmektedir.

Bu sebeple özellikle allerjik astım teşhisinde en az bir spesifik IgE pozitifliği olmaksızın total IgE yüksekliği yeterli değildir (24). Serum total IgE değerleri yaşa göre oldukça farklı değerler gösterebilmektedir (23). Tablo 4’de çalışmamızda da kullanılan yaşa göre serum total IgE değerleri verilmiştir.

**Tablo 4. Yaşa göre IgE değerleri (25)**

| YAŞ      | Geometrik Ort. $\pm 2SD$ |
|----------|--------------------------|
| 0. Gün   | 1.28                     |
| 6. Hafta | 6.12                     |
| 6. Ay    | 16.26                    |
| 12 Ay    | 15.22                    |
| 2 Yaş    | 29.48                    |
| 3 Yaş    | 16.86                    |
| 4 Yaş    | 68.86                    |
| 7 Yaş    | 161.32                   |
| 10 Yaş   | 570.61                   |
| 14 Yaş   | 195.18                   |
| Erişkin  | 122.00                   |

### 2. 2. 2. Allerjik Nezle

Nezle, nazal mukozanın inflamasyonu sonucu ortaya çıkan, burun akıntısı, aksırık, burun tıkanıklığı gibi semptomlarla giden bir hastalıktır. Çocukluk çağında ortaya çıkan nezlelerin %50’si allerjiktir. Nazal mukozanın allerjenle karşılaşmasından sonra IgE aracılıklı bir reaksiyon ile oluşan allerjik nezle %3 ile %19 arasında değişen prevalansı ile halen en sık rastlanan allerjik hastalıktır.

Allerjik nezle semptomların süresine göre intermittan ve persistan, şiddetine göre ise hafif ya da orta-şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. En önemli semptomlar hapşırık, berrak burun akıntısı, kaşıntı (burunda, damakta ve/veya farinkste) ve burun tıkanıklığı şeklindedir (26,27).

### **2. 2. 3. Atopik Dermatit**

Atopik dermatit genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, şiddetli kaşıntı ve kötüleşmelerle seyreden, deride özel bir tutulum tarzı gösteren, kronik, allerjik inflamatuvar bir hastalıktır (28,29). Prevalansı çocuklarda %10- 20'dir. Atopik dermatitli hastaların yaklaşık %80'inde serum IgE düzeyi yüksektir ve %20-40 oranında beraberinde besin allerjileri saptanır.

Besinlere ya da aeroallerjenlere duyarlılığı bulunmayan küçük bir hasta grubu da vardır (30). Atopik dermatitin cilt lezyonlarında çok şiddetli kaşıntı, eritematöz papüller, seröz eksüdalı sıyrıklar varken kronikleşmiş lezyonlarda noneritematöz deri plakları ve deri çizgilenmelerinde belirginleşme mevcuttur. Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulur. En çok kullanılan tanı kriterleri Hanifin ve Rajka kriterleridir (31).

### **2. 3. Allerjik Hastalıklarda Tanı**

Anamnezde özellikle yineleyen ve/veya inatçı yakınmalar, yakınmaların allerjen ile temas sonucu oluşumu, mevsimsel yakınma varlığı, aile öyküsü ve nonspesifik tetikleyicilerin varlığı sorgulanmalıdır. Bir çocuğun allerjik hastalığının olması riski ebeveynlerden birinin allerjik hastalığı olması durumunda %50 iken, her iki ebeveynin de allerjik hastalığı olması durumunda %66 olduğu gösterilmiştir (18).

Allerjik hastaların tam kan sayımlarında en sık görülen bozukluk eozinofilidir (>450 eozinofil/ $\mu$ L). Total IgE seviyesi artmış olarak bulunabilir (18). Serum IgE seviyeleri ilk yıllarda yükselerek 10 yaşında pik yapar ve daha sonra azalır. Genetik faktörler, ırk, cinsiyet, bazı hastalıklar, sigara dumanı, polen mevsimi ve allerjenlere maruziyet gibi birçok faktör IgE seviyelerini etkiler.

Pek çok çalışmada total IgE düzeyinin allerjik erişkinlerde ve çocuklarda benzer yaşlardaki bireylere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Ancak allerjik olmayan bireylerde de IgE düzeyleri yüksek olabilir ve normal IgE düzeyleri allerjinin olmadığını göstermez bu nedenle tanısal değeri kısıtlıdır (32).

Epidemiyolojik araştırmalarda atopi göstergesi olarak sıklıkla pozitif epidermal deri testi veya serumda allerjen spesifik IgE varlığı kullanılmaktadır. Ancak bu testler herhangi bir atopik hastalık belirtisi olmadan da pozitif bulunabilir. Atopik hastalığın doğru tanısı için bu testler semptomlar ile birlikte değerlendirilmelidir (33,34).

## **2. 4. Allerjik Hastalıkların Risk Faktörleri**

### **2. 4. 1. Perinatal Risk Faktörleri**

Normalde kordon kanında IgE çok düşüktür. Bazı yenidoğanlarda bu değerin yüksek olması, intrauterin olarak duyarlanmaya işaret etmektedir ve bu çocuklarda allerjik hastalık gelişmesine eğilimlidir (35,36).

Allerjik hastalık gelişimi açısından anne veya babanın atopik hastalık hikayesinin rolü konusunda çelişkili yayınlar vardır (10,36). Anneleri atopik olan çocuklarla babaları atopik olan çocuklar karşılaştırıldığında, anneleri atopik olanlarda daha fazla allerjik hastalık saptanmıştır (37).

### **2. 4. 2. Genetik Faktörler**

Atopinin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin önemli rolü vardır. Atopinin kalıtım biçiminin multifaktöryel ve poligenik olduğu kabul edilmektedir (18).

### **2. 4. 3. Çevresel Risk Faktörleri**

Atopik hastalıkların oluşumunda çevresel faktörlerin etkisi olduğuna dair pek çok kanıt vardır. Monozigot ikizlerin her ikisinde de astım ve allerji görülme oranı ancak %20-60'tır.

Uluslararası çalışmalarda astım ve allerjik hastalıkların geniş bir coğrafi çeşitlilik göstermesi allerjik hastalıkların gelişimindeki çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir (38).

Astım ve atopi özellikle ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Bu ülkelerde genetik olarak benzer bireyler arasında yapılan çalışmalarda kırsal ve kentsel bölgelerdeki hastalık prevalansının farklı olması hava kirliliği ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

Trafiğin yoğun olduğu bölgelerde egzoz gazları ile temasın fazla olması nedeniyle var olan allerjik hastalıkların alevlenme gösterdiği bilinirken, atopi ve allerjik hastalık oluşturup oluşturmayacağı tam olarak bilinmemektedir (38,39).

Egzoz gazlarının çim poleni allerjenlerini, akciğerlere taşıyarak orada birikmesine neden olduğu (40), ayrıca bu parçaların eozinofillerin nazal epitelyum hücre adezyonunu artırarak eozinofil degranülasyonu yaptığı ve nazal IgE yapımını arttırdığı düşünülmektedir (39).

Çocuklar zamanının çoğunu ev içinde geçirmektedir. Bu nedenle ev içi hava kirliliği ve ev allerjenleri (ev tozu akarları, küf mantarları, hamam böceği gibi) ve sigara çok önemlidir. Sigarayla allerjik duyarlanma, astım ve diğer solunum yolu hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Pasif sigara içiciliği ile serum IgE düzeyinde astım ve deri testlerinde aeroallerjenlere karşı duyarlanma vardır (41).

Ayrıca ebeveyni evde sigara içen çocuklarda evde sigara içilmeyen çocuklara göre vizing daha erken ortaya çıkmaktadır (39,41). Ev içi hava kirliliği yaratan diğer önemli maddeler nitrik oksit, nitrojen oksit, karbon monoksit, sülfür dioksit, formaldehit ve endotoksinler gibi biyolojik faktörlerdir (39).

Bu maddeler yemek pişirmek veya ısınmak için kullanılan doğal gaz, odun ve kömürün yanmasından ortaya çıkmaktadır. Allerjik duyarlılaşma için iyi yalıtım sağlanmış ancak iyi havalanmayan binalar önemli risk faktörüdür (39).

#### **2. 4. 5. Obezite**

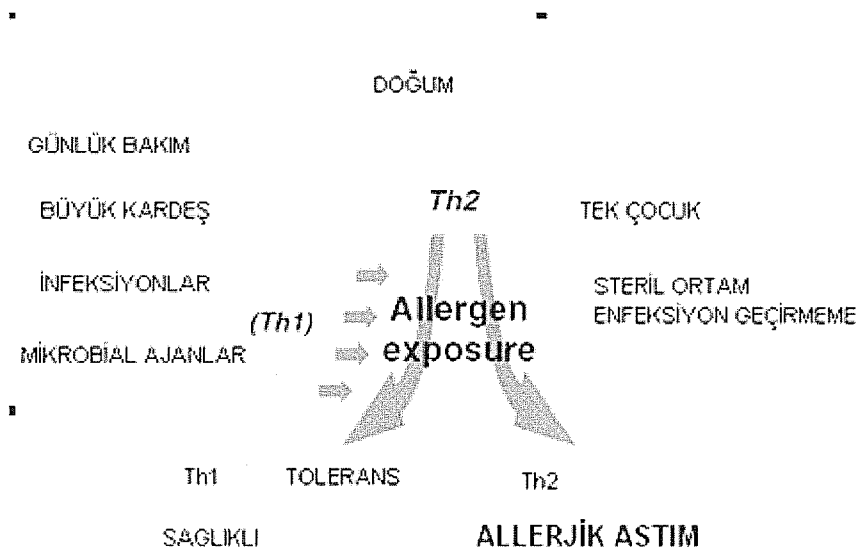
Çocukluk yaş grubunda sık görülen hastalıklardan olan astım ve obezite arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Çünkü astım hastalarında kilo verilmesi ile birlikte akciğer fonksiyonlarında ve morbiditede düzelme saptanmıştır (42).

## 2. 4. 6. Allerjenlerle Karşılaşma

Allerjenlerle karşılaşmanın ve karşılaşılan allerjen miktarının, çocukluk yaş grubunda atopi gelişmesinde çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (43,44). Erken bebeklik döneminde ev tozu akarlarından arındırılmış bir ortamda tutulanlar arasında astım ve vizing prevalansı daha düşük saptanmıştır (45).

## 2. 5. Hijyen Hipotezi

Epidemiyolojik çalışmalar, yaşam biçimindeki ve çevresel faktörlerdeki değişikliklerin allerjik hastalıklardaki artıştan sorumlu olduğu görüşünü desteklemektedir. Özellikle endüstrileşmiş toplumlarda aile yapısının küçülmesi, kişisel bakım ve temizlik standartlarının gelişmesi, böylece daha az enfeksiyona maruz kalma immün sistemin masum maddelere karşı uygunsuz cevap vermesine neden olmaktadır. Bu görüş 'Hijyen hipotezi' olarak bilinmektedir (Şekil 1) (46,47,48). Çeşitli çalışmalara göre çiftlikte yetişmenin allerjik duyarlanma, astım ve saman nezlesinin düşük prevalansı ile ilgili olduğu, özellikle 5 yaş altında çiftlikte yaşamın astım riskini azalttığı düşünülmektedir (48).



Şekil 1. Hijyen hipotezi (48)



Tip1 (Th–1) ve tip 2 (Th–2) T helper hücreleri ve T regülatör hücreler arasındaki denge hijyen hipotezinin immünolojik temelini oluşturmaktadır (6).

Genetik yatkınlığı olan çocuklarda baskın Th hücre fenotipinin belirlenmesinde çevresel faktörlerin ve geçirilen sistemik enfeksiyonların rol oynadığı düşünülmektedir (11). Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında T hücreleri esas olarak Th-2 tip hücrelerden oluşur. Bu durum maternal immün sistemin bir semiallograft olan fetüse karşı tepkisini azaltır.

Postnatal dönemde atopik olmayan bebeğin immün sistemi çevresel etkiler ile (anne sütü, doğum şekli) daha çok Th–1 aracılı cevap şekline dönüşür. Atopik bebeklerde ise Th–2 hücrelerinde artış görülür. Bunlar allerjenlerle plasenta yoluyla karşılaşmışlardır (49). Th–1 aracılı immünite için başlıca uyarıcı mikroorganizmalardır. Endotoksin gibi mikrobiyal ürünlerle uyarılan makrofajlar veya dendritik hücreler IL–12 salgılar. IL–12, Th–1 hücrelerinin önemli bir uyarıcısıdır. Böylece Th1 hâkimiyeti oluşmaktadır (49). Hijyen hipotezine göre eğer IL–12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik enfeksiyonun erken evresinde meydana gelmezse Th–2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir (50).

## **2. 6. Yenidoğan sepsisi**

Sepsis, yaşamın ilk haftası içinde görülen, bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyonun sistemik bulguları ile karakterize klinik bir sendromdur. Tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlara rağmen halen en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (51). Enfeksiyon bulguları ilk 72 saat içinde başlamışsa erken sepsis, daha sonra gelişmişse geç sepsis olarak kabul edilir. Erken sepsis etyopatogenezinde öncelikle obstetrik risk faktörleri rol alır ve mortalitesi yüksektir (%15–50) (52). Geç sepsiste etiyolojik ajanlar genellikle anneden, aile bireylerinden, hastane personelinden ve kontamine aletlerden kaynaklanır. Ölüm oranı erken sepsisten daha düşüktür (%10–20). Olguların yaklaşık %75'i menenjitte birlikte seyredir (53). Hastanede kazanılan sepsisler ise nozokomiyal sepsis olarak tanımlanır (52). Yenidoğan sepsisin görülme sıklığı 1–5/1000 canlı doğan oranındadır (54). Tablo 5'de yenidoğan sepsisi risk faktörleri gösterilmiştir (55).

**Tablo 5. Yenidoğan Sepsisi Risk Faktörleri (55)**

---

|   |
|---|
| Erken membran rüptürü (EMR)   |
| Annede idrar yolu enfeksiyonu olması  |
| Gebelik sırasında yapılan girişimler (amniosentez, koryonik villus örnekleme) |
| Maternal ateş, lökositoz, koryoamnionitis                                     |
| Perinatal hipoksi   |
| Doğumda canlandırma uygulanması   |
| Septik- travmatik doğum (evde doğum gibi )                                    |
| Annenin genital bölgesinde E. coli, Grup B streptokok kolonizasyonu           |
| Düşük doğum ağırlığı  |
| Erkek cinsiyet  |
| Prematürite   |
| Galaktozemi   |
| Konjenital anomaliler   |
| Konjenital immün defektler  |
| Çoğul gebelik   |

---

Yenidoğan sepsisine özgü klinik bulgu yoktur. Özellikle erken dönemde çok belirsizdir ve diğer yenidoğan sorunlarından klinik olarak ayıramayabilir. Yenidoğan sepsisi tanısı için, ciddi sistemik hastalığı olan yenidoğanda enfeksiyon dışı nedenlerin ekarte edilmesi ve enfeksiyonun gösterilmesi gerekir. Sepsisten şüphelenildiği durumlarda gerekli tetkikler ve kültürler alınarak uygun tedavi başlanmalıdır (53).

Tanı klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi ile mümkündür. Yenidoğan sepsisinin kesin tanısı patojen mikroorganizmanın kandan izole edilmesidir.

Ancak, bakteriyemik fazda örnek alınmamışsa veya kan örneği yetersizse kan kültürü negatif gelebilir, yani sepsis tanısı için duyarlılığı %50-80'dir (54). Periferik beyaz küre sayımı hızlı ve yararlı bir testtir, ancak nonspesifiktir. Beyaz küre sayısının  $5000/\text{mm}^3$ 'ün altında veya  $20.000/\text{mm}^3$  üzerinde olması ve İ/T (immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı) oranının 0,2'nin üzerinde olması bakteriyel enfeksiyonu düşündürmektedir (54).

Total immatür nötrofil sayıları ile İ/T nötrofil oranı birlikte artmış olması %94–100 oranında özgülüğe sahiptir (54). C-reaktif protein (CRP) karaciğerden sentezlenen akut faz reaktanıdır, IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  en önemli uyaranlarıdır. CRP enfeksiyonun başlangıcından 4–6 saat sonra yükselmeye başlar 24–48 saat sonra tepe yapar ve enfeksiyon kontrol altına alınana kadar yüksek kalır. Yenidoğanda 3,0 mg/dl üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilmektedir. Ancak, sepsis dışında mekonyum aspirasyonu, maternal ateş, EMR, prenatal asfiksi, intraventiküler hemoraji varlığında da yüksek olabilir. Klinikte tedaviye yanıtın izleminde kullanılır (54).

## **2. 7. Yenidoğan sepsisi ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişki**

Hiyjen hipotezi ile ilişkili olarak yaşamın erken döneminde endotoksin maruziyetinin tip 1 immunitiyi artırarak tekrarlayan allerjen duyarlanmasından koruduğu sanılmaktadır. Yenidoğan sepsisinin Th1 artışına bağlı olarak allerji gelişiminden koruduğu yönünde çalışmalar vardır (6,7).

## **2. 8. İmmün Cevap**

CD4+ T hücreler farklı patojenlere karşı immün cevabı belirleyen ve düzenleyen hücrelerdir. CD4+ T hücreleri arasından organizmaya özgü (self) antijen ve zararsız dış antijenlere karşı immün cevaplar oluşmasını önleme, patojenlere karşı yıkıcı immün cevapların kontrolünü sağlayabilen hücre alt grupları olduğu anlaşılmıştır. Periferik toleransın sağlanmasından sorumlu bu hücrelere regülatuar T hücre (Treg) denilmektedir (56). Bağışıklık sistemi immün yanıtı oluştururken aşırıya kaçmamalı ve kendi dokularına zarar vermemelidir, buna immünolojik self tolerans denilmektedir, Treg hücrelerle sağlanmaktadır (57).

### **2. 8. 1. Regülatuar T (Treg) Hücreleri**

Treg hücreler gebelik immünolojisinde de önemli rol oynamaktadır. Erken gebelik döneminde desidual ve/veya periferik kan Treg hücrelerin arttığı, doğum sonrası dönemde ise azaldığı, fetusun immünolojik reddini önledikleri bilinmektedir (58). Ancak Treg hücrelerin doğum şekli ile ilişkisi konusunda bilgi yoktur.

Son yıllarda doğumda ölçülebilir belirteçlerin tanımlanması ile çocukluk ve erişkin dönemlerde gelişebilecek hastalıkların (atopik hastalıklar gibi) önceden belirlenmesi büyük ilgi çekmektedir. Ancak doğum şeklinin bu belirteçlere etkisi ile ilgili çalışma sayısı çok azdır (59).

## **2. 9. Doğum şekli ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişki**

Belirlenebildiği kadarı ile İngilizce literatürde doğum şeklinin yenidoğanın immün sistemi üzerine etkisinden ilk defa Frazier ve ark bahsetmiştir. Bu çalışma ile doğum şeklinin yenidoğanın polimorfonükleer hücre sayılarının ve fonksiyonlarının değiştiğini göstermişlerdir (60). Chirico ve ark. yaptığı araştırma ile vajinal yolla doğan bebeklerde lökosit ve nötrofil sayılarının sezaryenle doğan bebeklerinkinden daha yüksek olduğu ve bu bulgunun on iki saat boyunca devam ettiği gösterilmiştir (61). Sezaryen oranlarındaki artışla birlikte atopik hastalıkların da artması, bu iki süreç arasında ilişki olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Kero ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmasında sezaryen oranındaki artış ile atopik hastalıkların artışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (62).

Daha sonra Negele ve ark. sezaryenle doğan bebeklerin barsak florasının değişmesinin atopik hastalıkları arttırabileceği hipotezinden yola çıkarak 2500 bebeğin iki yıllık takibi sonucu elde ettikleri sonuçlar da bu bulguyu desteklemiştir (63). Penders ve ark.'nın 2006'da yayınladıkları çalışmada 1032 bebekten oluşan kohortun gaita örnekleri değerlendirildiğinde en sağlıklı floranın normal yolla evde doğan ve anne sütü alan bebeklerde olduğu gösterilmiştir (64).

Görüldüğü gibi doğum şeklinin yenidoğanın immün sisteminin gelişimi üzerine önemli etkileri olduğunu gösteren bilgiler vardır. Ancak literatürde, doğum şeklinin yenidoğan immün sisteminin homeostazisini sağlayan Treg hücreler üzerine etkisi ile ilgili olarak yakın zamanda yapılmış iki çalışma vardır. Bunlardan birinde Treg hücrelerin hem anne, hem de bebeklerde vajinal doğumda daha yüksek olduğu ve aynı zamanda serum kortizol seviyeleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,9).

### 3. KATILIMCILAR VE YÖNTEM

#### *Katılımcıların belirlenmesi*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan kliniği, Düzey 2 ve Düzey 3 olarak iki birimden oluşan, 30 küvöz ve 14 ventilatöre sahip, yılda 1000–1200 civarında hasta kabul eden bir klinik olup, Orta Karadeniz bölgesinin en büyük referans merkezidir. Düzey 2 biriminin kayıtları incelenerek Ocak 2003-Ocak 2008 yılları arasında takip edilen 5100 bebekten klinik ve laboratuvar bulguları ile yenidoğan sepsisi geçirip iyileşen miadında, uygun ağırlığa sahip (AGA) 105 bebek belirlendi. Bunlardan 98 tanesinin kayıtlarına ulaşıldı. Örneklem büyüklüğünün %85 güç ile değerlendirildiğinde, miadında vajinal yolla doğan 20, sezaryenle doğan 20 bebek olması planlandı. Dolaşım bozukluğu, solunum sıkıntısı, siyanoz, letarji, huzursuzluk, apne, emmeme, taşipne veya bradipne gibi sepsisin klinik bulgularını gösteren, çıkış teşhisi sepsis olan bu 98 bebek arasından; kan kültürü pozitifliği (mutlak sepsis) veya en az bir laboratuvar bulgusu olan [BK >15000/mm<sup>3</sup>, CRP pozitifliği (>3 mg/dL), İ/T>0.16] olan (muhtemel sepsis) (6, 51), ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden, vajinal yolla doğan 15 çocuk, sezaryenle doğan 20 çocuk ve bunların yenidoğan sepsisi geçirmemiş kardeşleri çalışmaya alındı. Çevresel ve genetik etkilerin en aza ineceği düşüncesi ile kontrol grubu olarak yaşı en yakın kardeş alındı. Kardeşlerin dağılımında da 20'sinin vajinal yolla, 20'sinin sezaryenle doğmuş olmasına dikkat edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri; anne için gebelik esnasında ateş, atopi, kollajen doku hastalığı, otoimmün hastalık ve immün yetmezlik, erken membran rüptürü (>18 saat), mekonyumlu amnion sıvısı, plasenta previa, abruptio plasenta, antenatal steroid ve ilaç kullanımı; bebek için makat geliş, çoğul gebelik, doğumsal anomali, <7 apgar, prematürite (<37 hafta), SGA (gebelik yaşına göre küçük) bebekler idi.

#### *ISAAC anketi*

Bu çocukların ailelerine ulaşıp, çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya katılım için onayları alındıktan sonra; önce üç modülden oluşan sayfa 13-15'te verilen Türkçeye çevrilmiş standart ISAAC formu (13, 14) anne tarafından araştırmacı eşliğinde dolduruldu (6).

### ***Fizik Muayene***

Araştırmacı tarafından bütün çocukların fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede allerjik konjunktivit açısından Dennie's-Morgan halkası, konjunktival hiperemi (göz bulguları); allerjik rinit açısından seröz akıntı, nazal oluklaşma, mukozal solukluk (burun bulguları); atopik dermatit açısından cilt kuruluğu, kaşıntı izleri (deri bulguları); astım açısından göğüs deformitesi, vizing veya ronkslerin varlığı (solunum bulguları) incelendi (15).

### ***Laboratuvar İncelemeleri***

Çalışmaya alınan bütün çocuklardan tam kan sayımı için 2 cc EDTA'lı tüpe, solunum yolu allerjen tarama testi (Phadiatop) için ise 3 cc düz tüpe kan alındı. Tam kan sayımı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Coulter cihazı ile değerlendirilerek total eozinofil sayısı (TES) belirlendi.

Düz tüpe alınan kan 3000 devirde 5 dk santrifüj ile serumu ayrılıp, otomatik pipetle iki ayrı plastik serum tüpüne konuldu. Bir tüp ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda nefelometrik yöntem ile serum total IgE düzeyi, alt sınır 17 kU/L olmak üzere belirlendi. Diğer tp ise Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi ocuk İmmünolojisi Laboratuvarında -80°C derin dondurucuda saklandı. Çalışmanın sonunda bu serumlar ile, Ankara Düzen Laboratuvarı'nda Phadiatop spesifik IgE kiti ile solunum yolu allerjenlerine duyarlık olup olmadığı belirlendi. Serum spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/l'den fazla olanlar atopik olarak kabul edildi (22).

### ***Hastalık Tanımları***

ISAAC anketi astım modülünün 2. ve 6. sorularına olumlu cevap veren katılımcı, total skoru 6 ve üstünde ise ***ISAAC'e göre astım*** kabul edildi. Bu katılımcının fizik muayenede en az bir solunum yolu bulgusu varsa ve serum total IgE değeri yaşına göre yüksek veya phadiatopu pozitif ise ***doktor tanılı atopik astım*** olarak kabul edildi (14,15,24). ISAAC anketi allerjik rinit modülünün 1. ve 2. sorularına olumlu cevap veren katılımcı, total skoru 8 ve daha fazla ise ***ISAAC'e göre allerjik rinit***, eğer phadiatopu pozitif ise ***doktor tanılı allerjik rinit*** olarak kabul edildi (15).

ISAAC anketi atopik egzema modülünün 1. ve 3. sorularına olumlu cevap veren katılımcı, total skoru 7 ve daha fazla ise **ISAAC'e göre atopik egzema**, eğer serum total IgE'si yaşına göre yüksek ise **doktor tanıli atopik egzema** olarak kabul edildi (16).

### ***İstatistik Değerlendirme***

İstatistik değerlendirmeler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bioistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Grupların istatistiksel karşılaştırmasında Fisher's exact testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kohort deneme planında rölatif riskler ve %95 güven aralıkları tablo halinde verildi.

#### 4. BULGULAR

Yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda doğum şeklinin allerjik hastalıklar, özellikle de astım gelişimi üzerine etkisi olup olmadığının araştırıldığı bu çalışmada, her iki doğum şekli için 20'şer çocuk değerlendirilmesi planlanmış olmasına rağmen, belirlenen 105 çocuktan kayıtlarına ulaşılabilen 98'i arasında yukarıda belirtilen kriterlere uyan yalnızca 15 vajinal yolla doğmuş çocuk değerlendirilebildi.

Yenidoğan döneminde sepsis geçiren ve normal yolla doğmuş çocukların grubu SVY; sezaryenle doğmuş çocukların grubu CS; yenidoğan döneminde sepsis geçirmemiş ve normal yolla doğmuş çocukların grubu KSVY, sezaryenle doğmuş çocukların grubu ise KCS olarak yazıldı.

Tablo 6 ve 7'de yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocukların (SVY ve CS grupları) demografik ve sepsis ile ilgili verileri sunuldu.



Tablo 6. SVY grubunun yenidoğan dönemindeki demografik ve sepsis ile ilgili verileri

| Adı    | Gebelik Haftası | Doğum Ağırlığı (gram) | Sepsis (Erken / Geç) | Anne süti (/ay) | Sigara Maruziyeti | BK (/mm3) | CRP (mg/dl) | İ/T  | Kan Kültüründe Üreme     |
|--------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|-------------------|-----------|-------------|------|--------------------------|
| 1 SEA  | 38              | 2800                  | G                    | 3               | 0                 | 8100      | 3           | 0.16 | K. Pnömonia              |
| 2 MEG  | 41              | 3470                  | E                    | 18              | 1                 | 35600*    | 3           | 0.1  | -                        |
| 3 ŞK   | 42              | 3010                  | E                    | 10              | 1                 | 10000     | 38          | 0.05 | S. epidermidis           |
| 4 ÖK   | 38              | 3860                  | E                    | 5               | 0                 | 58700     | 13          | 0.05 | S. aureus                |
| 5 YK   | 39              | 2670                  | G                    | 6               | 0                 | 25100     | 3           | 0.12 | -                        |
| 6 RB   | 40              | 3350                  | G                    | 12              | 0                 | 13800     | 9           | 0.1  | S. epidermidis           |
| 7 GY   | 39              | 3750                  | G                    | 6               | 0                 | 8730      | 64          | 0.2  | S.hominis                |
| 8 MEA  | 41              | 3420                  | E                    | 2               | 1                 | 26600     | 15          | 0.1  | -                        |
| 9 GK   | 38              | 2550                  | E                    | 6               | 0                 | 8400      | 13          | 0.1  | -                        |
| 10 ZŞ  | 39              | 4850                  | E                    | 4               | 0                 | 9640      | 3           | 0.18 | -                        |
| 11 AEA | 40              | 3880                  | G                    | 24              | 1                 | 6700      | 3           | 0.12 | K. Pnömonia              |
| 12 EÖ  | 39              | 2600                  | G                    | 0               | 1                 | 30000     | 35          | 0.11 | Koagülaz (-) Stafillokok |
| 13 İD  | 38              | 3160                  | G                    | 1               | 1                 | 60360     | 28          | 0.22 | -                        |
| 14 SG  | 39              | 3310                  | G                    | 24              | 0                 | 11370     | 13          | 0.1  | -                        |
| 15 SA  | 39              | 3200                  | E                    | 5               | 0                 | 17260     | 3           | 0.1  | -                        |

|                    |           |             |       |                       |               |                             |            |        |
|--------------------|-----------|-------------|-------|-----------------------|---------------|-----------------------------|------------|--------|
| <b>X±SD</b>        | 39.3±1.23 | 3325±603    | 8G/7E | 8.4±7.7<br>(medyan 6) | 9 var / 6 yok | 22024±17699<br>(8100-60360) | 16.4±17.   | -      |
| <b>(min-maks)</b>  | (38-42)   | (2550-4850) | -     | (0-24)                |               | (3-64)                      | (0.1-0.22) | -      |
| <b>Yüksek n(%)</b> | -         |             |       |                       |               | 7 (47)                      | 4 (27)     | 7 (47) |

\* BK >15000/mm<sup>3</sup>, CRP pozitifliği (>3 mg/dL), İ/T>0.16] olan (muhtemel sepsis) değerler koyu olarak yazıldı.

Tablo 7. CS grubunun yenidoğan dönemindeki demografik ve sepsis ile ilgili verileri

| Adı    | Gebelik Haftası | Doğum Ağırlığı (gram) | Sepsis (Erken/ Geç) | Anne süttü (/ay) | Sigara Maruziyeti | BK (/mm3) | CRP (mg/dl) | İ/T  | Kan Kültüründe Üreme |
|--------|-----------------|-----------------------|---------------------|------------------|-------------------|-----------|-------------|------|----------------------|
| 1 FÇ   | 38              | 3180                  | G                   | 2                | 1                 | 16200     | 3           | 0.09 | -                    |
| 2 RGD  | 38              | 3100                  | G                   | 18               | 1                 | 15200     | 115         | 0.37 | -                    |
| 3 MM   | 39              | 3140                  | G                   | 8                | 0                 | 12500     | 4           | 0.14 | S. epidermidis       |
| 4 MT   | 38              | 2500                  | G                   | 1                | 1                 | 2600      | 179         | 0.21 | K. pnömonia          |
| 5 NCP  | 39              | 3100                  | E                   | 2                | 0                 | 17000     | 3           | 0.1  | S. epidermidis       |
| 6 DB   | 39              | 2880                  | E                   | 0                | 0                 | 36800     | 3           | 0.02 | -                    |
| 7 AK   | 39              | 4110                  | E                   | 6                | 0                 | 15800     | 12          | 0.05 | -                    |
| 8 Eİ   | 40              | 3160                  | E                   | 8                | 0                 | 19500     | 6           | 0.1  | -                    |
| 9 NKÜ  | 40              | 4000                  | G                   | 12               | 1                 | 3590      | 3           | 0.23 | -                    |
| 10 BBİ | 38              | 2560                  | G                   | 2                | 0                 | 20700     | 3           | 0.1  | -                    |
| 11 AKB | 39              | 2840                  | G                   | 0                | 1                 | 14400     | 237         | 0.26 | S. aureus            |

|                    |            |           |             |               |                         |               |              |           |             |             |
|--------------------|------------|-----------|-------------|---------------|-------------------------|---------------|--------------|-----------|-------------|-------------|
| <b>12</b>          | <b>BA</b>  | 38        | 2500        | E             | 12                      | 0             | 13900        | 3         | <b>0.26</b> | -           |
| <b>13</b>          | <b>EH</b>  | 38        | 2780        | E             | 2                       | 0             | <b>29400</b> | 5         | 0.1         | -           |
| <b>14</b>          | <b>ÖTK</b> | 38        | 3300        | E             | 3                       | 0             | <b>32000</b> | 3         | 0.08        | K. pnömonia |
| <b>15</b>          | <b>SK</b>  | 39        | 3500        | E             | 6                       | 0             | 11400        | <b>38</b> | <b>0.25</b> | -           |
| <b>16</b>          | <b>BBK</b> | 38        | 3150        | E             | 18                      | 1             | <b>16800</b> | <b>27</b> | 0.1         | -           |
| <b>17</b>          | <b>AŞ</b>  | 38        | 2500        | E             | 6                       | 1             | <b>16800</b> | 3         | 0.1         | -           |
| <b>18</b>          | <b>ZMG</b> | 38        | 3020        | G             | 4                       | 0             | 8900         | <b>10</b> | 0.1         | -           |
| <b>19</b>          | <b>MCK</b> | 39        | 3050        | G             | 3                       | 0             | 7700         | <b>13</b> | 0.1         | S. aureus   |
| <b>20</b>          | <b>OT</b>  | 39        | 2800        | G             | 5                       | 1             | 10000        | 3         | <b>0.2</b>  | S. aureus   |
| <b>X±SD</b>        |            | 38.6±0,68 | 3058±441    | 10 G/<br>10 E | 5.9±5,3<br>(medyan 4,5) | 11 yok/ 8 var | 16059±8689   | -         | -           | -           |
| <b>(min-maks)</b>  |            | (38-40)   | (2500-4100) | -             | (0-18)                  |               | 11 (55)      | (3-237)   | (0.1-0.37)  |             |
| <b>Yüksek n(%)</b> |            |           |             |               |                         |               |              | 10 (50)   | 7 (35)      | 7 (35)      |

\* BK >15000/mm3, CRP pozitifliği (>3 mg/dL), İ/T>0.16] olan (muhtemel sepsis) değerler koyu olarak yazıldı

**Tablo 8. SVY grubunun güncel yaşı ve toplu tetkik sonuçları**

|                    | <b>Adı</b> | <b>Yaş<br/>(yıl)</b> | <b>TES*<br/>(/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>Serum Total<br/>IgE**<br/>(mg/dl)</b> | <b>Phadiatop<br/>(kU/L)</b> |
|--------------------|------------|----------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------|
| <b>1</b>           | <b>SEA</b> | 3                    | 100                               | <b>26</b>                                | 0                           |
| <b>2</b>           | <b>MEG</b> | 2                    | 400                               | 30                                       | 0.04                        |
| <b>3</b>           | <b>ŞK</b>  | 3,5                  | 200                               | 17.6                                     | 0                           |
| <b>4</b>           | <b>ÖK</b>  | 3                    | 200                               | 17.6                                     | 0.01                        |
| <b>5</b>           | <b>YK</b>  | 3,5                  | 200                               | 17                                       | 0.01                        |
| <b>6</b>           | <b>RB</b>  | 3                    | <b>700</b>                        | <b>368</b>                               | 0.26                        |
| <b>7</b>           | <b>GY</b>  | 2                    | 100                               | 17                                       | 0                           |
| <b>8</b>           | <b>MEA</b> | 3                    | 100                               | <b>20.7</b>                              | 0                           |
| <b>9</b>           | <b>GK</b>  | 3,5                  | 0                                 | <b>119</b>                               | 0.02                        |
| <b>10</b>          | <b>ZŞ</b>  | 7                    | 200                               | 75                                       | 0.06                        |
| <b>11</b>          | <b>AEA</b> | 3                    | <b>500</b>                        | 18                                       | 0                           |
| <b>12</b>          | <b>EÖ</b>  | 7                    | 100                               | <b>1170</b>                              | <b>3.98</b>                 |
| <b>13</b>          | <b>İD</b>  | 6                    | <b>500</b>                        | <b>801</b>                               | <b>1.69</b>                 |
| <b>14</b>          | <b>SG</b>  | 6,5                  | 400                               | <b>130</b>                               | <b>0.54</b>                 |
| <b>15</b>          | <b>SA</b>  | 7                    | 400                               | <b>442</b>                               | <b>0.78</b>                 |
| <b>X±SD</b>        |            | 4.2±1.89             | 200                               | 30 (medyan)                              | -                           |
| <b>(min-maks)</b>  |            | (2-7)                | (0-700)                           | (17-1170)                                | (0-3,98)                    |
| <b>Yüksek n(%)</b> |            | -                    | 3 (20)                            | 8 (53)                                   | 4 (27)                      |

\*TES: Total eozinofil sayısı

\*\*Yüksek olan değerler koyu yazıldı

**Tablo 9. CS grubunun güncel yaşı ve toplu tetkik sonuçları**

|                    | <b>Adı</b> | <b>Yaş<br/>(Yıl)</b> | <b>TES*<br/>(/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>Serum Total<br/>IgE**<br/>(kU/L)</b> | <b>Phadiatop**<br/>(kU/L)</b> |
|--------------------|------------|----------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>1</b>           | <b>FÇ</b>  | 3                    | 100                               | <b>74</b>                               | 0.01                          |
| <b>2</b>           | <b>RGD</b> | 3,5                  | 100                               | 18                                      | 0.01                          |
| <b>3</b>           | <b>MM</b>  | 3                    | 200                               | <b>59</b>                               | 0.02                          |
| <b>4</b>           | <b>MT</b>  | 4                    | <b>900</b>                        | <b>437</b>                              | <b>52.4</b>                   |
| <b>5</b>           | <b>NCP</b> | 2,5                  | 100                               | 17,6                                    | 0                             |
| <b>6</b>           | <b>DB</b>  | 3,5                  | 300                               | <b>50</b>                               | 0.01                          |
| <b>7</b>           | <b>AK</b>  | 2                    | 100                               | 17.6                                    | <b>1.19</b>                   |
| <b>8</b>           | <b>Eİ</b>  | 2                    | <b>600</b>                        | <b>69</b>                               | 0.02                          |
| <b>9</b>           | <b>NKÜ</b> | 2                    | 300                               | <b>40</b>                               | 0.03                          |
| <b>10</b>          | <b>BBİ</b> | 2                    | 100                               | 17.6                                    | 0.02                          |
| <b>11</b>          | <b>AKB</b> | 2,5                  | 100                               | 28                                      | 0.01                          |
| <b>12</b>          | <b>BA</b>  | 3                    | 100                               | 18                                      | 0.01                          |
| <b>13</b>          | <b>EH</b>  | 5,5                  | <b>600</b>                        | <b>370</b>                              | <b>3</b>                      |
| <b>14</b>          | <b>ÖTK</b> | 6                    | 200                               | <b>162</b>                              | <b>1.94</b>                   |
| <b>15</b>          | <b>SK</b>  | 7                    | 100                               | 123                                     | 0.01                          |
| <b>16</b>          | <b>BBK</b> | 6                    | 200                               | 20                                      | 0.01                          |
| <b>17</b>          | <b>AŞ</b>  | 6                    | 100                               | 26                                      | 0.01                          |
| <b>18</b>          | <b>ZMG</b> | 3,5                  | 200                               | 31                                      | 0.06                          |
| <b>19</b>          | <b>MCK</b> | 7                    | 100                               | 44                                      | 0.01                          |
| <b>20</b>          | <b>OT</b>  | 7                    | 300                               | 37                                      | 0                             |
| <b>X±SD</b>        |            | 4.05±1.85            | 150                               | 38.5(medyan)                            | -                             |
| <b>(min-maks)</b>  |            | (2-7)                | (100-900)                         | (17.6-437)                              | (0-1.94)                      |
| <b>Yüksek n(%)</b> |            | -                    | 3 (15)                            | 8 (40)                                  | 4 (20)                        |

\*TES: Total eozinofil sayısı, \*\*Yüksek olan değerler koyu yazıldı.

**Tablo 10. SVY grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları**

| <b>Adı</b> | <b>Göz<br/>Bulgusu</b> | <b>Burun<br/>Bulgusu</b> | <b>Solunum<br/>Bulgusu</b> | <b>Deri<br/>Bulgusu</b> |
|------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <b>EÖ</b>  | -                      | -                        | -                          | -                       |
| <b>İD</b>  | -                      | Var                      | -                          | Var                     |
| <b>SG</b>  | Var                    | Var                      | -                          | Var                     |
| <b>SA</b>  | -                      | -                        | -                          | -                       |

**Tablo 11. CS grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları**

| <b>Adı</b> | <b>Göz<br/>Bulgusu</b> | <b>Burun<br/>Bulgusu</b> | <b>Solunum<br/>Bulgusu</b> | <b>Deri<br/>Bulgusu</b> |
|------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <b>MT</b>  | -                      | Var                      | -                          | -                       |
| <b>EH</b>  | -                      | Var                      | -                          | -                       |
| <b>ÖTK</b> | -                      | Var                      | -                          | -                       |

**Tablo 12. KSVY grubunun bazı demografik verileri ve toplu tetkik sonuçları**

|                   | Adı | Yaş<br>(yıl) | Anne sütü<br>(/ay) | Sigara<br>Maruziyeti | TES*<br>(/mm3) | Serum Total<br>IgE**(kU/L) | Phadiatop**<br>(kU/L) |
|-------------------|-----|--------------|--------------------|----------------------|----------------|----------------------------|-----------------------|
| 1                 | MA  | 5.5          | 6                  | 0                    | 100            | 17.6                       | 0                     |
| 2                 | YÇ  | 9            | 3                  | 1                    | 100            | 35                         | 0.03                  |
| 3                 | RG  | 10           | 9                  | 1                    | 300            | <b>752</b>                 | 0.23                  |
| 4                 | ŞT  | 8.5          | 6                  | 1                    | 100            | 40                         | 0.01                  |
| 5                 | RG  | 9            | 6                  | 1                    | <b>600</b>     | <b>891</b>                 | <b>97.3</b>           |
| 6                 | Eİ  | 6.5          | 6                  | 0                    | 200            | <b>147</b>                 | 0.05                  |
| 7                 | Eİ  | 10           | 3                  | 0                    | 300            | 43                         | 0                     |
| 8                 | ÖK  | 5            | 6                  | 0                    | 100            | 17.6                       | 0.01                  |
| 9                 | OK  | 10           | 8                  | 0                    | 100            | 55                         | 0.01                  |
| 10                | RC  | 10           | 5                  | 0                    | 0              | 20                         | 0.01                  |
| 11                | AA  | 8.5          | 8                  | 1                    | <b>500</b>     | 53                         | 0.02                  |
| 12                | DA  | 8.5          | 4                  | 0                    | 100            | <b>168</b>                 | <b>0.47</b>           |
| 13                | MK  | 9            | 18                 | 1                    | 100            | 33                         | 0                     |
| 14                | KŞ  | 10           | 4                  | 0                    | 0              | 26                         | 0.06                  |
| 15                | HŞ  | 10           | 3                  | 0                    | 0              | 22                         | 0.01                  |
| 16                | HEA | 5.5          | 24                 | 1                    | 100            | <b>208</b>                 | 0.03                  |
| 17                | FK  | 9            | 10                 | 0                    | <b>800</b>     | 135                        | 0.12                  |
| 18                | ST  | 10           | 6                  | 1                    | 100            | 22                         | 0.02                  |
| 19                | ST  | 9            | 5                  | 1                    | 300            | 83                         | 0.01                  |
| 20                | ÖE  | 8.5          | 5                  | 1                    | 300            | <b>245</b>                 | <b>1.11</b>           |
| <b>X±SD</b>       |     | 8.38±1.82    | 7.2±5,1            |                      | 200±212        | 51(medyan)                 | -                     |
| <b>(min-maks)</b> |     | (5.5–10)     | (3–24)             |                      | (0–800)        | (17.6–891)                 | (0–97,3)              |
| <b>n(%)</b>       |     | -            | Medyan 6)          | 10 (50)              | 3 (15)         | 6 (30)                     | 3 (15)                |

\*TES: Total eozinofil sayısı

\*\*Yüksek olan değerler koyu yazıldı



**Tablo 13. KCS grubunun bazı demografik verileri ve toplu tetkik sonuçları**

|    | Adı         | Yaş<br>(yıl) | Anne sütü<br>(/ay) | Sigara<br>Maruziyeti<br>var<br>n(%) | TES*<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Serum<br>Total<br>IgE**<br>(kU/L) | Phadiatop**<br>(kU/L) |
|----|-------------|--------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| 1  | YÇ          | 4.5          | 2                  | 1                                   | 0                           | 51                                | 0,03                  |
| 2  | AD          | 9            | 18                 | 1                                   | 200                         | 602                               | 0,31                  |
| 3  | NB          | 5.5          | 18                 | 1                                   | 200                         | 115                               | 0,06                  |
| 4  | İB          | 7.5          | 4                  | 0                                   | 400                         | 18                                | 0                     |
| 5  | Eİ          | 6.5          | 18                 | 0                                   | 100                         | 32                                | 0,01                  |
| 6  | AB          | 8            | 0                  | 1                                   | 100                         | 25                                | 0,01                  |
| 7  | YK          | 8            | 0                  | 1                                   | 1100                        | 1100                              | 0,02                  |
| 8  | MEA         | 8            | 24                 | 0                                   | 200                         | 18                                | 0,03                  |
| 9  | RA          | 10           | 18                 | 0                                   | 500                         | 18                                | 0,01                  |
| 10 | KÖ          | 4            | 5                  | 0                                   | 200                         | 340                               | 0,02                  |
| 11 | SG          | 9.5          | 6                  | 0                                   | 500                         | 731                               | 17,2                  |
| 12 | YEÇ         | 10           | 8                  | 1                                   | 0                           | 42                                | 0,56                  |
| 13 | SB          | 9            | 6                  | 0                                   | 400                         | 825                               | 0,07                  |
| 14 | ATY         | 4            | 6                  | 1                                   | 200                         | 27                                | 0                     |
| 15 | EK          | 10           | 8                  | 0                                   | 500                         | 219                               | 0,46                  |
| 16 | EA          | 4.5          | 5                  | 1                                   | 40                          | 17.6                              | 0.07                  |
| 17 | İK          | 10           | 2                  | 1                                   | 100                         | 32                                | 0,02                  |
| 18 | BV          | 5.5          | 6                  | 0                                   | 200                         | 40                                | 0,11                  |
| 19 | ÖD          | 7.5          | 2                  | 1                                   | 200                         | 63                                | 0,01                  |
| 20 | SD          | 5            | 3                  | 1                                   | 400                         | 612                               | 0,07                  |
|    | <b>X±SD</b> | 7.4±2.14     | 7.9±7,1            | 11 (55)                             | 291±251                     | 42(medyan)                        | -                     |

|                   |        |          |          |             |          |
|-------------------|--------|----------|----------|-------------|----------|
| <b>(min-maks)</b> | (4-10) | (0-24)   | (0-1100) | (17.6-1100) | (0-17,2) |
| <b>Yüksek</b>     | -      | 6(Medyn) | 4 (20)   | 9 (45)      | 3 (15)   |
| <b>n(%)</b>       |        |          |          |             |          |

\*TES: Total eozinofil sayısı

\*\*Yüksek olan değerler koyu yazıldı.

**Tablo 14. KSVY grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları**

| <b>Adı</b> | <b>Göz Bulgusu</b> | <b>Burun Bulgusu</b> | <b>Solunum Bulgusu</b> | <b>Deri Bulgusu</b> |
|------------|--------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| <b>RG</b>  | Var                | Var                  | -                      | -                   |
| <b>DA</b>  | -                  | Var                  | -                      | Var                 |
| <b>ÖE</b>  | -                  | Var                  | -                      | Var                 |

**Tablo 15. KCS grubunda atopisi belirlenen çocukların fizik muayene bulguları**

| <b>Adı</b> | <b>Göz Bulgusu</b> | <b>Burun Bulgusu</b> | <b>Solunum Bulgusu</b> | <b>Deri Bulgusu</b> |
|------------|--------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| <b>SG</b>  | Var                | Var                  | -                      | -                   |
| <b>EK</b>  | -                  | Var                  | -                      | -                   |

Tablo 16'da grupların demografik verileri ve sepsis ile ilgili verileri karşılaştırıldı. Sepsis ile ilgili verilerde, anne sütü ve sigara gibi perinatal faktörlerde gruplar arasında fark olmadığı belirlendi.

Tablo 16. Grupların demografik ve sepsis ile ilgili verilerinin karşılaştırılması

|             | Güncel Yaş |        | Cins (K/E) | Doğum         |        | Anne sütü (ay) X±SD | Sigara Maruziyeti Var n(%) | Sepsis (E/G) | BK ↑  | CRP ↑ | İ/T ↑ | Kültür Pozitif |
|-------------|------------|--------|------------|---------------|--------|---------------------|----------------------------|--------------|-------|-------|-------|----------------|
|             | (Yıl) X±SD | Medyan |            | Ağırlığı X±SD | Medyan |                     |                            |              |       |       |       |                |
| SVY (n=15)  | 3.5±1,8    | 4.2    | 4 / 11     | 3325±603      | 3310   | 8.4±7,76            | 6 (40)                     | 7 / 8        | 7     | 9     | 3     | 7              |
| CS (n=20)   | 3.5±1,8    | 4      | 8 / 12     | 3058±441      | 3075   | 5.9±5,3             | 8 (40)                     | 10 / 10      | 10    | 11    | 6     | 7              |
| KSVY (n=20) | 8.5±1,6    | 9      | 11 / 9     | 3277±590      | 3275   | 7.2±5,1             | 10 (50)                    | -            | -     | -     | -     | -              |
| KCS (n=20)  | 7.3±2,3    | 7.7    | 13 / 7     | 3334±458      | 3300   | 7.9±7,1             | 11 (55)                    | -            | -     | -     | -     | -              |
| p           |            |        |            |               |        | 0.240               | 0.13                       |              | 0.497 | 0.780 | 0.681 | 0.511          |

**Tablo 17. Grupların ISAAC tanılarına göre karşılaştırılması**

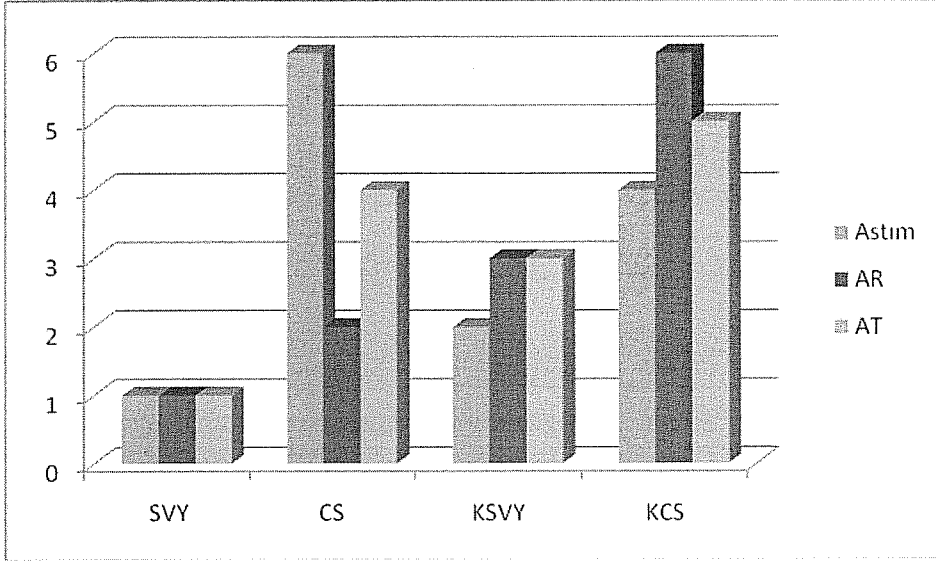
|             | <b>Astım</b> | <b>AR</b>   | <b>AT</b>   | <b>Astım+AR</b> | <b>Astım+AT</b> |
|-------------|--------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|
|             | <b>n(%)</b>  | <b>n(%)</b> | <b>n(%)</b> | <b>N(%)</b>     | <b>n(%)</b>     |
| <b>SVY</b>  | 1(6)         | 1(6)        | 1(6)        | 0(0)            | 1(6)            |
| <b>CS</b>   | 6(30)        | 2(10)       | 4(20)       | 2(10)           | 0(0)            |
| <b>KSVY</b> | 2(10)        | 3(15)       | 3(15)       | 0(0)            | 0(0)            |
| <b>KCS</b>  | 4(20)        | 6(30)       | 5(25)       | 2(10)           | 2(10)           |
| <b>p</b>    | 0.360        | 0.218       | 0.112       | 0.9             | 0.585           |

Gruplar ISAAC'a göre astım gelişmesinde %95 güven aralığında risk faktörü olarak sepsis açısından değerlendirildiğinde RR= 1.333 (0.493; 3.605); doğum şekli açısından değerlendirildiğinde ise RR=2.917 (0.946; 8.997) olup her iki durumda anlamlı risk oluşturmadığı belirlendi.

Gruplar ISAAC'a göre allerjik rinit gelişmesinde %95 güven aralığında risk faktörü olarak sepsis açısından değerlendirildiğinde RR= 0.381 (0.119; 1.215); doğum şekli açısından değerlendirildiğinde ise RR= 1.75 (0.587; 5.221) olup her iki durumda anlamlı risk oluşturmadığı belirlendi.

Gruplar ISAAC'a göre atopik egzema gelişmesinde %95 güven aralığında risk faktörü olarak sepsis açısından değerlendirildiğinde RR= 0.714 (0.258; 1.977); doğum şekli açısından değerlendirildiğinde ise RR=1.969 (0.684; 5.67) olup her iki durumda anlamlı risk oluşturmadığı belirlendi.

**Şekil 2. Grupların ISAAC tanılarına göre karşılaştırılması**



**Tablo 18. Grupların atopi ile ilişkili tetkik sonuçlarına göre karşılaştırılması**

|             | <b>TES<br/>(/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>Serum<br/>Total IgE<br/>(kU/L)</b> | <b>Phadiatop<br/>(kU/L)</b> |
|-------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
|             | <b>n(%)</b>                      | <b>n(%)</b>                           | <b>n(%)</b>                 |
| <b>SVY</b>  | 3 (20)                           | 8 (53)                                | 4 (27)                      |
| <b>CS</b>   | 3 (15)                           | 8 (40)                                | 4 (20)                      |
| <b>KSVY</b> | 3 (15)                           | 6 (30)                                | 3 (15)                      |
| <b>KCS</b>  | 4 (20)                           | 9 (45)                                | 3 (15)                      |
| <b>p</b>    | 0.445                            | 0.479                                 | 0.882                       |

**Tablo 19. Grupların doktor tanılı astım, allerjik rinit ve atopik egzema açısından karşılaştırılması**

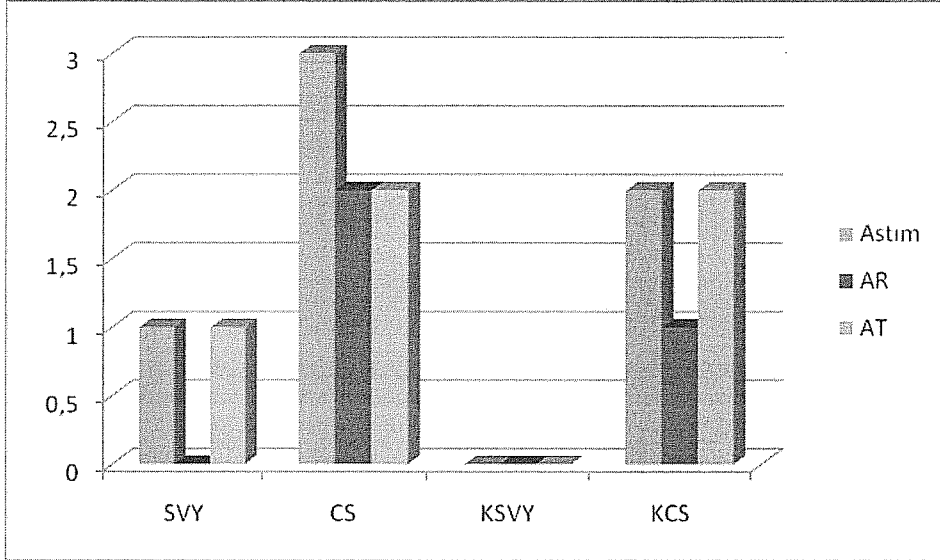
|             | <b>Astım</b> | <b>AR</b>   | <b>AT</b>   | <b>Astım+AR</b> | <b>Astım+AT</b> |
|-------------|--------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|
|             | <b>n(%)</b>  | <b>n(%)</b> | <b>n(%)</b> | <b>n(%)</b>     | <b>n(%)</b>     |
| <b>SVY</b>  | 1 (6)        | 0 (0)       | 1 (6)       | 0 (0)           | 1 (6)           |
| <b>CS</b>   | 3 (15)       | 2 (10)      | 2 (10)      | 2 (10)          | 0 (0)           |
| <b>KSVY</b> | 0 (0)        | 0 (0)       | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)           |
| <b>KCS</b>  | 2 (10)       | 1 (5)       | 2 (10)      | 1(5)            | 0 (0)           |
| <b>p</b>    | 0.088        | 0.336       | 0.134       | 0.89            | 0.99            |

Gruplar doktor tanılı atopik astım gelişmesinde %95 güven aralığında risk faktörü olarak sepsis açısından değerlendirildiğinde RR= 2.286 (0.465; 11.25); doğum şekli açısından değerlendirildiğinde ise RR= 4.375 (0.657; 29.50) olup her iki durumunda anlamlı risk oluşturmadığı belirlendi.

Gruplar doktor tanılı allerjik rinit gelişmesinde %95 güven aralığında risk faktörü olarak sepsis açısından değerlendirildiğinde RR= 0.438 (0.044; 4.371); doğum şekli açısından değerlendirildiğinde ise RR= 1.73 (0.487; 5.131) olup her iki durumunda anlamlı risk oluşturmadığı belirlendi.

Gruplar doktor tanılı atopik egzema gelişmesinde %95 güven aralığında risk faktörü olarak sepsis açısından değerlendirildiğinde RR= 1.714 (0.307; 9.567); doğum şekli açısından değerlendirildiğinde ise RR= 3,5 (0.475; 25.810) olup her iki durumunda anlamlı risk oluşturmadığı belirlendi.

**Şekil 3. Grupların doktor tanıli astım, allerjik rinit ve atopik egzema açısından karşılaştırılması**



## 5. TARTIŞMA

Allerjik hastalıklardaki artışın açıklanması konusunda hijyen hipotezi önemli destek sağlamıştır. Dolayısıyla, perinatal dönemdeki immün sistemi etkileyen faktörler yoğun şekilde araştırılmaktadır. Yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda IgE aracılı allerjik hastalıkların vajinal yol ile doğan çocuklarda daha az görüleceği hipotezinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları; olgu seçimi ve değerlendirilmenin belirgin kriterlerle yapıldığında, perinatal dönemde Th1 cevabı artırması beklenen enfeksiyonun, allerjik hastalıkların görülme sıklığının aynı dönemde enfeksiyon geçirmemiş çocuklardan farklı olmadığını ve doğum şeklinden etkilenmediğini ortaya koymuştur. Yine de, çalışmanın tek merkezli olduğu ve katılımcı sayısının azlığı dikkate alınmalıdır.

Kukkonen ve ark. çalışmasında bazı allerjik hastalıklar tanımlanmış. Besin alımından sonra ürtiker, egzema, vizing, kusma, diyare görülmesi ve 2 hafta eliminasyon diyetinden sonra bu belirtilerin kaybolması besin allerjisi; ailede atopik hastalık öyküsü, son bir yılda kuru cilt varlığı, egzema öyküsü ve tipik bölgelerde egzema görülmesi gibi semptomlardan üç veya daha fazlası ile birlikte ciltte kaşıntı varlığı egzema; kronik öksürük, egzersiz ilişkili semptomların ve rinitin eşlik ettiği en az iki kez doktor tanıli vizing atağı geçirmiş olmak astım olarak tanımlanmış (65). İnek sütü, yumurta, buğday, balık, kedi, köpek ve otlardan oluşan deri prick testi ve inek sütü, yumurta, kedi, köpek ve otlara karşı spesifik IgE'nin iki yaşında iken bakılması gerektiği; bir veya daha fazla (kabarıklık çapı  $\geq 3$  mm) pozitif deri prick testi reaksiyonu veya herhangi bir spesifik IgE konsantrasyonunun  $\geq 0,7$  kU/L olması ile atopik hastalıklar tanısının koyulabileceği vurgulanmış (65). Sunulan çalışmada da; ISAAC anketi astım modülünün 2. ve 6. sorularına olumlu cevap veren katılımcı, total skoru 6 ve üstünde ise ISAAC'e göre astım kabul edildi. Bu katılımcının fizik muayenede en az bir solunum yolu bulgusu varsa ve serum total IgE değeri yaşına göre yüksek veya phadiatopu pozitif ise doktor tanıli atopik astım olarak kabul edildi. ISAAC anketi allerjik rinit modülünün 1. ve 2. sorularına olumlu cevap veren katılımcı, total skoru 8 ve daha fazla ise ISAAC'e göre allerjik rinit, eğer phadiatopu pozitif ise doktor tanıli allerjik rinit olarak kabul edildi.



ISAAC anketi atopik egzema modülünün 1. ve 3. sorularına olumlu cevap veren katılımcı, total skoru 7 ve daha fazla ise ISAAC'e göre atopik egzema, eğer serum total IgE'si yaşına göre yüksek ise doktor tanılı atopik egzema olarak kabul edildi. Kukkonen ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, phadiatop değeri ve kan eozinofil sayısı da atopik özellikleri belirlemek için kullanıldı.

Jartti ve ark. çalışmasında 0–36 ay arasında bronşiolit nedeniyle hastanede yatan 259 çocukta atopik özellikler ve viral etyoloji araştırılmış (66). Atopik özellikler; egzema varlığı, spesifik ve total IgE cevabı, kan eozinofil sayısı ve modifiye astım prediktif değeri olarak belirlenmiş (66). Vakaların %93'ünde bir veya birden fazla virus izole edilmiş.

Bu vakaların %26'sında allerjik duyarlanma görülmüş. 12 ay altındaki tekrarlayan vizing atağı olan çocuklarda bir kez vizing atağı geçirenlere göre total IgE değeri yüksek olarak saptanmış (66). 36 ay altındaki tekrarlayan vizing atağı olan çocuklarda ise bir kez vizing atağı geçirenlere göre aeroallerjenlere duyarlanma, kan eozinofil sayısı ve total serum IgE değerleri daha yüksek olarak saptanmış (66). Bu çalışmada sonuç olarak; atopik özelliklerin yaşla korele olarak arttığı saptanmış. Sunulan çalışmada da atopik özellikler olarak; astım, allerjik rinit veya atopik egzema varlığı, serum total IgE cevabı, kan eozinofil sayısı ve phadiatop değeri kullanıldı. Sunulan çalışmada 2-10 yaş arası hastalar değerlendirilmiştir.

Spycher ve ark. çalışmasında çocukluk çağında vizing ve kronik öksürük fenotipleri araştırılmış. 1650 okul öncesi çocuk değerlendirilmiş ve aileler ile konuşularak vizing veya kronik öksürüğü olan 319 çocuk çalışmaya alınmış (67). Okul öncesi dönemde semptomlar, deri prick testleri, akciğer fonksiyonu ve hava yolu duyarlılığı değerlendirilerek fenotipler belirlenmiş. Bu fenotipler; vizing ile ilgili üç, kronik öksürük ile ilgili iki fenotip idi (67). Tüm araştırmalarda soğuktan bağımsız öksürük varlığı Fenotip A (persistan öksürük); sadece ilk incelemede olan nadiren vizingin olduğu soğuktan bağımsız öksürük varlığı ile FEV ve bronşiyal duyarlılığın normal olduğu fenotip B (transient öksürük); tüm incelemelerde kısa soluk alıp verme ile sık vizing atakları olan yaz mevsiminde atakların sıklaştığı, FEV düşük ve bronşiyal duyarlılığın yüksek olduğu fenotip C (atopik persistan vizing); vizing ataklarının tüm

incelenmelerde olduğu ama fenotip C kadar sık olmadığı ve özellikle kış mevsiminde atakların sıklaştığı, FEV normal ve bronşiyal duyarlılığın yüksek olduğu fenotip D (atopik olmayan persistan vizing); sadece soğukla oluşan vizingin görüldüğü FEV normal ve bronşiyal duyarlılığın yüksek olduğu fenotip E (transient viral vizing) olarak tanımlanmıştı. Fenotip C %71 oranda vizing prevalansının en yüksek olduğu, fenotip B ise %10 oranda vizing prevalansının en az olduğu fenotip olarak saptanmıştı. Bu çalışmada; vizing ile kronik öksürüğün detaylı olarak sorgulanıp, ayırıcı tanının yapılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (67). Bu çalışmadan farklı olarak sunulan çalışmada; atopik hastalıkların tanısında ek olarak phadiotop değerleri de bakılarak ve astım tanı kriterleri de kullanılarak tanı kesin sınırlarla ortaya koyulmuştur.

Kusunoki ve ark. çalışmasında okul çağı dönemde allerjik hastalık gelişiminde anne sütü alımının etkilerini göstermek için 7–15 yaşları arasındaki çocukların aileleri ile anket yapılmış. Sadece anne sütü alan, karışık beslenen ve anne sütü hiç almayan çocuklar olmak üzere üç grup oluşturulmuş (68). Bu çocuklarda bronşiyal astım varlığı, atopik dermatit ve besin allerjisi araştırılmış. Sadece anne sütü alımının okul çağında astım üzerinde azaltıcı etkisi olduğu fakat atopik dermatit ve besin allerjisi üzerinde arttırıcı etkisi olduğu saptanmış (68). Sunulan çalışmada ise hasta ve kontrol grupları arasında anne sütü ile beslenme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için anne sütü ile beslenmenin çalışmanın sonuçlarını etkilemediği düşünüldü.

Ryozawa ve ark. çalışmasında yenidoğan döneminde sepsis geçiren ve geçirmeyen çocuklar 4 yaşında allerjik hastalık gelişimi açısından değerlendirilmiş. Araştırmada kontrol grubu hasta grubundan farklı genetik ve çevresel faktörlere sahip olması ihtimali yüksek çocuklardan oluşmuş ve sadece anket yöntemi kullanılmış (7). Yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda astım sıklığı %10,5 iken kontrol grubunda astım sıklığı %11,2 olarak bulunmuş (7). Bu çalışma; sunulan çalışmadan farklı olarak sadece anket ile değerlendirildiği, ailelere yeterli zaman ayrılmadığı ve tanımlar laboratuvar tetkikleri ile desteklenmediği için astım tanısının sadece anket yöntemi ile koyulması astım sıklığının beklenenden fazla saptanmasına neden olmuştur.

Jain ve arkadaşlarının yaptığı 6–15 yaş arasında 559 çocuktan oluşan bir diğer çalışmada sadece ISAAC anket formu ile değerlendirme yapılmış (69). Astım prevalansı %10,3 olarak saptanmış. Bu çalışmada ek olarak bronşiyal astım ile ailede astım öyküsü varlığı açısından ilişki saptanmış. Sosyoekonomik durum ve aile eğitim düzeyi ile astım arasında ilişki bulunmamış (69). Sonuç olarak bu çalışmada sadece ISAAC anket formu ile hastaların astım açısından değerlendirilmesi bu çalışmanın dezavantajını oluşturmaktadır. Sunulan çalışmada ise ISAAC anket formuna ek olarak tüm katılımcılara serum total IgE, eozinofil sayısı ve phadiotop bakıldı. Sosyoekonomik durum ve aile eğitim düzeyi ise sunulan çalışmada değerlendirilmedi.

Cankar'ın üniversitemizde yaptığı bir çalışmada ise yenidoğan sepsisi geçirmiş çocuklarda kardeşlerine göre erken çocukluk döneminde astım gelişimi sıklığı daha az saptanmıştır (70). Çalışmanın kontrol grubu olguları allerjik hastalıklar açısından aynı çevresel ve genetik risk faktörlerine sahip kardeşleri idi. Allerjik hastalıkların belirlenmesinde ISAAC anket formu ve epidermal deri testi uygulanmış. Bu çalışmada sepsis geçiren çocuklarda astım sıklığı %6,3, kontrol grubunda %23,8 olarak saptanmış (70). Sunulan çalışmada ise rölatif risk hesaplanarak doğum şeklinin ve yenidoğan sepsisinin atopik hastalık gelişiminde etkisinin olmadığı belirlendi.

Ülkemizde Çetinkaya ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada da neonatal sepsis geçirmiş 85 çocuk ve onların kardeşleri arasında allerjik hastalık gelişim sıklıkları karşılaştırılmış (6). ISAAC anket formu, IgE düzeyi ve aeroalerjenlere karşı deri testleri yapılmıştır. Bu çalışma kontrol grubunun aynı çevresel ve genetik faktörlere sahip kardeşlerinden oluşması açısından bizim çalışmamıza benzerdir (6). Sunulan çalışmada farklı olarak phadiatop düzeyleri ve doğum şeklinin etkisi değerlendirilmiştir. Çetinkaya ve ark. çalışmasında hasta grubunun yaş ortalaması  $48,6 \pm 12,85$  ay olarak belirtilmiştir. Sunulan çalışmada vaginal yolla doğan çocuklarda yaş  $3,5 \pm 1,8$  yıl, sezaryan ile doğan çocuklarda ise  $3,5 \pm 1,8$  yıl olarak saptanmıştır.

Çocuklarda alerjik hastalıkların gelişiminin %80–90 oranında ilk 4–5 yaşlarında olduğu bilinmektedir. Erken yaşta alerjik hastalıkların tam olarak ortaya çıkmadığı göz önüne alınırsa Çetinkaya ve ark. çalışmasına 4–5 yaşından küçük olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Sunulan çalışmada da benzer olarak üç yaş ve altında olan olgular hasta grubuna dahil edilmişti. Çetinkaya ve ark. çalışmasında neonatal sepsis geçiren çocuklarda astım sıklığını %3.5, kardeşlerinde %11.8 olarak tespit edilmiştir (6).

Sunulan çalışma ile benzer çalışmaların neonatal sepsis ve alerjik rinit gelişimi açısından sonuçları değerlendirildiğinde, Ryoza ve ark. çalışmasında; alerjik rinit sıklığı sepsis geçiren grupta %5 kontrol grubunda %6 olarak tespit edilmiştir (7). Bu çalışmada da sunulan çalışma ile benzer şekilde neonatal sepsis ile alerjik rinit gelişimi arasında ilişki kurulamamıştır. Cankar'ın çalışmasında ise sepsis grubunda alerjik rinit gelişim sıklığı %15,8, kontrol grubunda %20,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak alerjik rinit sıklığı daha fazla bulunmuştur (70).

Çetinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise neonatal sepsis geçirenlerde alerjik rinit sıklığı %2,4, kontrol grubunda %3,5 olarak tespit edilmiştir. Neonatal sepsis ile alerjik rinit arasında ilişki saptanmamıştır (6). Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında atopik duyarlılık hasta grubunda %15,2 iken kontrol grubunda %34,1 sıklığında tespit edilmiştir. Bu çalışmada iki grup arasında atopik duyarlılık ve ev tozlarına karşı deri test pozitifliği neonatal sepsis geçiren çocuklarda kardeşlerine göre daha az sıklıkta bulunmuştur (6). Çetinkaya ve ark. çalışmasında sepsis geçiren çocuklarla kardeşleri arasında AD gelişim sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Ryoza ve ark. çalışmasında da AD gelişimi ile geçirilmiş sepsisin ilişkisi gösterilememiştir (7). Sunulan çalışmada da sepsis ile atopik hastalıklar arasında ilişki gösterilemedi.

Cankar'ın çalışmasında hasta grubunda atopik duyarlılık %11,4 iken, kontrol grubunda %23,8 olarak tespit edilmiştir (70). Cankar'ın çalışmasında atopik duyarlılık sıklıkları iki grup içinde Çetinkaya ve ark. çalışmasına göre daha düşük olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada ise iki grup arasında atopik duyarlılık sıklığı açısından fark saptanmamasına rağmen neonatal sepsis geçiren çocuklarda ev tozu akar alerjisi kardeşlerine göre daha az sıklıkta saptanmıştır. Sunulan çalışmada ise hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında atopik duyarlılık arasında fark gösterilememiştir.

Negele ve ark. astım ve doğum şekli konusunda yaptığı bir diğer çalışmada C/S ile doğum şeklinin astım için risk faktörü olduğu saptanmıştır (63). Sunulan araştırmada da benzer olarak doğum şeklinin neonatal sepsis geçirmiş çocuklardaki etkisi incelenmiş ve astım gelişimi üzerine doğum şeklinin etkisinin olduğu gösterilememiştir.

Bu çalışmanın sonuçları, olgu seçimi ve değerlendirmenin belirgin kriterlerle yapıldığında allerjik hastalıkların görülme sıklığının aynı dönemde enfeksiyon geçirmemiş çocuklardan farklı olmadığını ve doğum şeklinin de etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Yine de, çalışmanın tek merkezli olduğu ve katılımcı sayısının azlığı dikkate alınmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

Yenidoğan döneminde sepsis geçiren çocuklarda; doğum şeklinin allerjik hastalıklar, özellikle de astım gelişimi üzerine etkisi olup olmadığının araştırıldığı bu çalışmada ulaşılan sonuçlar;

1- Doğum ağırlığı SVY grubunda ort. 3325±603 gr, kontrol SVY grubunda ort. 3277±590 gr; CS grubunda ort. 3058±441 gr, kontrol grubunda ort. 3334±458 gr olarak belirlendi.

2- SVY grubunu oluşturan çocukların 8'i geç, 7'si ise erken sepsis, CS grubunu oluşturan çocukların 10'u geç, 10'u ise erken sepsis geçirmişti.

3- SVY grubunda 14 çocuk (%93,3), ort. 8,4±7,7 ay; KSVY grubunda 20 çocuk (%100), ort. 7,2±5,1 ay; CS grubunda 18 çocuk (%90), ort. 5,9±5,3 ay, KCS grubunda 18 çocuk (%90) ort. 7,9±7,1 ay anne sütü almıştı. Gruplar arasında anne sütü ile beslenme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için anne sütü ile beslenmenin çalışmanın sonuçlarını etkilemediği düşünöldü.

4- SVY grubunu oluşturan çocukların 9'u (%60), KSVY grubunu oluşturan çocukların 10'u (%50); CS grubunu oluşturan çocukların ise 8'i (%40), KCS grubunu oluşturan çocukların 11'i (%55) sigara dumanına maruz kalmıştı. Gruplar arasında sigara dumanına maruz kalma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için sigara dumanına maruz kalmanın çalışmanın sonuçlarını etkilemediği düşünöldü.

5- Sepsis geçiren çocuklarda CRP ve kan kültürlerindeki üreme açısından istatistiksel fark gözlenmedi.

6- SVY grubunda 1(%6), KSVY grubunda 2(%10), CS grubunda 6(%30), KCS grubunda 4(%20) ISAAC'a göre astımlı çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7- SVY grubunda 1(%6), KSVY grubunda 3(%15), CS grubunda 2(%10), KCS grubunda 6(%30) ISAAC'a göre allerjik rinitli çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8- SVY grubunda 1(%6), KSVY grubunda 3(%15), CS grubunda 4(%20), KCS grubunda 5(%25) ISAAC'e göre atopik dermatitli çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

9- SVY grubunda 0(%0), KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 2(%10), KCS grubunda 2(%10) ISAAC'e göre astım ve alerjik rinit birlikteliği olan çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

10- SVY grubunda 1(%6), KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 0(%0), KCS grubunda 2(%10) ISAAC'e göre astım ve atopik dermatit birlikteliği olan çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

11- SVY grubunu oluşturan çocukların 8'inde (%53), KSVY grubunu oluşturan çocukların 6'sında (%30); CS grubunu oluşturan çocukların 8'inde (%40), KCS grubunu oluşturan çocukların 9'unda (%45) serum total IgE değeri yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

12- Rölatif risk değerine göre; ISAAC'a göre astım, alerjik rinit, atopik dermatit tanılarında gerek sepsisin gerekse doğum şeklinin etkisi olmadığı belirlendi.

13- SVY grubunda olguların 3'ünde (%20), KSVY grubunda olguların 3'ünde (%15); CS grubunda olguların 3'ünde (%15), KCS grubunda olguların 4'ünde (%20) eozinofil değeri yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

14- SVY grubunda olguların 4'ünde (%27), KSVY grubunda olguların 3'ünde (%15); CS grubunda olguların 4'ünde (%20), KCS grubunda olguların 3'ünde (%15) phadiatop yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

15- SVY grubunda 1(%6) , KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 3(%15), KCS grubunda 2(%10) doktor tanılı astımlı çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

16- SVY grubunda 0(%0), KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 2(%10), KCS grubunda 1(%5) doktor tanılı alerjik rinitli çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

17- SVY grubunda 1(%6), KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 2(%10), KCS grubunda 2(%10) doktor tanılı atopik dermatitli çocuk vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

18- Doktor tanılı astım ve allerjik rinitin birlikte görüldüğü çocuk sayısı; SVY grubunda 0 (%0), KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 2(%10), KCS grubunda 1(%5) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

19- Doktor tanılı astım ve atopik dermatitin birlikte görüldüğü çocuk sayısı; SVY grubunda 1(%6), KSVY grubunda 0(%0), CS grubunda 0(%0), KCS grubunda 0(%0) . Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

20- Rölatif risk değerine göre; Doktor tanılı astım, allerjik rinit, atopik dermatit tanılarında gerek sepsisin gerekse doğum şeklinin etkisi olmadığı belirlendi.



## KAYNAKLAR

1. Beasley R Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 466–72.
2. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57: 104–09.
3. Gehring U, Fahlbusch B, Heinrich J, Wichmann HEJ. Development of allergy, salivary IgA antibodies and gut microbiota in a Swedish birth cohort *Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 847–54.
4. Yoo J, Tchekedjian H. Microbial manipulation of immune function for asthma prevention. *Am Thorac Soc* 2007; 12: 277–282.
5. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259–60.
6. Çetinkaya F, Uslu H, Nuhoglu A. Effect of neonatal sepsis on the development of allergies and asthma in later childhood. *Allergy and Immunology* 2007;142:145–150.
7. Ryozaawa M, Matsubara T. Clinical sepsis in neonates is responsible for the lower prevalence of developing allergy. *Pediatrics International* 2007 (49), 15–18.
8. Yildiran A, İkinciogulları A. Does mode of delivery affect T regulatory (Treg) cells in cord blood? *EAACI* 2009, Warsaw.
9. Schaub B, Campo M, He H, Perkins D, Gillman Mw, Gold Dr, Weiss S, Lieberman E, Finn Pw. Neonatal immune responses to TLR2 stimulation: Influence of maternal atopy on Foxp3 and IL–10 expression. *Respiratory Research* 2006, 7: 40.
10. Johnson CC, Ownby DR, Peterson EL. Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 624–9.
11. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, et al. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: A whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2003; 108(2): 1–8.
12. Wuthrich B. What is atopy? Condition, disease or syndrome? *Curr Probl Dermatol* 1999; 28: 1–8.

13. ISAAC (Sterring Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225–32. *Lancet* 1998.
14. Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol.* 2009;35(3):199–205.
15. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Sole A D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 95±101. Munksgaard, 2001.
16. Oshma Y, Yamada A, Hiraoka M, et al. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: result of a 4 year follow-up study. *Annals of Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:265–70.
17. ISAAC. (Sterring Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood.) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
18. Behrman R.E, Kliegman RM, Jenson HB. Infections of the Neonatal Infant. Neonatal Sepsis and Meningitis. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2007; 797–809.
19. Platts-Mills TAE, Pauwels RA, Holgate ST. Asthma. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM editors. *Allergy*. 2nd ed. London: Mosby, 2001; 32: 17–35.
20. Martinez FD: Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: Could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-91.
21. Global Strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??i1=2&l2=1&intId=1562>.
22. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Hernando Sastre V. Phadiatop™ compared to skin-prick test as a tool for

- diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 240–244.
23. Sinclair D, Peters SA. The predictive value of total serum IgE for a positive allergen specific IgE results. *J Clin Pathol* 2004; 57: 956–959.
  24. Jeffrey S. Gerdens, MD. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America* 2004; 939–959.
  25. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST\*) *Clin Allergy*. 1976; 6: 51–9.
  26. Ricketti AJ. Allergic rhinitis. In: Gramer LC, Greenberger PA editors. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 12: 159–82.
  27. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 2–8.
  28. Werfel T, Kapp A. Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. In: Holgate ST, Church MK, Linchtenstein LM editors. *Allergy*. 2nd ed. London: Mosby, 2001; 88: 105–25.
  29. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 860–67.
  30. Schmid P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841–49.
  31. Ong PY, Leung DYM. Atopic dermatitis. In: Gramer LC, Greenberger PA editors. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 12: 297–88.
  32. Burney P, Malmberg E, Chin s, et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (3): 314–22.
  33. Host A, Andrea S, Chanrkin S, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559–69.
  34. Demoly P. Michel FB. Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin

- tests, techniques and interpretation. In: Allergy. Principles and practice. Volume 1, Middleton E, Reed CE (eds) 1998; 11: 433.
35. Björkstén B, Kjellman B, Zeiger RS. Development and prevention of allergic disease in childhood. In: Middleton E, Reed CE, Ellis, Adkinson FN, Yunginger JW, Buse WW editors. Allergy: principles and practice. Volume 2, 5<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 1998; 12: 816–87.
  36. Michel FB, Bousquet J, Greillier P, et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentration and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 422–30.
  37. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma: Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Care Med* 1998; 158: 176–81.
  38. Wright RJ, Weis ST. Epidemiology of allergic disease. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM editors. Allergy. 2nd ed. London: Mosby, 2001; 19: 203–12.
  39. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9–19.
  40. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, et al. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 539–54.
  41. Halken S, Host A, Nilsson L, et al. Passive smoking as a risk factor for development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50: 95–105.
  42. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315–21.
  43. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 44–52.
  44. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:

763–9.

45. Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388–92.
46. Yazdanbakhsh M, Kreamsner P, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. 2002; *Science* 296 (5567): 490–4.
47. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O. Asthma an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002; 12: 15–20.
48. Jeremy D, Bufford MD, James E. The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005 (25) 247-262.
49. Kalliomaki M, Isolauri E. Pandemic of atopic diseases. A lack of microbial exposure in early infancy ? *Current Drug Targets. Infectious Disorders* 2002; 2: 193–9.
50. European White Paper on Allergy Publisher: The UCB Institute of Allergy, Brussels, Belgium, 1999; 43: 344–9.
51. Küçüködük S. *Yenidoğan ve hastalıkları kitabı* 1994; 607–15.
52. Jerome O, Klein, M.D, and S. Michael Marcy, M.D. *Bacterial Sepsis and Meningitis* Remington Klein, *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (4<sup>th</sup> ed) Philadelphia: WB Saunders Co. 1995; 22: 835–90.
53. Samuel P. Gotoff. *Infections of the Neonatal infant. Epidemiology, Immunity and Pathogenesis.* Behrman R.E, Kliegman R.M, Arvin A.M, Nelson WE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia 2000; 17<sup>th</sup> edition 795–797
54. Jeffrey S. Gerdens, MD. *Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate.* *Pediatric Clinics of North America* 2004; 939–959.
55. Klein Jo, Marcy SM. *Bacterial sepsis and meningitis.* In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995; 835–90.
56. Bachetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 227–235.
57. Wing K, Ekmark A, Karlsson H, Rudin A, Suri-Payer E. Characterization of

- human CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells in thymus, cord and adult blood. *Immunology* 2002; 106: 190–199.
58. Guleria I And Sayegh MH. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. *J Immunol* 2007; 178: 3345–3351.
59. Thornton CA, Capristo CC, Power LI, Holloway JA, Popplewell EJ, Diaper ND, Warner JO. The Effect of Labor on Neonatal T-Cell Phenotype and Function. *Ped Res* 2003; 54: 119–124.
60. Frazier JP, Cleary TG, Pickering LK, Kohl S, Ross PJ. Leukocyte function in healthy neonates following vaginal and cesarean section deliveries. *J Pediatr*. 1982; 101: 269–272.
61. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, Martinotti L, Rondini G. Leukocyte counts in relation to the method of delivery during the first five days of life. *Bio Neonate* 1999; 75: 294–299.
62. Kero J, Gissler M, Grönlund M, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, Isolauri E. Mode of delivery and asthma - Is there a connection? *PedRes* 2002; 52: 6–11.
63. Negele K, Heinrich J, Borte M, Von Berg A, Schaaf B, Lehman I, Wichmann He, Bolte G, The Lisa Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 48–54.
64. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma Ff, Snijders B, Kummeling I, Van Den Brandt Pa, Stobberingh Ee. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511–521.
65. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 67–73.
66. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T. Age and Previous Wheezing Episodes Are Linked to Viral Etiology and Atopic Characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 311–317.
67. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31: 974–981.

68. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Mukaida K, Fujii T, Nakahata T. Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter? *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 60–66.
69. Jain A, Bhat HV, Acharya D. Prevalence of Bronchial Asthma in Rural Indian Children: A Cross Sectional Study from South India. *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 77—January, 2010.
70. Cankar S. Neonatal Sepsisin Erken Çocukluk Döneminde Atopik Hastalık Gelişimindeki Rolü. (Uzmanlık Tezi)

