

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΠΜΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΛΑΜΠΡΙΝΗ ΜΠΑΓΛΑΤΖΗ**

**Επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση
ατοπίας στην προσχολική ηλικία.**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

**ΜΑΝΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2007

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ατοπική νόσος αποτελεί το συχνότερο χρόνιο νόσημα της παιδικής ηλικίας. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια διαρκής αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και της ατοπικής δερματίτιδας, που αποτελούν τις κύριες εκδηλώσεις της, στην παιδική ηλικία σε παγκόσμιο επίπεδο. Μεταξύ των διαφόρων πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων που έχουν ερευνηθεί, υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας και άσθματος. Παρ' όλα αυτά, το ερώτημα αυτό δεν έχει μελετηθεί στον ελληνικό πληθυσμό.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετήσει τη συσχέτιση μεταξύ του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού και της πιθανότητας εκδήλωσης άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας σε ελληνόπουλα προσχολικής ηλικίας.

Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν 1525 παιδιά, ηλικίας 2 έως 5 ετών (51,2% αγόρια), προερχόμενα από τη μελέτη GENESIS, μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα μεταξύ 2003 – 2004. Οι πληροφορίες σχετικά με τα επεισόδια συριγμού (τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού, τρέχων συριγμός, διαγνωσμένο άσθμα), την ατοπική δερματίτιδα (κνησμώνες εξάνθημα, τρέχον έκζεμα, διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα) και το μητρικό θηλασμό συλλέχθηκαν μέσω ειδικών ερωτηματολογίων που συμπληρώθηκαν από τους γονείς. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα παιδιά που θήλασαν αποκλειστικά για τουλάχιστον 4 μήνες είχαν κατά 28% και 29% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν «τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού» και «τρέχοντα συριγμό» αντίστοιχα, ανεξάρτητα από το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας και το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όσον αφορά στην εμφάνιση ατοπικής δερματίτιδας, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με τον αποκλειστικό μητρικό θηλασμό για τουλάχιστον 4 μήνες. Το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και άσθματος βρέθηκε να είναι ο πιο ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας στην εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά προσχολικής ηλικίας (OR:3,44, CI:1,88-6,29).

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την παρούσα έρευνα που αποτελεί την πρώτη μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό της ηλικιακής αυτής ομάδας, ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός φαίνεται να ασκεί μια προστατευτική δράση στην πιθανότητα εμφάνισης συριγμού στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, ενώ το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας στα παιδιά αυτά.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατοπία, με κύριες εκδηλώσεις της το άσθμα και την ατοπική δερματίτιδα, αποτελεί συχνότατο πρόβλημα στην καθημερινή παιδιατρική πράξη. Πρόκειται για το πιο συχνό χρόνια νόσημα της παιδικής ηλικίας, το οποίο όταν διαδράμει στη βαριά του μορφή, επηρεάζει κατά πολύ την ποιότητα ζωής του μικρού ασθενούς, με σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική, την ψυχική και την κοινωνική ζωή τόσο του παιδιού όσο και της οικογένειάς του (1, 2). Παράλληλα, οι κλινικές εκδηλώσεις της ατοπίας που ξεκινούν τα πρώτα χρόνια της ζωής συχνά παραμένουν και στην ενήλικη ζωή.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σημαντική αύξηση των ατοπικών νοσημάτων παγκοσμίως, με αποτέλεσμα πολλοί να χαρακτηρίζουν την ατοπία ως σύγχρονη επιδημία. Είναι προφανές ότι οι περιβαλλοντικές αλλαγές πρέπει να ευθύνονται κατά κύριο λόγο για αυτή τη ροπή προς τα αλλεργικά νοσήματα. Λόγω των σημαντικών κοινωνικοοικονομικών προβλημάτων που προκαλεί η ατοπία γίνεται μια μεγάλη προσπάθεια από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα για ανεύρεση πιθανών αιτιολογικών συσχετίσεων προκειμένου να ληφθούν μέτρα ώστε να αναστραφεί αυτή η τάση. Άλλωστε, μέτρα πρόληψης που θα οδηγούσαν στη μείωση του κινδύνου ή και της βαρύτητας των ατοπικών εκδηλώσεων θα είχαν τεράστια απήχηση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες που ασκούν την επίδρασή τους κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, πριν την έναρξη της νόσου και πιθανώς παίζουν καθοριστικό ρόλο (3). Η μελέτη και γνώση των ειδικών περιβαλλοντικών συνθηκών και επιδράσεων του ασθματικού, και γενικότερα του ατοπικού παιδιού, μπορεί να αξιοποιηθεί κυρίως στο επίπεδο της πρωτογενούς και

δευτερογενούς πρόληψης, αφού θα επιτρέψει τον έλεγχο των ειδικών κατά περιοχές περιβαλλοντικών παραγόντων στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ

Ως ατοπία περιγράφεται η ατομική ή οικογενής τάση για παραγωγή ανοσοσφαιρίνης IgE σαν απάντηση στην έκθεση σε μικρές δόσεις αλλεργιογόνων, συνήθως πρωτεϊνικής φύσεως, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, όπως άσθμα, ρινοεπιπεφυκίτιδα ή ατοπικό έκζεμα/δερματίτιδα.

Έτσι, ένα παιδί εμφανίζει ατοπία όταν παράγει ειδικά IgE αντισώματα μετά από έκθεση σε κοινά αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος και θεωρείται ότι είναι ευαισθητοποιημένο στα αλλεργιογόνα αυτά. Οι κλινικές εκδηλώσεις που αποτελούν τη φαινοτυπική έκφραση της ατοπίας και είναι γνωστές ως ατοπικά νοσήματα, τα οποία μπορεί να εκφράζονται με ήπιο τρόπο, αλλά και με ιδιαίτερα βαρύ χαρακτήρα, ανάλογα με το βαθμό ευαισθητοποίησης του ατόμου (2).

Είναι χαρακτηριστικό ότι τα περισσότερα παιδιά που εμφανίζουν τις κλινικές αυτές οντότητες είναι ατοπικά. Ωστόσο, μεταξύ αυτών των παιδιών υπάρχουν και ορισμένα που δεν είναι ατοπικά, ενώ αντίστοιχα κάποια παιδιά με ατοπία μπορεί να μην εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις (1). Για να χαρακτηριστεί επομένως ένα άτομο ατοπικό, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η παρουσία αυτών των ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών έναντι κοινών αλλεργιογόνων. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται μέθοδοι προσδιορισμού, όπως η δερματική δοκιμασία νυγμού ή οι δοκιμασίες ραδιοανοσοπροσρόφησης (RAS Test).

Η ατοπία κλινικά εκδηλώνεται με συμπτώματα άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας ή και επιπεφυκίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας.

Το άσθμα αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο των αεραγωγών που συνδυάζεται με βρογχική υπεραπαντητικότητα, και εκδηλώνεται με συμπτώματα υποτροπιάζοντος συριγμού, δύσπνοιας και βήχα, κυρίως νυχτερινού. Η διάγνωση βέβαια του άσθματος στα παιδιά <5 ετών καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη λόγω των συχνών επεισοδίων συριγμού που εμφανίζουν τα παιδιά αυτά σε έδαφος ιογενών λοιμώξεων του

αναπνευστικού και που δεν ισοδυναμούν με άσθμα. Έτσι, στα παιδιά προσχολικής ηλικίας διακρίνουμε 3 τύπους συριγμού:

1. τον πρώιμο παροδικό συριγμό, που εμφανίζεται πριν τα 3 πρώτα έτη ζωής και σχετίζεται με προωρότητα και κάπνισμα της μητέρας
2. τον εμμένοντα πρώιμης έναρξης συριγμό που εμφανίζεται πριν τον τρίτο χρόνο ζωής, υποτροπιάζει συχνά συνοδεύοντας ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, δεν συνυπάρχει με ιστορικό ατοπίας και παραμένει μέχρι τα 6 ή και τα 12 έτη
3. τον όψιμο συριγμό, που συνδυάζεται με ιστορικό ατοπίας και είναι ενδεικτικός ατοπικού άσθματος

Η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα εκδηλώνεται με ρινική καταρροή, δακρύρροια, πταρμούς, χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού. Η διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας είναι δυσχερής κατά την προσχολική ηλικία διότι οι αλληπάλληλες ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού που προσβάλλουν τα παιδιά της ηλικίας αυτής μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος συμπεράσματα. Για το λόγο αυτό στην παρούσα έρευνα δεν συμπεριλήφθηκε η αλλεργική ρινίτιδα στις ατοπικές εκδηλώσεις που μελετήθηκαν.

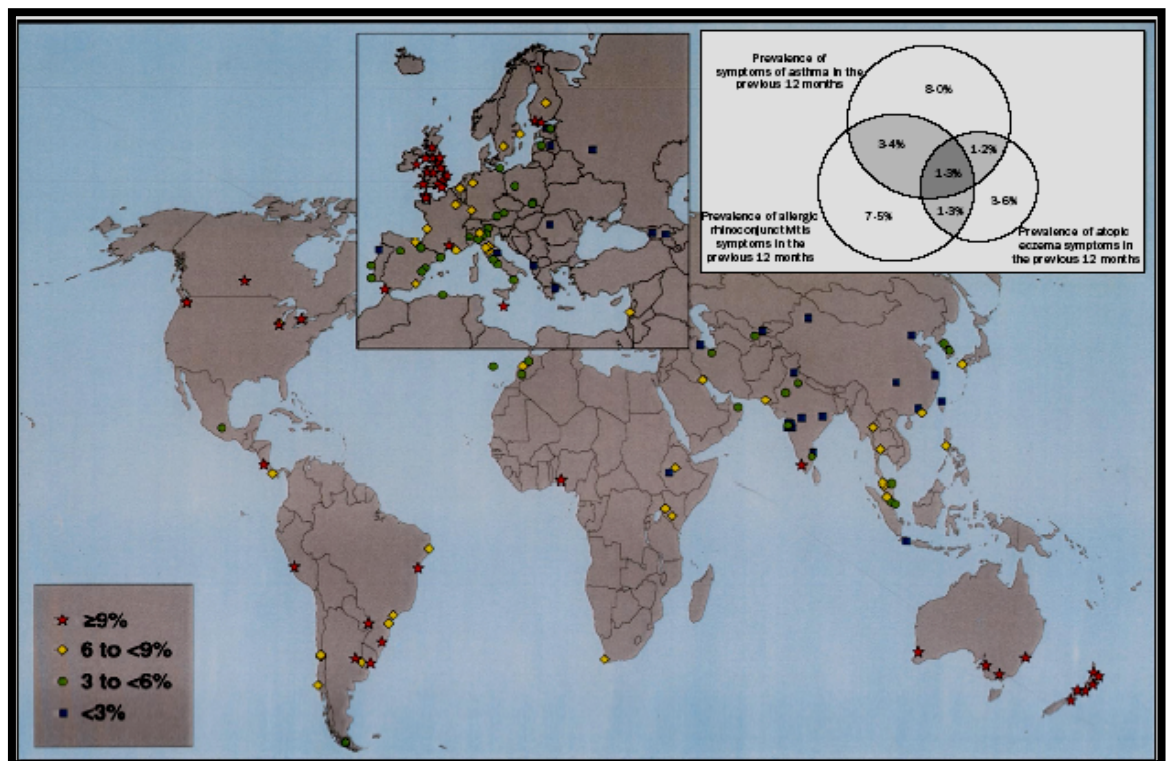
Η ατοπική δερματίτιδα ή έκζεμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία κνησμώδους εξανθήματος, με κατανομή κυρίως στις παρειές και το πρόσωπο κατά τη βρεφική ηλικία και στις καμπτικές επιφάνειες των αγκώνων, των γονάτων, των καρπών και στο λαιμό κατά την παιδική ηλικία. Η νόσος διαδράμει με εξάρσεις και υφέσεις και συνήθως συνοδεύεται με θετικό ιστορικό ατοπίας.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον σχετικά με την συνεχή αύξηση της επίπτωσης του άσθματος και της αλλεργίας, τόσο στο Δυτικό όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο κατά τις τελευταίες δεκαετίες (4). Το γεγονός αυτό θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στις αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια για τα αλλεργικά νοσήματα που έχουν επισυμβεί τα τελευταία χρόνια, αλλά και στη μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση σχετικά με τα νοσήματα αυτά του ιατρικού κόσμου και του γενικότερου πληθυσμού (5).

Δεν υπάρχει, όμως, αμφιβολία ότι υπάρχει σαφώς και μια αληθής επικράτηση των ατοπικών φαινοτύπων στις μέρες μας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας διεθνούς μελέτης της επιδημιολογίας του άσθματος και της αλλεργίας στη παιδική ηλικία (ISAAC), υπάρχει μεγάλη διακύμανση του επιπολασμού τόσο του άσθματος όσο και της ατοπικής δερματίτιδας στις διάφορες χώρες παγκοσμίως. Μεγαλύτερα ποσοστά άσθματος εμφανίζονται στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Αυστραλία, στην Νέα Ζηλανδία και στην Ιρλανδία, ενώ η Ελλάδα βρίσκεται ανάμεσα σε χώρες με χαμηλό επιπολασμό του νοσήματος. Σχετικά με την ατοπική δερματίτιδα, υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται σε κάποιες Σκανδιναβικές αλλά και Αφρικανικές χώρες, στις οποίες όμως δεν παρατηρούνται αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά άσθματος (6).



Εικόνα 1. Επιπολασμός >2 ατοπικών εκδηλώσεων κατά τους τελευταίους 12 μήνες σε παιδιά σχολικής ηλικίας σε παγκόσμιο επίπεδο

Πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα από ερευνητές στην Αυστραλία, μια χώρα με υψηλά ποσοστά αλλεργικών νοσημάτων, αναφέρουν ότι τα τελευταία χρόνια ο επιπολασμός του άσθματος στα παιδιά φαίνεται να τείνει να σταθεροποιηθεί σε μια μέγιστη τιμή, ενώ δεν παρατηρείται κάτι αντίστοιχο στον επιπολασμό της ατοπικής δερματίτιδας και ρινοεπιπεφυκίτιδας, που συνεχίζει να αυξάνει (1). Ανάλογα ευρήματα παρατηρούνται και σε μια αντίστοιχη μελέτη από την Ιταλία και αναφέρονται σε παιδιά εφηβικής ηλικίας. Παρ' όλα αυτά, στα παιδιά της πρώτης σχολικής ηλικίας (6-7 ετών) της ίδιας μελέτης, τα ποσοστά εμφάνισης τόσο ατοπικής δερματίτιδας όσο και άσθματος εξακολουθούν να αυξάνουν σταθερά κατά την τελευταία δεκαετία (7).

Όσον αφορά στον ελληνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα. Μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη αναφέρει ότι στην Ελλάδα, που αποτελεί μια χώρα με χαμηλότερη επίπτωση άσθματος σε σχέση με τις άλλες Δυτικές χώρες, κατά το χρονικό διάστημα των τελευταίων 25 ετών παρατηρήθηκε μια συνεχής αύξηση του επιπολασμού του άσθματος σε παιδιά σχολικής ηλικίας (8-10 ετών) (5). Εντούτοις, κατά την τελευταία 5ετία, παρατηρήθηκε μικρότερος ρυθμός αύξησης του επιπολασμού. Αντίστοιχα επιδημιολογικά δεδομένα για την ατοπική δερματίτιδα στην Ελλάδα δεν υπάρχουν διαθέσιμα.

Οι περισσότερες, βέβαια, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τον επιπολασμό του άσθματος και τις αλλεργίες σε παιδικούς πληθυσμούς σε παγκόσμιο επίπεδο αφορούν στη σχολική ή την εφηβική ηλικία. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα νοσήματα αυτά κατά την προσχολική ηλικία είναι εξαιρετικά περιορισμένα, πιθανότατα λόγω της δυσχέρειας διάγνωσης κυρίως του άσθματος στην ηλικία αυτή. Εντούτοις, από τα διαθέσιμα στοιχεία, προκύπτει ότι κατά την προσχολική ηλικία παρατηρείται μια αυξημένη εμφάνιση επεισοδίων συριγμού, ανεξάρτητα αν αυτά χαρακτηρίζονται ή όχι ως άσθμα. Στην Αυστραλία με τον υψηλό επιπολασμό άσθματος, τα παιδιά προσχολικής ηλικίας εμφανίζουν τρέχοντα συριγμό σε ποσοστό 18-22%, ενώ στην Ιαπωνία το 6% των παιδιών αυτών εμφανίζει άσθμα (8, 9). Αντίστοιχα, το ποσοστό εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας καταγράφεται σε 5,8% στην Ιαπωνία και σε 20,7% σε μικρά παιδιά από τη Σουηδία (9, 10).

Είναι, λοιπόν, εμφανές ότι δεν υπάρχει μια σαφής εικόνα του επιπολασμού των αλλεργικών νοσημάτων στην προσχολική ηλικία. Κρίνεται απαραίτητη για το σκοπό αυτό η διεξαγωγή μελετών με κοινά κριτήρια και ορισμούς για την ατοπία και τις κλινικές εκδηλώσεις της, ώστε να είναι δυνατή η εκτίμηση του πραγματικού προβλήματος και η εφαρμογή κατάλληλων μέτρων πρόληψης στην κρίσιμη αυτή ηλικία για την εκδήλωση αλλεργίας.

1.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η εμφάνιση της ατοπικής νόσου οφείλεται στην απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία οδηγεί σε αλλεργικής αιτιολογίας φλεγμονή (1). Τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την προδιάθεση και την εκδήλωση των αλλεργικών αντιδράσεων (1, 11).

Όπως αποδεικνύεται από πολλές μελέτες, είναι γεγονός πως η ατοπική νόσος εμφανίζει ισχυρή κληρονομική προδιάθεση (11-13). Η γενετική αυτή επίδραση φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική, αφού δεν έχει βρεθεί μεμονωμένο γονίδιο υπεύθυνο για την ατοπία. Είναι πιθανό τα παιδιά που κληρονομούν τα «γονίδια της ατοπίας» να είναι πιο επιρρεπή στην ευαισθητοποίηση και την ανάπτυξη αλλεργικού τύπου φλεγμονής μετά από έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες (1).

Από την άλλη πλευρά, η επίδραση του περιβάλλοντος φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο για την ανάπτυξη αλλεργικής αντίδρασης (14). Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από τη διαφορετική επίπτωση της αλλεργίας στις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, την αυξανόμενη επίπτωση της αλλεργίας παγκοσμίως και στο ότι οι πληθυσμοί παιδιών που προέρχονται από περιοχές χαμηλής επίπτωσης αλλεργίας, οι οποίοι μεταναστεύουν σε χώρες με υψηλή επίπτωση αλλεργίας, τείνουν να αναπτύξουν τη μορφή της ατοπικής νόσου του νέου τόπου διαμονής τους (1, 15). Η χρονική περίοδος της ζωής που οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ασκούν τη μεγαλύτερή τους επιρροή στην εμφάνιση αλλεργίας δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται, όμως, ότι κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής το αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στην επίδραση παραγόντων που θα μπορούσαν να το κατευθύνουν στην ανάπτυξη ατοπικής νόσου (1).

Ο χαρακτηρισμός των περιβαλλοντικών παραγόντων ως προστατευτικών ή επιβαρυντικών έναντι στην ανάπτυξη ατοπίας είναι σύνθετος. Μια επικρατούσα άποψη για την επίδραση του περιβάλλοντος είναι η θεωρία της «υγιεινούς διαβίωσης», σύμφωνα με την οποία η μειωμένη έκθεση σε λοιμώδη νοσήματα και σε μικροβιακά προϊόντα (ενδοτοξίνες) σε συνδυασμό με έναν «καθαρότερο» τρόπο ζωής στις αστικοποιημένες κοινωνίες, έχουν οδηγήσει σε μια ελάττωση της ανοσολογικής απόκλισης του αναπτυσσόμενου ανοσολογικού συστήματος προς μια μη αλλεργική

απάντηση (12, 16). Παλαιότερα, η έκθεση στα αλλεργιογόνα θεωρείτο ο πιο σημαντικός από τους παράγοντας του περιβάλλοντος στην επιρροή της ανοσολογικής απόκρισης. Εντούτοις, ο ρόλος της επίδρασης των αλλεργιογόνων στην ανάπτυξη ατοπική νόσου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί επαρκώς (1).

1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ

Μία άλλη παράμετρος που έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια είναι η επίδραση της διατροφής κατά τη βρεφική ηλικία στην εμφάνιση αλλεργίας (12, 17).

Το μητρικό γάλα για τον άνθρωπο είναι το υλικό το οποίο η φύση επέλεξε να αποτελέσει το ιδανικότερο μέσο για τη σωστή ανάπτυξη των βρεφών, συγκεντρώνοντας σε αυτό το σύνολο των απαραίτητων μικρο- και μακροθρεπτικών συστατικών, καθώς και άλλων ευεργετικών παραγόντων για το σκοπό αυτό. Το μητρικό γάλα περιέχει συστατικά τα οποία καλύπτουν τις μοναδικές ανάγκες του βρέφους, όπως είναι ορισμένα απαραίτητα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ορισμένες πρωτεΐνες του γάλακτος και ο σίδηρος σε έτοιμη απορροφήσιμη μορφή (18).

Την ιδιαίτερη όμως σημασία του μητρικού γάλακτος την προσδίδει η περιεκτικότητά του σε ένα σύνολο ανοσολογικών και βιοδραστικών παραγόντων, οι οποίοι προσφέρουν προστασία στον αναπτυσσόμενο οργανισμό από τις βακτηριακές και τις ιογενείς λοιμώξεις, ενώ παράλληλα διεγείρουν την ανάπτυξη του ίδιου του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανάπτυξη αυτή λαμβάνει χώρα κυρίως στον πεπτικό σωλήνα, όπου απαντάται και η μεγαλύτερη ποσότητα νέων αντιγόνων (12, 18). Η περιεχόμενη στο μητρικό γάλα εκκριτική IgA ανοσοσφαιρίνη συντελεί στην εξουδετέρωση των αντιγόνων αυτών στα νεογνά, των οποίων η ενδογενής παραγωγή IgA ανοσοσφαιρινών στον πεπτικό σωλήνα είναι ανεπαρκής. Επιπλέον, η συγκέντρωση κυτταροκινών και χημειοκινών πιθανών να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσογένεια του μητρικού γάλακτος (19). Οι ιντερφερόνες IL-4, IL-5 και IL-13, που συμμετέχουν περισσότερο στην παραγωγή IgE ανοσοσφαιρινών και στην επαγωγή των ηωσινοφίλων, βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο γάλα ατοπικών μητέρων σε σχέση με αυτό των αντίστοιχων μη ατοπικών. Επίσης, ο TGF- β , μια από της κύριες κυττοκίνες του

μητρικού γάλακτος, αυξάνει την ικανότητα του βρέφους να παράγει IgA ανοσοσφαιρίνες έναντι της β-λακτοσφαιρίνης, της καζεΐνης, της γλιαδίνης και της οβαλβουμίνης. Τέλος, τα διαλυτά CD-14 λεμφοκύτταρα έχουν πιθανώς προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη αλλεργίας, δεδομένου ότι βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα και πιστεύεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της T_H1 ανοσολογικής απάντησης έναντι των βακτηρίων (12, 18-21).

Από την άλλη μεριά, τροφικά αλλεργιογόνα έχουν ανιχνευθεί σε σημαντικές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Η β-λακτοσφαιρίνη, η καζεΐνη και η γλιαδίνη που προέρχονται από τη διατροφή της μητέρας, μεταφέρονται στο νεογνό μέσω του θηλασμού (12, 18). Βάσει ερευνητικών δεδομένων, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης των τροφικών αλλεργιογόνων στο μητρικό γάλα σε διαφορετικούς πληθυσμούς και με βάση διαφορετικά πρωτόκολλα (1). Τα αντιγόνα του μητρικού γάλακτος μπορεί να έχουν τόσο ευεργετική, όσο και επιβλαβή δράση. Εξαιτίας της ανωριμότητας του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού κατά τη νεογνική περίοδο, ένα αυξημένο αντιγονικό φορτίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε φλεγμονώδη απάντηση από το έντερο. Από την άλλη μεριά, μπορεί να υποθέσει κανείς πως τα αντιγόνα του μητρικού γάλακτος, λόγω του ότι έχουν επεξεργαστεί από τον εντερικό βλεννογόνο της μητέρας και είναι συνδεδεμένα με ειδικά αντισώματα, είναι δυνατόν να συσχετίζονται με επαγωγή ανοχής, παρά ευαισθητοποίησης από το ανοσολογικό σύστημα του νεογνού, βοηθώντας με αυτόν τον τρόπο στην ταχύτερη ωρίμανσή του. Παρ' όλα αυτά, η συγκέντρωση των αντιγόνων αυτών δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, τόσο στην εκδήλωση ατοπίας της μητέρας, όσο και στην ανάπτυξη αλλεργικών συμπτωμάτων από το βρέφος. Άλλωστε, όπως έχει παρατηρηθεί οι παρεμβάσεις με δίαιτες αποκλεισμού κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ακόμα και της εγκυμοσύνης, που είχαν στόχο τη μείωση του αντιγονικού φορτίου του μητρικού γάλακτος έχουν αποδειχτεί αναποτελεσματικές ως μέσο πρόληψης της ατοπικής νόσου στα βρέφη (1, 12, 18).

Η επίδραση της περιεκτικότητας σε συγκεκριμένα συστατικά του μητρικού γάλακτος στην εμφάνιση ατοπίας μελετάται επίμονα. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν την σύσταση της μητρικής διατροφής σε λιπαρά οξέα με την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου (22). Τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι δυνατόν να οδηγήσουν στην παραγωγή εικοσανοειδών με προφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως είναι το

αραχιδονικό οξύ που μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη PGE₂, που με τη σειρά της προάγει την παραγωγή κυτταροκινών που επάγουν την ανοσολογική απάντηση T_H2, χαρακτηριστικής της ατοπικής νόσου. Αντίθετα, τα ω-3 λιπαρά οξέα οδηγούν στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών που σχετίζονται με προφύλαξη από την εκδήλωση αλλεργίας. Έτσι, το μητρικό γάλα που είναι πλούσιο σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και φτωχό σε ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη ατοπικών εκδηλώσεων (23).

Εντούτοις, παρά το γεγονός ότι ο μητρικός θηλασμός αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της ανοσικής απάντησης, η προστασία που παρέχει έναντι στην εκδήλωση ατοπίας και άσθματος παραμένει αμφιλεγόμενη. Μια σειρά από μελέτες έχουν δείξει ότι ο μητρικός θηλασμός είτε δεν έχει επίδραση, είτε μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αλλεργίας και άσθματος, ενώ άλλες μελέτες βρίσκουν μια θετική συσχέτιση της ανάπτυξης άσθματος και εκζέματος με το μητρικό θηλασμό (11, 13). Αυτή η μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται στα αποτελέσματα των μελετών αυτών οφείλεται τόσο σε διαφορές στη μεθοδολογία και το σχεδιασμό των μελετών, όσο και στο διαφορετικό τρόπο ορισμού της ατοπικής νόσου και του μητρικού θηλασμού. Η διεξαγωγή μιας διπλής τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης θα αποτελούσε απαραίτητη προϋπόθεση για να διαφωτιστούν οι αιτιολογικές συσχετίσεις μεταξύ μητρικού θηλασμού και αλλεργικών εκδηλώσεων, αλλά όπως είναι κατανοητό για ηθικούς λόγους η πραγματοποίησή της είναι αδύνατη.

1.4α ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών σχετικά με το μητρικό θηλασμό και τον κίνδυνο εμφάνισης βρογχικού άσθματος, ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός κατά τους πρώτους μήνες της ζωής σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά άσθματος στην παιδική ηλικία (24). Η ευεργετική αυτή επίδραση είναι πιο έκδηλη στα παιδιά με θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας (13).

Ορισμένοι, βέβαια, ερευνητές υποστηρίζουν ότι η προστατευτική δράση του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση άσθματος κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής αντανακλά ουσιαστικά την προστασία που παρέχει έναντι των λοιμώξεων του

αναπνευστικού. Είναι γεγονός ότι η παρουσία συριγμού σε συνδυασμό με ιογενείς λοιμώξεις, κυρίως του κατώτερου αναπνευστικού, στα μικρά παιδιά είναι συχνή και δεν σχετίζεται πάντα με την εμφάνιση άσθματος (25). Μερικά μικρά παιδιά που εκδηλώνουν υποτροπιάζον συριγμό με την ευκαιρία αναπνευστικών λοιμώξεων και που συχνά το πρώτο τους επεισόδιο σχετίζεται με λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, προέρχονται από μη ατοπικές οικογένειες και τα ίδια δεν έχουν θετικούς δείκτες ατοπίας. Ορισμένα από τα παιδιά αυτά ξεπερνούν το πρόβλημα στην προσχολική ηλικία και δεν εκδηλώνουν άσθμα στη συνέχεια, παρόλο που εμφανίζουν μικρές διαταραχές στις πνευμονικές λειτουργίες και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Το σύνδρομο αυτό έχει να κάνει περισσότερο με την ανατομία των αεραγωγών (μικροί και στενοί) και λιγότερο με τη φλεγμονή τους (26, 27). Όμως τα μικρά παιδιά με συριγμό, που τελικά θα εκδηλώσουν άσθμα, έχουν συχνά ατοπικό υπόβαθρο και εκδηλώνουν συμπτώματα που επιμένουν, ή υποτροπιάζουν συχνά, σε όλη τη βρεφική και ενήλικη ζωή. Στα παιδιά αυτά παρατηρούνται χαρακτηριστικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στους αεραγωγούς από πολύ νωρίς. Δυστυχώς δεν υπάρχουν σήμερα εύκολες κλινικές δοκιμασίες, που μπορεί να διαπιστώσουν την φλεγμονή των αεραγωγών. Στην κλινική πράξη μόνο η παρουσία της ατοπίας και η συχνότητα των παροξυσμών στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν οδηγό προγνωστικό σημείο, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι μόνο τα παιδιά αυτά έχουν άσθμα (27).

Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού στη μικρή ηλικία αλληλεπιδρούν με την πιθανή ατοπική προδιάθεση και η ταυτόχρονη παρουσία των δυο αυτών επιβαρυντικών παραγόντων στο αναπτυσσόμενο αναπνευστικό σύστημα πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για εμφάνιση βρογχικού άσθματος (28, 29). Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι οι κοινές ιογενείς κυρίως λοιμώξεις του αναπνευστικού στα παιδιά φέρουν νωρίτερα στην επιφάνεια το άσθμα, σε σχέση με άλλους εκλυτικούς παράγοντες. Τα παιδιά δηλαδή, που εμφανίζουν ασθματικούς παροξυσμούς με λοιμώξεις, ξεκινούν το άσθμα τους νωρίτερα σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τα παιδιά που εκδηλώνουν ασθματικούς παροξυσμούς με άλλους εκλυτικούς παράγοντες (30).

1.4β ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Σχετικά με την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας, σημείο αναφοράς στη βιβλιογραφία αποτελεί μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1936 από τους Grulée και Sanford, σύμφωνα με την οποία, η επίπτωση του ατοπικού εκζέματος ήταν επτά φορές μεγαλύτερη στα παιδιά που ελάμβαναν τροποποιημένο γάλα αγελάδας, σε σχέση με τα παιδιά που ελάμβαναν μητρικό γάλα. Έκτοτε, ο μητρικός θηλασμός έχει αποτελέσει την κύρια διατροφική σύσταση για την πρόληψη από την ατοπία στη βρεφική ηλικία.

Βέβαια, πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με την επικρατούσα αυτή άποψη. Σύμφωνα με τον Bergmann και συν., ο μητρικός θηλασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ατοπικού εκζέματος, ακόμα και μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Στη συγκεκριμένη έρευνα, κάθε επιπλέον μήνας μητρικού θηλασμού αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης εκζέματος κατά 3% για τα πρώτα 7 χρόνια ζωής (31). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι ερευνητές δεν προσδιόρισαν την αποκλειστικότητα του μητρικού θηλασμού, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η αξιολόγηση του βαθμού έκθεσης των παιδιών στον πιθανό βλαπτικό παράγοντα.

Ακολούθησαν άλλες μελέτες, οι οποίες διαχώρισαν τα παιδιά ανάλογα με την παρουσία ή όχι θετικού οικογενειακού ιστορικού ατοπίας (21, 32). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση των Gdalevich και συν., ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για τουλάχιστον τρεις μήνες βρέθηκε να έχει προστατευτική δράση έναντι του ατοπικού εκζέματος στα παιδιά με οικογενή προδιάθεση για εκδήλωση ατοπίας, ενώ αντίθετα είχε ελάχιστη επίδραση έναντι των παιδιών με ελεύθερο ιστορικό ατοπίας. Το εύρημα αυτό είναι δύσκολο να ερμηνευτεί με βάση την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και θα μπορούσε να αποδοθεί πιθανώς στη διαφορετική σύσταση του γάλακτος των ατοπικών μητέρων, αλλά και στη διαφορετική επίδραση του τεχνητού γάλακτος στα παιδιά με ατοπική προδιάθεση (11).

Εκτός βέβαια από τη δράση του ίδιου του μητρικού γάλακτος είναι σημαντικό να αξιολογηθεί και ο γενικότερος τρόπος ζωής που επιλέγουν οι μητέρες που επιθυμούν να

θηλάσουν. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας και της επιθυμίας της τόσο να θηλάσει, όσο και της συνολικής διάρκειας του μητρικού θηλασμού (33). Η επιλογή ενός υγιεινότερου τρόπου διαβίωσης είναι πιο έντονη στις οικογένειες που έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Έχει παρατηρηθεί ότι οι γονείς αυτοί αποφεύγουν το κάπνισμα και τα κατοικίδια ζώα, επιλέγουν το μητρικό γάλα ως μέσο βρεφικής σίτισης, ενώ παράλληλα καθυστερούν την έναρξη στερεών τροφών στη διατροφή των βρεφών τους (15, 34).

Η προσπάθεια αυτή των γονέων γίνεται ακόμη πιο μεγάλη όταν το βρέφος εμφανίσει συμπτώματα ατοπίας κατά τους πρώτους μήνες της ζωής του. Οι Lowe και συν. βρήκαν ότι η εμφάνιση πρώιμων συμπτωμάτων ατοπικής νόσου σε βρέφη σχετίζεται με μείωση κατά 30% της πιθανότητας διακοπής του μητρικού θηλασμού, μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Αυτό σημαίνει ότι τα βρέφη που εμφάνισαν συμπτώματα κατά τη διάρκεια του θηλασμού είχαν περισσότερες πιθανότητες να θηλάσουν αποκλειστικά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τα ασυμπτωματικά βρέφη κατά το θηλασμό. Παρατηρείται λοιπόν μια αναστροφή της αιτίας στη σχέση μεταξύ μητρικού θηλασμού και πιθανότητας εμφάνισης ατοπίας, γεγονός το οποίο αν δεν ερμηνευθεί σωστά μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα (35).

Βάσει, λοιπόν, βιβλιογραφικών αναφορών ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της εμφάνισης ατοπικών εκδηλώσεων στην παιδική ηλικία. Βέβαια, το μεγαλύτερο μέρος αυτών των μελετών έχουν γίνει είτε σε βρέφη, είτε σε παιδιά σχολικής ηλικίας και λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την προσχολική ηλικία. Το πλεονέκτημα στη μελέτη παιδιών προσχολικής ηλικίας είναι ότι η συλλογή πληροφοριών σχετικά με πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες βρίσκεται πιο κοντά χρονικά στην έναρξη της νόσου (8).

Σκοπός, λοιπόν, της εργασίας αυτής είναι η μελέτη της επίδρασης του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας σε ελληνόπουλα προσχολικής ηλικίας, μετά από διόρθωση για πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες.

2. ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα εργασία βασίστηκε στα δεδομένα της μελέτης GENESIS (Growth, Exercise and Nutrition Epidemiological Study In Preschoolres), η οποία είναι μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα από τον Απρίλιο του 2003 έως τον Ιούλιο του 2004 (36). Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν η αξιολόγηση της ανάπτυξης, της διατροφικής κατάστασης και της νοσηρότητας όσον αφορά στα αλλεργικά νοσήματα παιδιών προσχολικής ηλικίας.

2.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Η επιλογή των νηπίων και παιδιών προσχολικής ηλικίας (εύρος ηλικίας 6-60 μηνών) έγινε από αντιπροσωπευτικό δείγμα βρεφονηπιακών σταθμών (δημόσιων και ιδιωτικών) από 5 νομούς της χώρας, το νομό Αττικής, το νομό Θεσσαλονίκης, το νομό Χαλκιδικής, το νομό Αιτωλοακαρνανίας και το νομό Ηλείας. Συγκεκριμένα, η κατανομή των βρεφονηπιακών σταθμών ανά νομό είναι η παρακάτω:

Νομοί	Σύνολο βρεφονηπιακών σταθμών	Δημόσιοι βρεφονηπιακοί σταθμοί	Ιδιωτικοί βρεφονηπιακοί σταθμοί
Νομός Αττικής	63	54	9
Νομός Θεσσαλονίκη	10	7	3
Νομός Χαλκιδικής	12	10	2
Νομός Αιτωλοακαρνανίας	22	13	9
Νομός Ηλείας	8	6	2

Συμμετέχοντες παιδικοί σταθμοί ανά νομό:

Η επιλογή των παραπάνω βρεφονηπιακών σταθμών έγινε τυχαία και ζητήθηκε, στην περίπτωση δημοτικού παιδικού σταθμού, η έγκριση και η έγγραφη συγκατάθεση του δημοτικού συμβουλίου κάθε δήμου ή στην περίπτωση ιδιωτικού παιδικού σταθμού η έγκριση του υπευθύνου του σταθμού.

Από τους παραπάνω επιλεγθέντες βρεφονηπιακούς σταθμούς, στόχος ήταν να εξεταστούν τα παρακάτω υποκείμενα ανά νομό και συνολικά όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Νομοί	Σύνολο υπό εξέταση παιδιών
Νομός Αττικής	1400
Νομός Θεσσαλονίκης	200
Νομός Χαλκιδικής	300
Νομός Αιτωλ/νίας	500
Νομός Ηλείας	200

Σύνολο των υποκειμένων του δείγματος που θα λάβουν μέρος στη μελέτη

Η συμμετοχή των παιδιών ήταν εθελοντική και έγινε μετά τη σύμφωνη γνώμη και την έγγραφη συγκατάθεση των γονέων ή του κηδεμόνα τους, οι οποίοι και ενημερώθηκαν αναλυτικά με ειδικό έντυπο (παράρτημα), που τους διανεμήθηκε σχετικά με το σκοπό της μελέτης και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν.

Επεξήγηση κωδικών:

Κάθε παιδί έλαβε ένα ειδικό επταψήφιο κωδικό. Κάθε κωδικός αντιστοιχεί σε ένα και μόνο υποκείμενο του δείγματος (βρέφος, νήπιο ή παιδί προσχολικής ηλικίας), γεγονός που σημαίνει ότι δεν μπορεί να βρεθεί ο ίδιος κωδικός σε δύο διαφορετικά παιδιά. Έτσι κωδικοποιούνται όλα τα υποκείμενα του δείγματος και διαφυλλάσσεται το απόρρητο.

Ο πρώτος αριθμός του κωδικού αφορά τον νομό, στον οποίο το παιδί ζεί και γίνεται η μέτρηση. Για κάθε νομό υπάρχει διαφορετικός αριθμός, όπως φαίνεται παρακάτω:

Νομός Αττικής: 1

Νομός Θεσσαλονίκης: 2

Νομός Χαλκιδικής: 3

Νομός Αιτωλοακαρνανίας: 4

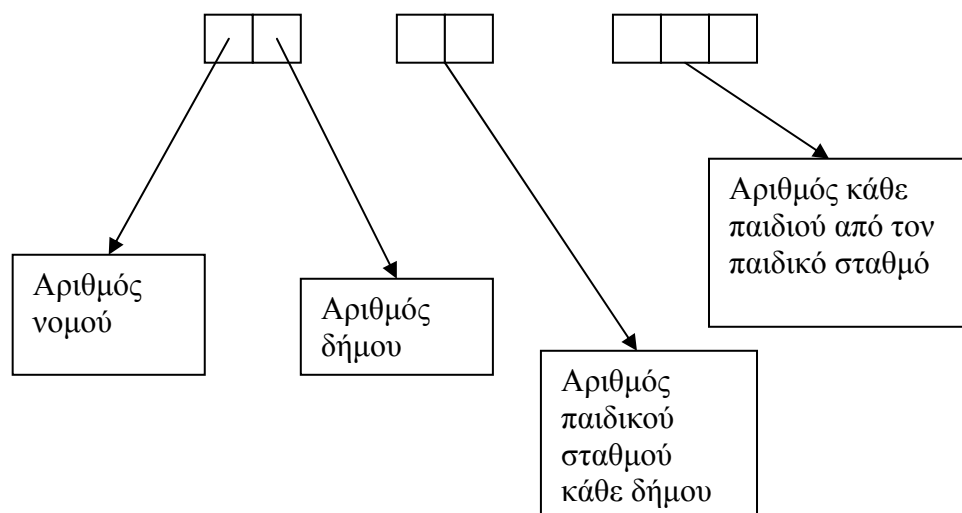
Νομός Ηλείας: 6

Ο δεύτερος αριθμός του κωδικού αφορά το δήμο, στον οποίο το παιδί ζεί και γίνεται η μέτρηση. Η αρίθμηση των δήμων σε κάθε νομό γίνεται με τυχαία σειρά πχ για το νομό Αττικής έχει οριστεί να πάρει το νούμερο 1 ο δήμος της Αθήνας και το νούμερο 2 ο δήμος της Καλλιθέας.

Ο τρίτος αριθμός αποτελείται από 2 ψηφία και αφορά την αρίθμηση των παιδικών σταθμών (δημοτικοί ή ιδιωτικοί) που επάγονται στον εκάστοτε δήμο. Για παράδειγμα στο δήμο Καλλιθέας ο αριθμός με το νούμερο 01 αφορά έναν ιδιωτικό παιδικό σταθμό.

Ο τέταρτος αριθμός αποτελείται από 3 ψηφία και αφορά τον αριθμό που πήρε το κάθε παιδί με αύξουσα σειρά, στον κάθε παιδικό σταθμό που πήγαινε. Για παράδειγμα σε έναν παιδικό σταθμό που έχει 50 παιδιά, κάθε παιδί πήρε έναν και μοναδικό αριθμό από το 001 έως το 050.

Στο παρακάτω σχεδιάγραμμα επεξηγείται συνοπτικά ο επταψήφιος κωδικός του κάθε παιδιού.



2.2 ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Το ερωτηματολόγιο «Οικογενειακό Ιστορικό» (Βλέπε Παράρτημα 1) σχεδιάστηκε ειδικά για τις ανάγκες της έρευνας αυτής και συμπληρώθηκε στα πλαίσια συνέντευξης που πραγματοποιήθηκε στους κηδεμόνες του παιδιού από τους εξεταστές της έρευνας. Η συνέντευξη αυτή διεξάχθηκε με τον ένα ή και τους δύο γονείς τους εξεταζόμενου παιδιού και έλαβε χώρα στον εκάστοτε παιδικό σταθμό μετά από ραντεβού που ορίστηκε τηλεφωνικά. Για κάποιους από τους γονείς, οι οποίοι αδυνατούσαν να προσέλθουν στον παιδικό σταθμό για τη συνέντευξη, η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικά.

Οι πληροφορίες που ζητήθηκαν κατά τη συνέντευξη αυτή μπορούν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες κατηγορίες:

- Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά γονέων και αδερφών (βάρος, ύψος, ηλικία)
- Κοινωνικο-οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο γονέων (καταγωγή, χρόνια εκπαίδευσης, επάγγελμα)
- Συμπεριφορές γονέων (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ στη παρούσα κατάσταση, κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό του παιδιού)
- Πληροφορίες σχετικές με την εγκυμοσύνη (διάρκεια κύησης, παρουσία διαβήτη κύησης, αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη, βάρος μητέρας 6 και 12 μήνες μετά το τοκετό)
- Πληροφορίες σχετικές με το θηλασμό (διάρκεια και αποκλειστικότητα μητρικού θηλασμού, χρήση υποκατάστατων μητρικού γάλακτος)
- Ανάπτυξη παιδιού κατά το 1^ο χρόνο ζωής του (συλλογή πληροφοριών για το βάρος, το ύψος και την περίμετρο κεφαλής από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού)
- Υγεία του παιδιού (συχνότητα και είδος ασθενειών, συχνότητα νοσηλείας, λήψη αντιβιοτικών, αλλεργίες, άσθμα)
- Ιατρικό οικογενειακό ιστορικό (χρόνιες ασθένειες αδερφών, γονέων και παππούδων, ιστορικό αλλεργίας, άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας)
- Φυσική δραστηριότητα παιδιού (συμμετοχή σε οργανωμένες δραστηριότητες, παρακολούθηση τηλεόρασης, βίντεο, ενασχόληση με ηλεκτρονικά παιχνίδια).

Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με τις κύριες παραμέτρους που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία, όσον αφορά στη διατροφή κατά την πρώτη βρεφική ηλικία και

σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ως αποκλειστικός μητρικός θηλασμός ορίστηκε η σίτιση του βρέφους μόνο με μητρικό γάλα από τη μητέρα του ή άλλη τροφή ή με μητρικό γάλα που συγκεντρώθηκε με έκθλιψη, χωρίς τη χορήγηση άλλων υγρών ή στερεών, με εξαίρεση σταγόνες ή σιρόπια, που περιέχουν βιταμίνες, μέταλλα ή φαρμακευτικές ουσίες. Μικτή διατροφή ορίστηκε η σίτιση του βρέφους με μητρικό γάλα και στερεές ή ημιστερεές τροφές (μπορεί να έπαιρνε και υποκατάστατα μητρικού γάλακτος). Τέλος, τεχνητή διατροφή (formula) χαρακτηρίστηκε όταν το βρέφος δεν σιτιζόταν με μητρικό γάλα. (37).

Η κατηγοριοποίηση του μητρικού θηλασμού έγινε με δυο τρόπους. Αρχικά μελετήθηκε κάθε μέσο βρεφικής σίτισης χωριστά για το χρονικό διάστημα των τεσσάρων πρώτων μηνών της ζωής (αποκλειστικός μητρικός θηλασμός, μικτή διατροφή, τεχνητή διατροφή). Στη συνέχεια αξιολογήθηκε ο ρόλος του μητρικού θηλασμού με βάση την έκθεση του παιδιού σε αυτόν. Έτσι τα παιδιά χωρίστηκαν σε αυτά που δεν θήλασαν ποτέ και σε αυτά που θήλασαν για όποιο χρονικό διάστημα, ανεξάρτητα αν ήταν αποκλειστικά ή όχι. Ελάχιστη απαιτούμενη χρονική διάρκεια θηλασμού προκειμένου να θεωρηθεί ότι είχαν εκτεθεί στο μητρικό θηλασμό ήταν οι 8 ημέρες.

Σχετικά με το άσθμα, οι γονείς ερωτήθηκαν αν το παιδί είχε εμφανίσει ποτέ από τη γέννησή του θορυβώδη αναπνοή (σφύριγμα στην αναπνοή, βράσιμο ή γατάκια στο στήθος) που ορίστηκε ως «τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού», αν είχε εμφανίσει αντίστοιχο επεισόδιο κατά το τελευταίο έτος (τρέχων συριγμός) και αν είχε άσθμα διαγνωσμένο από γιατρό. Αντίστοιχα, όσον αφορά στην ατοπική δερματίτιδα, οι γονείς ερωτήθηκαν αν είχε το παιδί τους κνησμώνδες εξάνθημα που να ερχόταν και να έφευγε για τουλάχιστον 6 μήνες (κνησμώνδες εξάνθημα), αν εμφάνιζε τέτοιο εξάνθημα κατά το τελευταίο έτος (τρέχον έκζεμα) και αν είχε το παιδί ατοπική δερματίτιδα διαγνωσμένη από γιατρό.

Ως θετικό οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας θεωρήθηκε η παρουσία άσθματος, ατοπικής δερματίτιδας, αλλεργικής ρινίτιδας/ρινοεπιπεφυκίτιδας ή και τροφικής αλλεργίας σε ένα τουλάχιστο συγγενή πρώτου βαθμού του εξεταζόμενου παιδιού (γονείς, αδέρφια).

2.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Από το σύνολο των παιδιών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη GENESIS, το συνολικό δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 2168 παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών. Μετά από την εξαίρεση από τη στατιστική ανάλυση δεδομένων με ελλιπή στοιχεία σχετικά με τις μεταβλητές ενδιαφέροντος, το τελικό δείγμα αποτέλεσαν 1525 παιδιά.

Η σύγκριση των ποσοστών έγινε με χ τετράγωνο ανάλυση. Μέθοδος Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της διάρκειας του μητρικού θηλασμού σε σχέση με μητρικούς παράγοντες. Μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για τη συσχέτιση των εξαρτημένων μεταβλητών (τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού, τρέχων συριγμός, διαγνωσμένο άσθμα, κνησμώνδες εξάνθημα, τρέχον έκζεμα, διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα) με την ανεξάρτητη μεταβλητή (μητρικός θηλασμός) μετά από διόρθωση για το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, την ηλικία της μητέρας, το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας σε έτη, τον τόκο και το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διάμεση διάρκεια του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού ήταν ένας μήνας (ενδοτεταρτημοριακό εύρος από 0 έως 2 μήνες). 228 των παιδιών (13,9%) θήλασαν αποκλειστικά για τουλάχιστον τέσσερις μήνες, ενώ 485 των παιδιών (29,6%) δεν θήλασαν ποτέ.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μητρίου θηλασμού

		N	%
Αποκλειστικός μητρικός θηλασμός (>4 μήνες)	Όχι	1411	(86.1)
	Ναι	228	(13.9)
Μητρικός θηλασμός κατά τους 4 πρώτους μήνες	Αποκλειστικός	228	(13.9)
	Μικτή διατροφή	384	(23.4)
	Τεχνητή διατροφή	1027	(62.7)
Μητρικός θηλασμός	Όχι	485	(29.6)
	Ναι	1154	(70.4)

Η διάρκεια του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού συσχετίστηκε με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας. 15,8% των μητέρων που δεν κάπνιζαν έναντι του 9,3% των μητέρων που κάπνιζαν θήλασαν τα παιδιά τους για περισσότερους από τέσσερις μήνες ($p=0,005$). Επιπλέον, 12,4% των μητέρων με μορφωτικό επίπεδο διάρκειας ≤ 12 έτη θήλασαν για διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών, ενώ το ανάλογο ποσοστό για τις μητέρες με διάρκεια σπουδών 13 έως 16 έτη και >16 ήταν 12,8% και 18,5% αντίστοιχα ($p=0,009$)-(τα στοιχεία δεν παρουσιάζονται).

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του πληθυσμιακού δείγματος

		N	%
Φύλο	Αγόρια	839	(51.2)
	Κορίτσια	800	(48.8)
Περιοχή	μεγαλοαστική	884	(53.9)
	αστική	391	(23.9)
	επαρχιακή	364	(22.2)
Τόκος	πρωτοτόκος	848	(51.7)
	Μη πρωτοτόκος	791	(48.3)
Ηλικία μητέρας, μέση (SD)		33.8 (4.6)	
Μορφωτικό επίπεδο μητέρας (σε έτη)	≤ 12	716	(43.7)
	13-16	388	(23.7)
	>16	535	(32.6)
Κάπνισμα κατά την κύηση	Όχι	1311	(80.0)
	Ναι	328	(20.0)
Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας	Όχι	1581	(96.5)
	Ναι	58	(3.5)

Το ποσοστό εμφάνισης των τελικών εκβάσεων τόσο για το άσθμα όσο και για την ατοπική δερματίτιδα στο συνολικό πληθυσμό φαίνεται στον Πίνακα 3. Το 39,6% των παιδιών έχει εμφανίσει τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού στη ζωή του, ενώ το 10,8% πάσχει από άσθμα διαγνωσμένο από γιατρό. Μετά από προσδιορισμό του ποσοστού εμφάνισης τρέχοντος συριγμού ανά ηλικία του παιδιού σε μήνες παρατηρείται μια σταδιακή μείωση της εμφάνισης τρέχοντος συριγμού με την αύξηση της ηλικίας του παιδιού. Όσον αφορά στην ατοπική δερματίτιδα, παρατηρείται ένα σταθερό ποσοστό εμφάνισης ανά ηλικία σε μήνες (Πίνακας 4).

	N (%)
Τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού	604 (39.6)
Τρέχων συριγμός	438 (28.7)
Διαγνωσμένο άσθμα	165 (10.8)
Κνησμώδες εξάνθημα	212 (13.9)
Τρέχον εξάνθημα	207 (13.6)
Διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα	197 (12.9)

Πίνακας 3. Επιπολασμός τουλάχιστον 1 επεισοδίου συριγμού, τρέχοντος συριγμού, διαγνωσμένου άσθματος, κνησμώδους εξανθήματος, τρέχοντος εκζέματος και διαγνωσμένης ατοπικής δερματίτιδας στον υπό μελέτη πληθυσμό

		Ηλικία (μήνες)						
		24-36		37-48		49-60		
		N	%	N	%	N	%	P χ ² test
Τουλάχιστο 1 επεισόδιο συριγμού	Όχι	221	60,7	396	61,0	304	59,4	0,842
	Ναι	143	39,3	253	39,0	208	40,6	
Τρέχον άσθμα	Όχι	243	66,8	468	72,1	376	73,4	0,081
	Ναι	121	33,2	181	27,9	136	26,6	
Διαγνωσμένο άσθμα	Όχι	333	91,5	569	87,7	458	89,5	0,168
	Ναι	31	8,5	80	12,3	54	10,5	
Κνησμώδες εξάνθημα	Όχι	309	84,9	562	86,6	442	86,3	0,741
	Ναι	55	15,1	87	13,4	70	13,7	
Τρέχον έκζεμα	Όχι	310	85,2	559	86,1	449	87,7	0,537
	Ναι	54	14,8	90	13,9	63	12,3	
Διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα	Όχι	314	86,3	571	88,0	443	86,5	0,662
	Ναι	50	13,7	78	12,0	69	13,5	

Πίνακας 4. Επιπολασμός άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας ανά ηλικία σε μήνες

Ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για περισσότερους από 4 μήνες σχετίζεται με λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης «τουλάχιστο ενός επεισοδίου συριγμού» και «τρέχοντα συριγμού» μετά από διόρθωση για το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, τον τόκο και το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Ειδικότερα, τα παιδιά που θήλασαν αποκλειστικά για τουλάχιστον 4 μήνες είχαν κατά 28% και 29% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν «τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού» και «τρέχοντα συριγμό» αντίστοιχα.

Το 15,2% των παιδιών που «έστω» θήλασε εμφάνισε «κνησμώνες εξάνθημα», ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των παιδιών που δεν θήλασαν ποτέ ήταν 10,9%. Ο μητρικός θηλασμός ανεξαρτήτου διάρκειας συσχετίζεται με μεγαλύτερες πιθανότητες για «κνησμώνες εξάνθημα» (OR=1.51, CI: 1.06-2.14) και «διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα» (OR=1.53, CI: 1.06-2.21).

Παρ' όλα αυτά, όταν μελετήθηκε η κάθε μορφή βρεφικής σίτισης χωριστά για τους 4 πρώτους μήνες της ζωής (αποκλειστικός μητρικός θηλασμός, μεικτή διατροφή, τεχνητή διατροφή), δεν βρέθηκε καμία διαφορά σε σχέση με τις εξαρτημένες μεταβλητές.

Ο Πίνακας 6 δείχνει τις πιθανότητες εμφάνισης των τελικών εκβάσεων που μελετήσαμε σε σχέση με το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας. Τα κορίτσια είχαν χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης «τουλάχιστο ενός επεισοδίου συριγμού» (OR=0.76, CI: 0.62-0.94) και «διαγνωσμένου άσθματος» (OR=0.60, CI: 0.43-0.85). Το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας που έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης για όλες τις μεταβλητές τελικής έκβασης εκτός από το διαγνωσμένο άσθμα.

Πίνακας 5. Εμφάνιση τουλάχιστον 1 επεισοδίου συριγμού, τρέχοντος συριγμού, διαγνωσμένου άσθματος, κνησμών εξανθήματος, τρέχοντος εκζέματος και διαγνωσμένης ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας σε σχέση με το μητρικό θηλασμό

	Τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού N=604		Τρέχων συριγμός N=438		Διαγνωσμένο άσθμα N=165		Κνησμός εξάνθημα N=212		Τρέχων έκζεμα N=207		Διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα N=197	
	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†
Αποκλειστικός μητρικός θηλασμός												
<4 μήνες	40.8	1.0††	29.7	1.0	11.3	1.0	13.9	1.0	14.1	1.0	14.3	1.0
≥4 μήνες	32.1	0.72(0.53-0.98)	22.9	0.71(0.51-1.00)	8.3	0.78(0.46-1.32)	13.8	0.95(0.62-1.47)	10.5	0.72(0.45-1.38)	12.3	0.95(0.61-1.47)
Μητρικός θηλασμός όχι												
ναι	39.1	1.0††	26.5	1.0	11.3	1.0	10.9	1.0	11.3	1.0	9.2	1.0
	39.7	1.14(0.90-1.44)	29.6	1.26(0.97-1.64)	10.5	0.98(0.67-1.41)	15.2	1.51(1.06-2.14)	14.6	1.36(0.96-1.91)	14.5	1.53(1.06-2.21)
Τεχνητή διατροφή	32.1	1.0††	22.9	1.0	8.3	1.0	13.8	1.0	10.6	1.0	14.2	1.0
Αποκλειστικός ΜΘ	40.9	0.74(0.54-1.02)	31.7	0.77(0.54-1.10)	11.5	0.78(0.46-1.73)	15.3	0.96(0.62-1.49)	16.4	0.77(0.47-1.24)	12.4	0.97(0.62-1.52)
Μικτή διατροφή	40.8	1.14(0.88-1.48)	28.9	1.24(0.94-1.64)	8.2	1.10(0.73-1.65)	13.4	1.14(0.79-1.62)	13.2	1.27(0.89-1.81)	12.8	0.92(0.62-1.34)

††δηλώνει την ομάδα αναφοράς

†διορθωμένα για φύλο, οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, ηλικία και μορφωτικό επίπεδο μητέρας (έτη), τόκος, κάπνισμα στην εγκυμοσύνη.

Πίνακας 6. Εμφάνιση τουλάχιστον 1 επεισοδίου συριγμού, τρέχοντος συριγμού, διαγνωσμένου άσθματος, κνησμώδους εξανθήματος, τρέχοντος εκζέματος και διαγνωσμένης ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας σε σχέση με το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας και το φύλο

	Τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού N=604		Τρέχων συριγμός N=438		Διαγνωσμένο άσθμα N=165		Κνησμώδες εξάνθημα N=212		Τρέχων έκζεμα N=207		Διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα N=197	
	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†	%	OR (95% CI) adjusted†
Φύλο												
Κορίτσια	43.1	1.0††	29.0	1.0	11.5	1.0	14.6	1.0	12.8	1.0	12.1	1.0
Αγόρια	35.9	1.32(1.07-1.63)	28.4	1.00(0.77-1.31)	8.0	1.61(1.09-2.39)	13.1	1.04(0.75-1.44)	14.3	0.76(0.54-1.05)	13.8	0.73(0.51-1.03)
Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας												
Όχι	39.1	1.0††	28.0	1.0	10.6	1.0	13.3	1.0	12.9	1.0	12.3	1.0
Ναι	53.6	1.77(1.02-3.07)	48.2	2.46(1.42-4.26)	17.9	1.70(0.83-3.48)	28.6	2.61(1.42-4.80)	32.1	3.32(1.84-5.99)	30.4	3.44(1.88-6.29)

††δηλώνει την ομάδα αναφοράς

†διορθωμένα για φύλο, οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, ηλικία και μορφωτικό επίπεδο μητέρας (έτη), τόκος, κάπνισμα στην εγκυμοσύνη.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα μελέτησε την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής, βρέθηκε μια προστατευτική επίδραση του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού για τουλάχιστον 4 μήνες στην εμφάνιση «τουλάχιστον 1 επεισοδίου συριγμού» και «τρέχοντος συριγμού», ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της βρεφικής διατροφής και του διαγνωσμένου άσθματος στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Σχετικά με την ατοπική δερματίτιδα, τα παιδιά που θήλασαν φάνηκαν να είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης εκζέματος. Επιπλέον, η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού φαίνεται να αποτελεί τον κύριο επιβαρυντικό παράγοντα στην εκδήλωση εκζέματος.

Στο σημείο αυτό οφείλουμε να επισημάνουμε το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό μητρικού θηλασμού που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Βάσει των ερευνητικών δεδομένων που συλλέχθηκαν, το ποσοστό των μητέρων που θήλασαν αποκλειστικά τουλάχιστον κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες ζωής του παιδιού ανήλθε μόλις σε 13,9%, ενώ το 29,6% των παιδιών δεν θήλασαν ποτέ. Είναι γεγονός, με βάση περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπάρχουν για την Ελλάδα, ότι τα ποσοστά έναρξης του μητρικού θηλασμού είναι χαμηλά σε σχέση με αυτά που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία (38). Δεδομένου λοιπόν ότι ο μητρικός θηλασμός αποτελεί ένα μέσο προαγωγής της υγείας του παιδιού, τα παρατηρούμενα μειωμένα ποσοστά έναρξης και η ελάχιστη διάρκειά του ως μέσο αποκλειστικής ή μη σίτισης των παιδιών καθιστούν απογοητευτική την κατάσταση στην Ελλάδα, και χρήζουν αναγκαία την αποτελεσματική παρέμβαση με σκοπό την προώθηση του μητρικού θηλασμού.

4.1. ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΡΙΓΜΟΣ/ ΑΣΘΜΑ

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει έντονη συζήτηση σχετικά με το αν ο μητρικός θηλασμός προστατεύει ή όχι από την εκδήλωση συριγμού ή άσθματος. Σύμφωνα με τους Wright και συν. ο μητρικός θηλασμός έχει προστατευτικό ρόλο

έναντι του υποτροπιάζοντος συριγμού στα πρώτα χρόνια της ζωής (22). Ωστόσο, σε αυτή, την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα, είναι πιθανό να συμπεριλαμβάνονται και κάποια παιδιά με παροδικό πρώιμο συριγμό (8). Οι Martinez και συν. βρήκαν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ο συριγμός στην πρώτη παιδική ηλικία (μέχρι 3 ετών) είναι μια παροδική κατάσταση που δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για άσθμα ή αλλεργία σε μεγαλύτερη ηλικία. Σε αυτά τα παιδιά, προδιαθεσικός παράγοντας του συριγμού φαίνεται να είναι η μειωμένη διάμετρος των αεραγωγών σε συνδυασμό με τις ιογενείς λοιμώξεις (26). Αντίθετα, οι Oddy και συν., αναφέρουν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού με συριγμό κατά τη βρεφική ηλικία πιθανόν να είναι υπεύθυνες για τις μακροχρόνιες συνέπειες στη λειτουργία των αεραγωγών σε μεγαλύτερη ηλικία. Για το λόγο αυτό, προτείνουν ότι ο μητρικός θηλασμός προφυλάσσει από το άσθμα μέσω της επίδρασής του τόσο στις ιογενείς λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού με συριγμό όσο και στην ατοπία, αλλά και μέσω άλλων μη ακόμα πλήρως κατανοητών παθοφυσιολογικών μονοπατιών (30). Βέβαια, προστατευτική επίδραση του μητρικού θηλασμού για περισσότερους από 6 μήνες έχει βρεθεί έναντι του πρώιμου παροδικού συριγμού στις μικρές αυτές ηλικίες (39).

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού των επεισοδίων συριγμού (τουλάχιστον 1 επεισόδιο και τρέχον συριγμός) κατά τις μικρότερες ηλικίες που μελετήθηκαν, δηλαδή μεταξύ 2 έως 3 ετών, στις οποίες είναι και συχνότερα τα επεισόδια πρώιμου παροδικού συριγμού. Πιθανώς, λοιπόν, η προστατευτική δράση του μητρικού θηλασμού στην περίπτωση αυτή να οφείλεται στην προστασία από τις ιογενείς λοιμώξεις που συνοδεύονται από βρογχόσπασμο.

Επιπλέον, στη μελέτη μας, δε βρήκαμε καμία επίδραση της μικτής διατροφής για τουλάχιστον 4 μήνες στα επεισόδια συριγμού σε σχέση με τον αποκλειστικό μητρικό θηλασμό. Μια πιθανή εξήγηση για το εύρημα αυτό προτείνεται από τους Oddy και συν., οι οποίοι αναφέρουν ότι η προστατευτική δράση του μητρικού θηλασμού εξαρτάται μάλλον από την ηλικία εισαγωγής ξένου γάλακτος στη διατροφή του βρέφους, παρά από τη διάρκεια του θηλασμού (40). Παιδιά τα οποία έλαβαν ξένο γάλα πριν από την ηλικία των 3 μηνών είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό άσθμα σε ηλικία 4 ετών (14). Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που καταδεικνύουν την επίδραση της χορήγησης διαφορετικών τύπων τεχνητού γάλακτος στην επίπτωση και τη βαρύτητα των αλλεργικών νοσημάτων (41, 42). Οι Chandre και συν., έδειξαν ότι μεταξύ παιδιών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ατοπικής νόσου λόγω θετικού

οικογενειακού ιστορικού, ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός και η χορήγηση τεχνητού γάλακτος με μερικώς υδρολυμένη πρωτεΐνη συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ατοπικών εκδηλώσεων, κυρίως εκζέματος και άσθματος μέχρι την ηλικία των 5 ετών (41). Παρ' όλα αυτά, η δική μας μελέτη αποτελεί μια μελέτη παρατήρησης και η πιθανή χορήγηση υποαλλεργικού γάλακτος από τους γονείς θα συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα η πραγματική επίδραση του υποαλλεργικού γάλακτος δεν θα ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί.

Υπάρχει, επίσης, μια σειρά προδιαθεσικών παραγόντων που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος. Το άρρεν φύλο αποτέλεσε έναν στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος, όπως αναφέρεται και αλλού στη βιβλιογραφία (5, 22, 43). Επιπλέον, κοινωνικοί παράγοντες όπως είναι το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, καθώς και το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης, συσχετίζονται με την απόφαση της μητέρας να θηλάσει και με τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού (33). Άλλωστε, παρατεταμένη διάρκεια μητρικού θηλασμού φαίνεται να συσχετίζεται με έναν τρόπο ζωής που ασκεί προστατευτική επίδραση τόσο στην εμφάνιση του άσθματος όσο και στη βαρύτητα της νόσου (15, 44). Εντούτοις, στη δική μας μελέτη, η συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ μητρικού θηλασμού και συριγμού δεν μεταβλήθηκε μετά από στάθμιση για το φύλο, το μορφωτικό επίπεδο της μητέρας και το κάπνισμα κατά την κύηση.

4.2. ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Αξιολογώντας την επίδραση του μητρικού θηλασμού στην πρόληψη της ατοπικής δερματίτιδας, δεν βρήκαμε καμία συσχέτιση μεταξύ του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού για τουλάχιστον 4 μήνες και της εμφάνισης ατοπικού εκζέματος, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά όταν μελετήθηκε κάθε μια μέθοδος βρεφικής σίτισης χωριστά (αποκλειστικός μητρικός θηλασμός, μικτή διατροφή, τεχνητή διατροφή). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι τα παιδιά που θηλάσαν ανεξαρτήτου διάρκειας και αποκλειστικότητας είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης εκζέματος σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν θηλάσαν ποτέ.

Το φαινόμενο της «αντίστροφης αιτιολογίας» μπορεί να εξηγεί αυτό το εύρημα (34, 35, 42). Λόγω του ότι ο μητρικός θηλασμός παραμένει ως ο πλέον

γνωστός και προτεινόμενος ιδανικός τρόπος βρεφικής σίτισης με σκοπό την πρόληψη των αλλεργιών, κάποιες μητέρες είναι δυνατόν να καταβάλλουν μεγαλύτερη προσπάθεια να θηλάσουν τα παιδιά τους από τη στιγμή που τα παιδιά εμφανίζουν συμπτώματα αλλεργίας, σε σχέση με τις μητέρες μη συμπτωματικών παιδιών. Οι Lowe και συν., έδειξαν ότι τα παιδιά που εμφάνισαν πρώιμα σημεία ατοπίας ήταν πιο πιθανό να λάβουν αποκλειστικά μητρικό γάλα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (35). Όσον αφορά στον ελληνικά πληθυσμό, δεδομένου ότι το ποσοστό αποκλειστικού μητρικού θηλασμού είναι πολύ μικρό, το φαινόμενο της «αντίστροφης αιτιολογίας» ενδέχεται να αντιπροσωπεύει τα παιδιά που γενικά θήλασαν, αποκλειστικά ή μη. Παρ' όλα αυτά, η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας αποτέλεσε τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης ατοπικής δερματίτιδας στα μικρά παιδιά, όπως αναφέρεται και αλλού στη βιβλιογραφία (31, 34).

Τελευταία, πολλοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη ατοπικού εκζέματος. Βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων, τμήμα της επίδρασης που ασκούν οι διαφορετικοί τρόποι βρεφικής σίτισης στην ανάπτυξη εκζέματος αποδίδεται στην καίρια επίδρασή τους στην εντερική μικροχλωρίδα (45). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ύπαρξη μειωμένου κλάσματος μπιφιδοβακτηρίων προς κλωστρίδια στην πρώιμη νεογνική μικροχλωρίδα προηγείται της εμφάνισης της ατοπίας, γεγονός το οποίο πιθανώς σημαίνει ότι το μητρικό γάλα προστατεύει από την εμφάνιση ατοπίας μέσω τροποποίησης της εντερικής μικροχλωρίδας (18). Οι Kalliomaki και συν. κατέδειξαν ότι η χορήγηση προβιοτικών σε μητέρες βρεφών υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ατοπίας πριν τον τοκετό και στις θηλάζουσες μητέρες ή τα βρέφη για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής είχε σαν αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση της επίπτωσης του εκζέματος μέχρι την ηλικία των 4 ετών. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη προστατευτική δράση έναντι στις άλλες ατοπικές εκδηλώσεις, όπως είναι η τροφική αλλεργία και το άσθμα, ούτε υπήρξε επίπτωση στη ατοπική ευαισθητοποίηση (46).

Υπάρχουν επίσης μελέτες σχετικά με τη σύσταση λιπαρών οξέων του μητρικού γάλακτος, οι οποίες προτείνουν ότι όταν το μητρικό γάλα είναι πλούσιο σε ω-3 λιπαρά οξέα είναι δυνατόν να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ατοπικής δερματίτιδας στα βρέφη (23).

4.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Χωρίς αμφιβολία, βέβαια, η μελέτη αυτή εμφανίζει ορισμένους περιορισμούς. Λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης και του πιθανού σφάλματος ανάκλησης, η χρονική διάρκεια του μητρικού θηλασμού μπορεί να μην είναι ακριβείας. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το γεγονός ότι οι πληροφορίες ελήφθησαν από τους γονείς είναι δυνατόν να εμπεριέχει μια υπερέκτιμηση της χορήγησης μητρικού γάλακτος από τις μητέρες παιδιών που εμφάνισαν ατοπικές εκδηλώσεις, σαν ένας τρόπος απενοχοποίησής τους, όπως άλλωστε αναφέρεται και σε άλλες μελέτες (47). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η διάγνωση του άσθματος και της ατοπικής δερματίτιδας βασίζονται αποκλειστικά σε δεδομένα που ελήφθησαν από ερωτηματολόγια. Ένα άλλο πιθανό σφάλμα που αφορά στην αποκλειστικότητα του μητρικού θηλασμού είναι το γεγονός της πιθανής χορήγησης συμπληρώματος τεχνητού γάλακτος κατά τη διάρκεια της παραμονής του νεογνού στο μαιευτήριο. Εντούτοις, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μια πρόωμη και σύντομη έκθεση των θηλαζόντων βρεφών σε γάλα αγελάδας δεν αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ατοπικής νόσου (48).

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην έρευνα αυτή, η επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση ατοπίας αξιολογήθηκε με έναν αρκετά έγκυρο τρόπο: χρησιμοποιήσαμε τους 4 μήνες σαν χρονικό όριο για τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, προκειμένου να εκτιμηθεί η δράση του μητρικού γάλακτος είναι απαραίτητη μια επαρκής χρονική διάρκεια μητρικού θηλασμού, διότι πιθανολογείται ότι κάτω από ένα ορισμένο χρονικό όριο η επίδρασή του είναι δύσκολο να ανιχνευθεί. Επίσης, μελετήσαμε την επίδραση του μητρικού θηλασμού ως αποκλειστικού μέσου βρεφικής σίτισης. Είναι γεγονός ότι η προστατευτική δράση του μητρικού γάλακτος φαίνεται να χάνεται όταν συγχρησιμοποιείται με υποκατάστατα γάλακτος (14, 40). Άλλωστε, οι περισσότερες έρευνες που δεν βρίσκουν καμία θετική επίδραση του μητρικού θηλασμού στην εμφάνιση άσθματος, είναι αυτές στις οποίες δεν διαχωρίζεται ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός από τη μικτή βρεφική διατροφή (39, 49).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, λοιπόν, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για τουλάχιστον 4 μήνες φαίνεται να έχει προστατευτική επίδραση στην πιθανότητα εκδήλωσης συριγμού στα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Η προστατευτική αυτή δράση του μητρικού θηλασμού χάνεται όταν ταυτόχρονα χορηγείται και τροποποιημένο γάλα αγελάδας. Όσον αφορά στο διαγνωσμένο από γιατρό άσθμα, δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με το είδος βρεφικής σίτισης κατά τους πρώτους μήνες της ζωής.

Επιπροσθέτως, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ατοπικής δερματίτιδας και του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες της ζωής. Παρ' όλα αυτά, τα παιδιά που θήλασαν βρέθηκε να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ατοπική δερματίτιδα σε σχέση με αυτά που δεν θήλασαν. Το γεγονός αυτό είναι δυνατόν να οφείλεται στο φαινόμενο της «αντίστροφης αιτιολογίας», σύμφωνα με την οποία οι μητέρες που έχουν παιδιά με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας προσπαθούν να τα θηλάσουν κατά το δυνατόν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για λόγους πρόληψης. Άλλωστε, και η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει ότι η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας φαίνεται να είναι ο κύριος επιβαρυντικός παράγοντας εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Παρ' όλα αυτά, αν και τα μακροχρόνια αποτελέσματα του μητρικού θηλασμού δεν μπορούν να εκτιμηθούν από αυτή τη μελέτη, παράλληλα με όλα τα άλλα πλεονεκτήματα του μητρικού γάλακτος, ακόμα και μια μέτρια προστασία έναντι του επεισοδίων συριγμού στην προσχολική ηλικία θα άξιζε τον κόπο προκειμένου να ενθαρρύνουμε τις μητέρες να εφαρμόσουν στα παιδιά τους αυτό το φυσικό μέσο βρεφικής σίτισης. Η προσπάθεια αυτή προώθησης του μητρικού θηλασμού καθίσταται ακόμη πιο επιτακτική, δεδομένου του εξαιρετικά χαμηλού ποσοστού αποκλειστικού μητρικού θηλασμού, αλλά και της σύντομης διάρκειά του, που παρατηρούνται στον ελληνικό πληθυσμό.

Σύμφωνα, άλλωστε, με τις πιο πρόσφατες διατροφικές συστάσεις για την πρόληψη από την εκδήλωση ατοπίας, τα βρέφη, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι θετικού οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας, πρέπει να θηλάζουν αποκλειστικά για τους πρώτους 4 – 6 μήνες ζωής, με ταυτόχρονη αποφυγή της χορήγησης

τροποποιημένου αγελαδινού γάλακτος ή άλλης στερεής τροφής για το χρονικό αυτό διάστημα (50, 51).

6. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Στην προσπάθειά μου αυτή, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου, κ. Μανιό και κ. Παπαδόπουλο για την υπομονή και το χρόνο που μου αφιέρωσαν, τη Χαρά Τζαβαρα για την πολύτιμη συμβολή της στην έρευνα αυτή και την Εύα Γραμματικάκη και όλους τους συνεργάτες για τη βοήθειά τους στη συλλογή των δεδομένων. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συναδέλφους μου Δημητρίου Κατερίνα και Κατσαρό Βασίλη, διότι χωρίς τη συμπαράσταση και τις υποχωρήσεις τους δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Τέλος, θη ήθελα να εκφράσω την μεγάλη μου ευγνωμοσύνη προς την οικογένειά μου και τον Παναγιώτη που ήταν δίπλα μου, αν και μακριά, σε όλο αυτό το έργο.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gold M. Atopic disease in childhood. *MJA* 2005; **182**:298-304.
2. O'Connell E. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy* 2004; **59**:7-11.
3. Wong G. Environmental determinants associated with the development of asthma in childhood. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; **10**:242-251.
4. Asher. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; **12**:315-335.
5. Anthracopoulos M. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978–2003. *Arch Dis Child* 2007; **000**:1-5.
6. Committee TISoAaAiCIS. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; **351**:1225-1232.
7. Galassi C. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; **117**:34-42.
8. Haby. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001; **56**:589-595.
9. Kawada T. Risk factors and prevalence of asthma or atopic dermatitis in young children by questionnaire survey. *J Nippon Med Sch* 2004; **71**:167-171.
10. Broberg A. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy* 2000; **55**:1025-1029.
11. Gdalevich M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systemic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**:520 -7.
12. Friedman. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**:1238-48.
13. Odijk V. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; **58**:833-843.

14. Tariq S. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **101**:578-593.
15. Kummeling I. Do parents with an atopie family history adopt a 'prudent' lifestyle for their infant? (KOALA Study). *Clinical and Experimental Allergy* 2006; **36**:489-494.
16. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? . *Immunology* 2004; **112**:352-363.
17. Kull. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2002:478-481.
18. Hoppu. Breast milk – immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy* 2001; **56**:23-26.
19. Savilahti E. IgA antibodies, TGF- 1 and - 2, and soluble CD14 in the colostrum and development of atopy by age 4. *Pediatr Res* 2005; **58**:1300-1305.
20. Murano. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children Part I: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity*. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; **15**:103-111.
21. Siltanen. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 2003; **58**:524-530.
22. Wright. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; **56**:192-197.
23. Hoppu U. Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *JPGN* 2005; **41**:335-338.
24. Gdalevich M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; **139**:261-266.
25. Wilson. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998; **316**:21-5.
26. Martinez F. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; **332**:133-138.
27. Wilson NM. Factors relating to the severity of symptoms at 5 yrs in children with severe wheeze in the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 1997; **10**:346-353.

28. Velissariou I. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of pediatric asthma. *Pediatric Annals* 2006; **35**:1-5.
29. Kusel M. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**:1105-1110.
30. Oddy WH. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; **19**:899-905.
31. Bergmann R. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp All* 2002; **32**:205-209.
32. Benn S. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004; **160**:217-223.
33. Burgess S. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics* 2006; **117**:787-792.
34. Schoetzau. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; **13**:234-242.
35. Lowe. Atopic disease and breast-feeding—cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**:682-7.
36. Manios Y. Design and descriptive results of the "Growth, Exercise and Nutrition Epidemiological Study In peSchoolers": The GENESIS Study *BioMed Central* 2006; **6**:1-9.
37. Luxembourg ECD. EU Project on Promotion of Breastfeeding in Europe. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: a blueprint for action. 2004.
38. Pechlivani F. Prevalence and determinants of exclusive breastfeeding during hospital stay in the area of Athens, Greece. *Acta Paediatr* 2005; **94**:928-934.
39. Rusconi F. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**:1617-1622.
40. Oddy. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; **319**:815-9.
41. Chandra R. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**:380-388.

42. Laubereau B. Effect of breastfeeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life-Results from the GINI-Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2004;602-7.
43. Linneberg. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**:184-9.
44. Kull I. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**:755 - 760.
45. Rautava. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. . *J Allergy Clin Immunol* 2005; **116**:31-37.
46. Kalliomaki M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; **357**:1076-1079.
47. Takemura. Relation between Breastfeeding and the Prevalence of Asthma. The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am J Epidemiol* 2001; **154**:115-119.
48. Jong M. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; **79**:126-130.
49. Infante-Rivard. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; **153**:653-8.
50. Becker. Prevention strategies for asthma — primary prevention. *CMAJ* 2005; **173**:S21.
51. Murano. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children Part III: Critical review of published peerreviewed observational and interventional studies and .nal recommendations*. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; **15**:291-307.