

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

**İNEK SÜTÜ ALERJİSİ TANISI KONULAN ÇOCUKLARDA KEÇİ VE
KOYUN SÜTÜ ARASINDAKİ ÇAPRAZ DUYARLILIĞIN VE ISITILMIŞ
SÜT ÜRÜNLERİNE KLİNİK REAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Lütfiye ÇİLKOL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet KILIÇ**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mehmet KILIÇ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrubesinden yararlandığım, her konuda desteklerini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mehmet KILIÇ'a uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve bۆlüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım. Örneklerin çalışmasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı ۆđretim üyesi Prof. Dr. Handan Akbulut'a ve tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Selçuk İLHAN'a, birlikte çalıştığım başta sevgili Mevra ÇAY ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personelimize tۆm yaşamım boyunca bana her tۆrlü destek olan, fedakarlıkta bulunan sevgili annem, babam ve kardeşlerim Hatice ve Samet Ali İLKOL'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

İnek sütü alerjisi süt çocukluğu döneminde en sık görülen besin alerjisidir. İlk iki yaşta inek sütü alerjisi sıklığı %2-3 civarındadır. Günümüzde inek sütü alerjisi diğer besinlerle kıyaslandığında görülme sıklığı giderek artış göstermektedir. Bu nedenle inek sütü alerjisi olan hastaların takibi çok önemlidir. Çalışmamızda inek sütü alerjisi olan hastaların inek sütü yerine koyun, keçi sütünü ve farklı inek sütü formu olan fırınlanmış süt ürünlerini kullanıp kullanamayacağını belirlemek amaçlandı.

Çalışmaya yaşları 0-4 yaş arası 40 inek sütü alerjisi olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Bu hastalarda vitamin D düzeyi çalışılarak inek sütü alerjisi olan hastalar ile sağlıklı çocuklar arasında serum vitamin D düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İnek sütü alerjisi olan hastaların tamamında koyun sütü alerjisi olduğu, %10 hastada keçi sütü alerjisi olmadığı bulunmuştur. Fırınlanmış süt ürünlerini %62,5 hasta tolere etmiş olup bu hastalarda kazein spesifik IgE için kesim noktası 4,08 kU/L olarak saptanmıştır. Fırınlanmış süt ürünlerini tolere eden ve edemeyen hastalar arasında inek sütü deri testi, inek sütü, koyun sütü, keçi sütü prick to prick testi, inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, alfalaktalbumin, betalaktoglobulin, kazein spesifik IgE, vitamin D düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Anamnezde ve prediktif değer altında olan hastalara yapılan inek sütü yüklemde anaflaksi gelişen hastaların inek sütü deri testi, inek sütü, koyun sütü, keçi sütü prick to prick testi, inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, alfalaktalbumin, betalaktoglobulin, kazein spesifik IgE, vitamin D düzeylerinin anaflaksi gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak farklı olmadığı görülmüştür.

Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar, inek sütü alerjisi olan hastalarda fırınlanmış süt ürünlerinin immunoterapi aracı olarak kullanılarak takipte bu hastaların inek sütüne daha çabuk tolerans geliştirdiğinin görülmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnek sütü, keçi sütü, koyun sütü, ısıtılmış süt ürünü

ABSTRACT

THE EVALUATION OF CROSS-SENSITIVITY TO GOAT AND SHEEP MILK, AND OF THE CLINICAL REACTIVITY TO HEATED MILK PRODUCTS, IN CHILDREN DIAGNOSED WITH COW MILK ALLERGY

Allergy to cow milk is the most commonly encountered food allergy among infants. During the first two years of life, the incidence of cow milk allergy is approximately 2-3%; however, the incidence of cow milk allergy is gradually increasing compared to other food allergies. For this reason, it is important to closely follow and monitor patients who have allergy to cow milk. The aim of this study was to investigate whether patients with cow milk allergy can instead consume sheep milk, goat milk, or baked cow milk products (which is cow milk presented in a different form).

The study was performed on 40 patients with allergy to cow milk (the study group) and 40 healthy controls (the control group) between the ages of 0 and 4. Vitamin D levels were assessed in these patients and healthy controls, and no significant difference was identified between the two groups with respect to their serum vitamin D levels. All of the patients with allergy to cow milk also exhibited allergy to sheep milk, while only 10% lacked allergy to goat milk. Baked milk products were tolerated by 62.5% of the patients, and the breakpoint for casein-specific IgE was determined as 4.08 kU/L for these patients. No significant differences were identified between patients who were tolerant and those who were not tolerant of baked cow milk products with respect to their cow milk skin tests; their cow milk, sheep milk and goat milk skin prick to prick tests; and their cow milk, sheep milk and goat milk alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, casein-specific IgE and vitamin D levels. Patients who developed anaphylaxis in their medical history or during administering cow milk who had values below predictive levels and patients who did not develop anaphylaxis it was observed that there were no significant different between these patients terms of their cow milk skin tests; their cow milk, sheep milk and goat milk skin prick to prick tests; and their cow milk, sheep milk and goat milk alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, casein-specific IgE and vitamin D levels..

Further studies with larger patient groups will help demonstrate that baked cow milk products can be used as immunotherapy agents for patients with cow milk allergy, allowing them to rapidly develop tolerance to cow milk.

Keywords: Cow's milk, goat 's milk, sheep 's milk, heated milk products

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Besin alerjisi tanım	2
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Besin alerjisinin epidemiyolojisi:	3
1.1.4. Besin alerjenleri	4
1.1.4.1. İnek sütünün alerjenleri	5
1.1.4.2. İnek sütündeki alerjenlerin kimyasal özellikleri	6
1.1.4.2.1. Alfa-laktalbumin (Bos d4)	7
1.1.4.2.2. Sığır serum albümini (Bos d6)	7
1.1.4.2.3. İmmnuglobulinler (Bos d7)	8
1.1.4.2.4. Kazein (Bos d8)	8
1.1.4.2.5. Laktoferrin	9
1.1.4.3. Farklı hayvan türlerinin sütleri ile olan çapraz reaksiyonlar	9
1.1.4.3.1. Koyun ve keçi sütleri	9
1.1.4.3.2. Deve Sütü	10
1.1.4.3.3. At ve eşek sütü	11
1.1.4.3.4. Domuz, Tibet Sığırı ve Ren Geyiği Sütleri	11
1.1.4.4. Yapısal değişiklikler ve inek sütü protein alerjenitesi	12
1.1.4.4.1. Sindirim ve inek sütü protein alerjenitesi	12
1.1.4.4.2. Isıtma ve inek sütü protein alerjenitesi	12

1.1.4.4.3. Teknolojik tedaviler ve inek sütü protein alerjenitesi	14
1.1.5. Etyopatogenez	14
1.1.5.1. Barsak bariyeri	14
1.1.5.2. Oral tolerans indüksiyonu	16
1.1.5.3. İmmün yanıt	17
1.1.5.3.1. IgE ilişkili İSA	19
1.1.5.3.2. Non IgE ilişkili İSA	19
1.1.6. Besin alerjisinde klinik bulgular	20
1.1.6.1. Gastrointestinal reaksiyonlar	21
1.1.6.1.1. Oral alerji sendromu	21
1.1.6.1.2. Gastrointestinal anaflaksi	22
1.1.6.1.3. Alerjik eozinofilik özefajit	22
1.1.6.1.4. Alerjik eozinofilik gastronterit	22
1.1.6.1.5. Besin proteini ilişkili proktokolit	23
1.1.6.1.6. Besin protein ilişkili enterokolit sendrom	23
1.1.6.1.7. Besin protein ilişkili enteropati	23
1.1.6.1.8. İnfantil kolik	24
1.1.6.1.9. Çölyak Hastalığı	24
1.1.6.1.10. Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı dışında)	24
1.1.6.2. Kutanöz reaksiyonlar	24
1.1.6.2.1. Besin ilişkili kontakt dermatit	25
1.1.6.3. Solunumsal reaksiyonlar	25
1.1.6.4. Anaflaksi	26
1.1.6.5. Besin ilişkili egzersiz ilişkili anaflaksi	26
1.1.7. İnek sütü alerjisi klinik bulguları	26
1.1.7.1. Heiner Sendromu	29
1.1.7.2. İnfantil kolik	29
1.1.7.3. Eozinofilik özefajit	29
1.1.7.4. İnek sütü koliti	29
1.1.7.5. Besin proteini ilişkili enterokolit	30
1.1.7.6. Besin protein ilişkili enteropati	30

1.1.7.7. İnek sütü alerjisi ve astım ilişkisi	31
1.1.8. Koyun ve keçi sütü alerjisi	31
1.1.9. İnek Sütü Alerjisinde Tanı	32
1.1.9.1. Öykü ve Fizik Muayene	32
1.1.9.2. Eliminasyon diyeti	32
1.1.9.3. Deri Prick Testleri	33
1.1.9.4. Spesifik IgE	34
1.1.9.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)	35
1.1.9.5.1. Besin yükleme için gıdaların hazırlanması	38
1.1.9.5.2. Besin yüklemede kullanılacak aracı besinler	38
1.1.9.5.3. Besin yüklemede başlangıç doz ve kullanılacak toplam doz	39
1.1.9.5.4. Oral besin yükleme testinin uygulanması	41
1.1.9.5.5. Besin yükleme sırasında ortaya çıkan reaksiyonların tedavisi	42
1.1.9.5.6. Besin yükleme testi sonrasında gözlem	42
1.1.9.6. Atopi yama testleri	43
1.1.10. İnek sütü alerjisinin ayırıcı tanısı	43
1.1.11. İnek sütü alerjisinde tedavi	44
1.1.11.1. İlaç tedavisi	46
1.1.12. Toleransın Değerlendirilmesi	47
1.1.13. İmmünoterapi ve gelecekteki spesifik immünoterapi stratejileri	47
1.1.13.1. Oral immünoterapi	48
1.1.13.2. Sublingual İmmünoterapi	49
1.1.13.3. Epikutanöz Patch	49
1.1.14. İnek Sütü Alerjisinden Korunma	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Deri Prick Testleri	50
2.2. Atopi yama (Patch testleri)	51
2.3. Spesifik IgE testleri	51
2.4. Oral besin yükleme testleri	52
2.5. Besin yükleme testi protokolü	53
2.6. Besin Yükleme Testi Sonunda Gözlenen Bulguların Değerlendirilmesi	54

2.7. İstatistiksel analiz	55
3. BULGULAR	56
4. TARTIŞMA	74
5. KAYNAKLAR	88
6. EKLER	98
7. ÖZGEÇMİŞ	103

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İnek sütü alerjenlerinin temel özellikleri	6
Tablo 2.	Farklı sütlerin protein içerikleri (gr/100 ml)	11
Tablo 3.	Besin alerjisi klinik bulguları	21
Tablo 5.	Besin spesifik IgE düzeylerinin prediktif değerleri.	35
Tablo 6.	Klinik duruma göre oral besin yükleme testi tipleri	39
Tablo 7.	Hastaların demografik özellikleri	56
Tablo 8.	Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	57
Tablo 9.	Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin sınıflandırılmaya göre karşılaştırılması	57
Tablo 11.	Tanı anında ölçülen total IgE, spesifik IgE, deri testi ve vitamin D sonuçları	58
Tablo 12.	Hastalardaki klinik bulgular	58
Tablo 13.	İnek sütü alerjisi olan hastaların ailelerinde alerjik hastalıkların prevalansı	59
Tablo 14.	İnek sütü alerjisine eşlik eden alerjik hastalıklar	59
Tablo 15.	İnek sütü alerjili hastalarda koyun ve keçi sütleri alerjilerinin, fırınlanmış süt ürünü alerjilerinin eşlik etme oranı	60
Tablo 16.	Hastalarda inek sütü yüklemede görülen bulgular	60
Tablo 17.	Hastalarda koyun sütü yüklemede görülen bulgular	60
Tablo 18.	Hastalarda keçi sütü yüklemede görülen bulgular	61
Tablo 19.	Fırınlanmış süt ürünü yüklemede hastalarda görülen klinik bulgular	61
Tablo 20.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	62
Tablo 21.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastaların inek sütü ile yapılan patch testi pozitifliği açısından karşılaştırılması	63
Tablo 22.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında deri testi, spesifik IgE, total IgE, vitamin D sonuçlarının karşılaştırılması	63
Tablo 23.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların tanı anındaki semptomlar, ailedeki alerjik hastalıklar açısından karşılaştırılması	65

Tablo 24.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların inek sütü yüklemde görülen reaksiyon tipi, zamanı açısından karşılaştırılması	65
Tablo 25.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların vitamin D düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	66
Tablo 26.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupta D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırma	66
Tablo 27.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların deri testi skorlamasına göre karşılaştırılması	67
Tablo 28.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupta spesifik IgE derecelendirmesine göre karşılaştırma	68
Tablo 29.	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi için inek sütü deri testi, prick to prick testi, inek sütü spesifik IgE, kazein, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin için area, p değeri, cut off, negatif, pozitif prediktif değer ve sensitivite, spesifite değerleri	68
Tablo 30.	İnek sütü ile anaflaksi hikayesi olan hastaların inek sütü deri testi, inek sütü prick to prick testi, inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein spesifik IgE düzeyleri için area, p değeri, cut off negatif, pozitif prediktif değer ve sensitivite, spesifite değerleri	71

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Barsak mukoza bariyer yapısı	15
Şekil 2. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi görülme oranı	61
Şekil 3. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hasta grubunda inek sütü, kazein, beta-laktoglobulin spesifik IgE, inek sütü deri testi sonuçlarının ROC eğrisi ile analizi	69
Şekil 4. İnek sütü ile anaflaksi hikayesi olan hastaların inek sütü deri testi, koyun sütü prick, keçi sütü prick testi, inek sütü, kazein, beta-laktoglobulin spesifik IgE değerlerinin ROC eğrisi ile analizi	71

KISALTMALAR LİSTESİ

CD4	: Cluster of differentiation
ÇKPOPT	: Çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testleri
DPT	: Deri prick testleri
FPIES	: Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom
GIS	: Gastrointestinal sistem
GM-CSF	: Granülosit macrophage coloni stimulating factor
IFN-γ	: İnterferon gama
IgE	: İmmünglobulin E
IL-10	: İnterlökin-10
İSA	: İnek sütü alerjisi
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
OAS	: Oral alerji sendromu
OFC	: Oral besin yükleme testi
s-IgA	: Salgısal IgA
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa

1. GİRİŞ

Alerjik hastalıklar hassas bireylerin alerjen olarak adlandırılan maddelerle karşılaşması ile ortaya çıkmaktadır. Alerjen alerjik yanıtı tetikleyebilen madde olarak adlandırılmakla birlikte alerjenler her bireyde alerjiye sebep olmamaktadır. Alerjenlerin alerji oluşturduğu bireylerde genetik ve bazı çevresel faktörler önemlidir (1).

Dünya genelinde çocukluk çağı alerjik hastalıklarının prevalansında belirgin artış görülmektedir. Günümüzde Avrupa'da her dört çocuktan birinde en az bir atopik hastalık olduğu bildirilmektedir. Alerjik hastalıklara ait yakınmaları olan çocukların yeterince tanı alamaması veya tanı almış çocuklarda istenilen kontrol düzeylerine ulaşamaması alerjik hastalıklarda karşılaşılan en önemli sorunlardandır. Bu durum hastaların hem tanı hem de tedavi maliyetini yükseltmektedir (2).

Besin alerjilerinin de diğer alerjik hastalıklar gibi prevalansları artmaktadır. Besin alerjilerine her yaş grubunda rastlanmakla beraber en sık olarak 0-3 yaş grubunda görülmektedirler (3).

Besin reaksiyonu; herhangi bir yiyeceğin ağız yolu ile alınmasından sonra ortaya çıkan anormal reaksiyonu ifade etmek için kullanılır. Besin alımından sonra ortaya çıkan bu anormal yanıt verme durumu fizyolojik mekanizmalarla oluşuyorsa besin intoleransı, immunolojik mekanizmalarla geliyorsa besin alerjisi olarak tanımlanır. Yaşamların ilk yılındaki bebeklerin %6'sı bu durumdan etkilenirken erişkinde bu oran %2'ye düşmektedir (4). İnek sütü alerjisinin bebeklerde ve çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olduğu ve genel populasyonun %1-3'ünü etkilediği düşünülmektedir (5). Bebeklik döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler içinde ilk sırayı inek sütü ve yumurta almaktadır (6). Pek çok küçük çocukta besin alerjisi birkaç yıl içinde kaybolur ve bu durum tolerans gelişimi olarak ifade edilir (3).

İnek sütü proteinleri anne sütü dışında bebeklerin ilk karşılaştığı proteinlerdir. Bebekler inek sütü proteinlerini direk olarak alabildiği gibi inek sütü bazlı mamalarla da inek sütü proteinlerini alırlar. İnek sütü alerjisi atopinin ilk görülen klinik şeklidir. Çünkü bebek ilk kez yoğun bir şekilde yabancı alerjenlerle, inek sütü proteinlerinin vücuda alınmasıyla karşılaşır. Bu durum alerjik sürecin başlangıcı olarak adlandırılır (7). İnek sütü alerjisinin ailesinde atopi olan bebeklerde daha çok görüldüğü

bildirilmiştir (8). Epidemiyolojik çalışmalarda inek sütü alerji sıklığının %1,9-%7,5 arasında değiştiği görülmektedir (7).

İnek sütüne karşı gelişen alerjik reaksiyonlar erken dönemde ve geç dönemde değişik klinik özellikler gösterebildiği gibi hayatı tehdit eden boyutlara da ulaşabilir. İnek sütünün proteinlerine karşı spesifik IgE oluşarak alerjik reaksiyonlar ortaya çıkar (9).

Birçok çalışmada, hastaların çoğunun 3 yaşına kadar inek sütü alerjisinde düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu durum inek sütü alerjisinin prognozunun iyi olduğunu göstermiştir (10).

İnek sütü ve ürünlerinin kullanımından kaçınma, hala tüm çocuklarda inek sütü alerjisi tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Tedavide formül mamalar veya diğer memeli sütleri kullanılabilir (11).

Bu çalışmada amacımız Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğine 2012-2014 yılları arasında başvuran inek sütü alerjisi tanısı olan 40 hastada büyüme ve gelişmelerinde önemli rolü olan inek sütünün diyetten çıkarıldığında hastaların inek sütü yerine alabileceği koyun keçi sütlerini ve inek sütüne tolerans gelişimini hızlandırabilmek için ısıtılmış süt ürünlerinin kullanımını değerlendirebilmektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Besin alerjisi tanım

Besinlerin neden olduğu düşünülen her türlü olumsuz etkiyi besin alerjisi olarak tanımlamak doğru değildir. Besin reaksiyonlarını iki gruba ayırabiliriz.

Birinci grup, herhangi bir alerjenin ve savunma sisteminin aşırı reaksiyonunun söz konusu olmadığı, diğer mekanizmalarla oluşan, anormal yanıtların bulunduğu “besin intoleransı” olarak nitelendirilen gruptur.

İkinci grup ise immün sistem aracılığıyla besinlere gösterilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonları, IgE ilişkili ve IgE ilişkisiz olabilir. Bu grup besin alerjileri olarak sınıflandırılmaktadır (12–14).

1.1.2. Tarihçe

Besin alerjisi antik çağlardan beri bilinen bir durumdur. İlk kez Hipokrat günümüzden 2000 yıl önce süt alımı sonrası istenmeyen etkilerden bahsetmiştir. Günümüzde tanımlanması 20. yüzyılın başlarını bulmuştur. 1921’de Praustinz ve Küssner kendileri üzerinde deney yaparak balığa karşı alerji gelişimini göstermişlerdir. Balık alerjisi olan Küstnerin serumu Praustnize verilmiştir (15). Bundan sonra Praustnizin ön koluna Küstnerin serumu enjekte edilip enjekte edilen kolda kızarıklık ve kabarıklık oluşmuştur. 1950’den sonra klinik çalışmalarda besin diyetten çıkarılınca semptomların azaldığı görülmüştür. 1976 yılından sonra da çift kör plesabo kontrollü oral provakasyon testleri ile yeni bir dönem başlamıştır (16).

1.1.3. Besin alerjisinin epidemiyolojisi

Besin alerjileri konusunda yapılan araştırmalar, toplumda insanların en az %15– 20’sinin alınan bir besinin kendisini rahatsız ettiğine inandığını göstermektedir (17). Ancak besin alerjilerinin sıklığı genelde çocuklarda %2–8 arasında iken, yetişkinlerde %1 civarında, tüm nüfusta ise %2 oranında görülmektedir (4). Besin alerjileri sadece besinin tüketimi ile değil dokunma ve hatta kokusunun solunması ile de ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle besin alerjilerinin tanısı karmaşık bir süreçle birlikte. Besinler çoğunlukla birden fazla maddenin karışımı şeklinde olduklarından besindeki hangi maddenin alerjiye yol açtığını anlamak kolay değildir (18, 19). Bazı kimyasal ve fiziksel özellikleri besinlerin alerjen olmasını sağlar. Çoğu proteolitik enzimler ve ısıya dirençli glikoproteinler alerjen olabilmektedirler (20).

Besin alerjilerinin görülme sıklığı yaşla ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 3 yaşın altındaki çocukların %8’inde, okul çağındaki çocukların %6’sında, erişkinlerin %3,7’sinde besin alerjisi saptanmıştır (19). En sık alerji yapan besin çeşitleri de yaşla ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 3 yaş altı çocuklarda sıklık sırasıyla inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), buğday (%0,4), soya (%0,4), ağaç fındıkları (%0,2), balık (%0,1) alerjileri saptanmıştır. Erişkinlerde ise kabuklu deniz ürünleri (%2), yer fıstığı (%0,6), ağaç fındıkları (%0,5) ve balık (%0,4) alerjileri daha sık görülmektedir (21). Meyve ve sebzelerle alerji sık görülür ancak ağır değildir. Bir besine alerjisi olan çocukta başka

bir besine alerji olma riski %50- 60; puberteden önce inhalan alerjenlere duyarlılık gelişme riski %80'in üzerindedir (22).

Genel olarak besin alerjileri pediatrik yaş grubunda erişkine oranla daha sık görülür. Ülkemizde çocuk yaş grubunda besin alerjisi prevalansını araştıran ve Doğu Karadeniz bölgesinde yapılmış olan bir çalışmada 6-9 yaş arasındaki 2739 çocuğun %5.7'sinde besin alerjisi bildirilmiştir. Bu olgu grubunda prick test ile duyarlaşma oranı %33.1, oral provokasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi prevalansı ise %0.8 olarak rapor edilmiştir. En sık alerjenik gıda olarak sırasıyla; kırmızı et, inek sütü, kakao, tavuk yumurtası ve kivi bildirilmiştir (23). Edirne'de 2005 yılında kreş ve anaokullarında yapılan bir çalışmada ailelerin bildirdiği besin alerjisi prevalansı %8.2 bulunmuştur (24). 2009 yılında ilköğretim okullarında öğrenim gören 6-11 yaş arası 8939 kişiyle yapılmış başka bir çalışmada ise aileler tarafından bildirilen besin alerjisi prevalansı %7.46 olarak saptanmış ancak yüzyüze görüşülüp ayrıntılı değerlendirildiğinde doğrulanmış besin alerjisi prevalansı %3.23 olarak belirlenmiştir (25). Besin alerjisine neden olan besinler sorgulandığında %3.1'inde inek sütüne, %19.5'inde yumurtaya, %24.3'ünde cipse, %29.6'sında çikolataya, %4.9'unda domatese, %0.9'unda şeftaliye, %1.8'inde koka kolaya, %2.7'sinde çileğe karşı reaksiyon bildirilmiştir. Eşlik eden alerjik hastalıklar incelendiğinde astım %3.1, atopik dermatit %17.3, alerjik rinit ve alerjik konjunktivit %0.4 olguda gözlenmiştir.

Besin alerjilerinin çoğu zamanla kaybolur. İmmüntoleransın kazanılması farklı besinler ve farklı hastalar için değişkenlik göstermektedir. Sampson (26) yaşları 3 ile 18 arasında değişen atopik dermatiti olup besin alerjisi bulunan 75 hastayı prospektif olarak takip etmiş ve hastalara yıllık olarak duyarlı oldukları besinler ile provokasyon testi yapmıştır. Takibin birinci yılı sonunda 75 hastanın 19'u duyarlı oldukları alerjenlere karşı klinik tolerans kazanmışlardır. İki yıl sonra kalan 44 hastanın 4'ünde besin alerjisi saptanmamış, üç yıl sonra ise provokasyon testi yapılan 20 hastanın hiç birinde besin alerjisi saptanmamıştır.

1.1.4. Besin alerjenleri

Çok sayıda ve çeşitli besinlerin tüketilmesine karşın besin alerjilerine neden olan etkenler genellikle sayıca sınırlıdır. Besin alerjenleri iki sınıfta gruplandırılır.

Birinci Sınıf Alerjenler: Esas sensitize eden alerjenlerdir. En önemli besin alerjenleri bu gruptadır. Suda eriyen, ısı, asit ve proteazlara dirençli olan glikoproteinlerdir. Bu besinlere alerjik tepki besin ağız yoluyla alındıktan sonra gelişir. İnek sütü, yumurta, fıstık, soya, karides, elma, kayısı, şeftali, erik, mısır bu gruptadır (3, 27).

İkinci Sınıf Alerjenler: Daha çok bitkisel kaynaklı proteinlerdir (profilinler). Isıya dayanıksız yapıları kolayca bozulabildiğinden izole edilmeleri ve uzun süre saklanabilmeleri güçtür. Bu gruptaki bitkisel kaynaklı alerjenlerin çoğu polenlerdeki patojenlerle ilişkili proteinler, profilinler, peroksidazlar ve peroksidaz inhibitörleri ile yapısal benzerlik gösterirler. Sensitizasyon polenlerle olur daha sonra inhalen alerjenlerle çapraz reaksiyon sonucu besin alerjisi ortaya çıkar (3, 27).

1.1.4.1. İnek sütünün alerjenleri

İnek sütü, insanda majör besin alerjenleri arasında yer almakla birlikte, belki de çocukların ilk karşılaştıkları yabancı protein olması nedeniyle en sık karşılaşılan besin alerjilerinden biridir. Üç yaşın altındaki çocuklarda yaklaşık %2,5 oranında inek sütü alerjisi gösterilmiştir (3). İnek sütü litrede 30-35 gram protein içerir ve bu proteinler 25 farklı türde olup sadece bazılarının alerjik olduğu bilinmektedir (28). Süt proteini başlıca kazein ve whey proteini olarak ikiye ayrılır. Kazein genellikle miçel kompleksleri halinde bulunur ve süte rengini verir. 5 temel kazein vardır. Bunlar α , β , γ , K, α_s olarak isimlendirilmiştir. Whey proteinleri alfalaktalbumin, betalaktoglobulin, immunglobulinler, sığır serum albümin ve eser miktarda laktoferrindir (29). İnek sütünün içerdiği proteinlerden, alerjik nitelikte olanı 5 tanedir. Bunlar betalaktoglobulin, alfalaktalbumin, sığır serum proteini, sığır gama globulini ve kazeindir. Bunların içerisinde betalaktoglobulin, ısıya ve proteolize dirençli olması, yani gerek ısıtılma gerekse sindirilme sürecinde antijenik özelliğini yitirmemesi nedeniyle en alerjenik fraksiyonu oluşturur (3). Minör whey proteinleri olan immunglobulin, sığır serum albümin veya laktoferrin ile ilgili alerjiler çok sık görülmemektedir (28).

Tablo 1. İnek sütü alerjenlerinin temel özellikleri (28)

	Alerjen ismi	Protein	Prevalans	Alerjenisite
Whey (%20) (5 g/L)	Bos d4	Alfa-laktalbumin	%0-67	%12
	Bos d5	Beta-laktoglobulin	%13-62	%19
	Bos d6	Bovın serum albümin	%0-76	%1
	Bos d7	İmmunglobulin	%12-36	%3
Kazein (%80) (30g/L)		Laktoferrin	%0-35	%3
	Bos d9	α S1-kazein	%65-100	%26
	Bos d10	α S2-kazein		
	Bos d11	β -kazein	%44	%35
	Bos d12	κ -kazein	%30	%26

İnek sütü alerjisinde görülen en önemli problemler farklı inek sütü proteinlerine olan farklı IgE yanıtları ve sütün en riskli alerjeninin tek başına veya grup halinde hangileri olduğunun bilinmemesidir. İnek sütü alerjisi (İSA) olan hastaların %75’inde farklı spesifite ve şiddeti olan IgE yanıtı vardır. Çoğunlukla kazein, beta-laktoglobulin, alfa-laktalbumin en sık immun cevap oluşturan proteinlerdir. Klinik olarak en alerjen komponentleri içinde alerjenik aktivitenin değerlendirilebilmesi için İSA iyi tanımlanmış hastaların olduğu geniş bir popülasyonda IgE çalışmaları yapmak gerekmektedir. İnek sütü proteinlerine olan IgE reaktivitesinin prevalansı konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Bunun en önemli sebebi de yapılan çalışma gruplarının az sayıda olmasıdır (28).

1.1.4.2. İnek sütündeki alerjenlerin kimyasal özellikleri

İnek sütü alerjisi olan bireylerde farklı alerjik reaksiyona neden olan farklı proteinler içerir. Bu proteinlerin bazıları majör alerjen, bazıları minör alerjen bazıları da çok nadir reaksiyonlara neden olan alerjenlerdir. Kazein ve whey proteini olarak ikiye ayrılan süt proteinlerinin beşer adet komponenti vardır. Kazein fraksiyonu süt proteinin %80’ini oluşturur; alfa-s1 ve beta-kazein de bu fraksiyonun %70’ini oluşturur. Whey proteinlerini daha az oranda olup bu grubun %50’sini de beta-laktoglobulin oluşturmaktadır. Beta-laktoglobulin insan sütünde bulunmamaktadır. Beta-laktoglobulin önceden inek sütünün en önemli alerjeni olduğu düşünülmekte iken kazein gibi diğer proteinler gösterildiğinden itibaren hastalığın etyolojisinde daha az önemli olduğu belirlenmiştir.

Uluslararası tanımlamada alerjenler bazı kısaltmalarla isimlendirilir. Aile (büyük harfle başlayan ilk 3 harfin yazıldığı kısaltma) ve tür italik olarak Linnean

taksonomisinde yazılırken alerjenin tanınıp karakterize edildiği sıraya göre Arapça bir numara verilir (örneğin Bos d(omesticus) 4) (29).

1.1.4.2.1. Alfa-laktalbumin (Bos d4)

Alfa-laktalbumin lizozim süperailesine ait bir whey proteindir. Laktoz sentaz enziminin regülatör bir subunitidir, meme bezindeki galaktozil transferaz için spesifik substratı modifiye eder. Glukoza bu enzim için uygun bir substrat haline getirir ve laktoz sentezi için laktoz sentaz enziminin işini kolaylaştırır. Alfa-laktalbumin meme bezleri tarafından üretilir ve tüm sütlerde bulunur. Alfa-laktalbuminde 8 sistein grubu mevcuttur, internal disülfid bantları ve 4 triptofan residüleri bulunur. N terminal ve C terminal olarak iki kısmı vardır ve C terminal kısmında kendisini stabilize eden yüksek afiniteli kalsiyum bağlayan reseptörleri vardır (30). Alfa-laktalbumin asidik pH ve yüksek ısıda partiküllerine ayrıştığından dolayı en iyi tanımlanabilen moleküldür. Alfa-laktalbumin; polen alerjenleri, balık alerjenlerinden parvalbumin, hamamböceği alerjenleri gibi kalsiyum bağlayıcı protein ailesine aittir (28). Alfa-laktalbuminin süt alerjisinde rolü tartışmalıdır. %80 hastada alfa-laktalbumine reaksiyon vardır (29).

1.1.4.2.2. Beta-laktoglobulin (Bos d5)

Beta-laktoglobulin inek sütü whey proteinlerinin en çok bulunan çeşididir; diğer memelilerin sütlerinde de bulunur ama insan sütünde bulunmaz. Bos d5 lipocalin alerjen ailesine aittir. Meme bezleri tarafından üretilir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Kolesterol ve vitamin D2 gibi hidrofobik ligandları bağladığı düşünülmektedir. Küçük bir protein olup moleküler ağırlığı 18.3 kDa kadardır ve 162 aminoasit içerir. İki adet internal disülfid bandı içerir ve serbest -SH grubu içerir. İçerdiği disülfid bağları nedeniyle proteaz ve asidik hidrolize dayanıklıdır (28). İnsan sütünde olmadığından dolayı da betalaktoglobulin en önemli inek sütü alerjeni olarak tanımlanmaktadır. Bu proteine olan alerjik reaksiyon %13-%76 oranında görülmektedir (29).

1.1.4.2.3. Sığır serum albümini (Bos d6)

Sığır serum albümini 582 aminoasitten oluşan 17 disülfid bağı içeren 66.3 kDa ağırlığında temel whey proteindir. Su, yağ asiti, hormon, bilirubin, ilaçlar, kalsiyum, sodyum ve potasyum bağlayabilir. Ana görevi kandaki kolloid osmotik

basıncın regülasyonudur. Bos d6 sadece süt alerjisinde değil sığır eti alerjisinden de sorumludur. Sığır eti ile yapılan ÇKPOPT de ani başlangıçlı reaksiyonlara (dudaklarda ödem, ürtiker, öksürük, rinit) sebep olur. %0-88 oranda inek sütü alerjili hastalarda bu proteine reaksiyon vardır. %20 hastada da klinik semptomlar ortaya çıkar (29).

1.1.4.2.4. İmmnglobulinler (Bos d7)

Sığır immunglobulinleri süt gibi kan, doku, sıvılar ve sekresyonlarda bulunur. İnek sütü alerjisinde sığır IgG semptomlara neden olur (29).

1.1.4.2.5. Kazein (Bos d8)

Kazein agregatlarının çoğu koloidal partikül olarak bulunur. Biyolojik fonksiyonu memeli yenidoğanına kalsiyum fosfat transportunu sağlamaktır. Esansiyel mineralleri ve kalsiyum fosfat gibi diğer presipitatları bağlar ve bu şekilde sindirimi zorlaştırır (29). Kazein miçelleri 100 ile 300 nm boyutunda olup sferik agregatlar şeklindedir. Kazein 4 adet farklı protein içerir alfa s1, alfa s2, beta ve kappa kezein olarak isimlendirilir. Alfa ve beta kazeinler miçellerin iç kısmında yerleşirken kappa kazein yüzeyde yerleşir. Dört kazein molekülünün az bir yapısal benzerliği varken hepsi fosforile proteinler olup ısı rezistansı gibi ortak özellikleri de mevcuttur (28). Gama kazein, beta kazein proteolizi ile ortaya çıkan çok düşük miktarlarda bulunan gruptur. Kazein proteinlerinin birbirine benzer kısımlarının az olmasına rağmen kazein proteinlerine çoklu sensitizasyon gözlenmiştir. Hastalar %100 alfa kazeine duyarlı %91.7 oranda da kappa kazeine duyarlıdır. Keçi ve koyun sütlerinin kazeinleri ile %90 oranda ortak kazein aminoasitleri mevcuttur bu nedenle çapraz reaksiyon çok sık görülür (29).

İnhalen alerjenlerin bazı komformasyonel epitopları besin alerjenleri için de tanımlanmıştır. Örneği alfas1-kazein ile benzer epitoplar mevcuttur. Yapılan çalışmalar yıkıma uğramamış alfas1-kazeinin alerjik reaksiyonların indüksiyonundan sorumlu olduğunu göstermiştir.

1.1.4.2.6. Laktoferrin

703 aminoasitten oluşan 80 kDa ağırlığında transferrin ailesine ait demir bağlayıcı bir glikoproteindir. Serbest radikal temizleme ve antioksidan rolü yanında enfeksiyonlara karşı defans mekanizmasında da rol almaktadır (28).

1.1.4.3. Farklı hayvan türlerinin sütleri ile olan çapraz reaksiyonlar

Çapraz reaksiyon iki proteinin aminoasidlerinin bazı kısımlarını paylaşmaları ile olur. Memeli proteinlerinin çapraz reaksiyonu hayvan türlerinin filogenetik ilişkisi ve korunmuş proteinleri ile olur.

En fazla benzerlik Bovidae ailesine ait olan inek, koyun, keçi süt proteinleri olan Bos (öküz), Ovis (koyun), Capra (keçi) ile olur. Bu sütlerin Suidae (domuz), Equidae (at ve eşek), Camelidae (deve) ve insan sütü ile benzerlikleri azdır. Deve sütünde beta-laktoglobulin bulunmamaktadır.

Filogenetik herşeyi açıklamaya yeterli olmamaktadır. 1996 yılında Fransa'da yapılan bir çalışmada 55 inek sütü alerjisi olan hastanın 51 tanesi keçi sütünü tolere etmiştir. Farklı yapılan bir çalışmada inek sütü alerjili hastalar koyun ve keçi sütünü tolere edememiştir. Bu durum yapısal çalışmalarda inek sütü ve diğer memelilerin süt proteinlerinin IgE'lerinin çapraz reaksiyonunun gösterilmesi ile anlaşılabilir. Bir çalışmada keçi sütü kazeinine olan spesifik IgE'ler hemen tanınırken inek sütüne olan IgE'ler hemen tanınmamıştır. Yapılan başka bir çalışmada erişkin bir hastada inek sütü alerjisi olmayıp keçi sütü alerjisi olduğu halde hastada alfalaktalbumin spesifik IgE saptanmıştır. Sonuç olarak koyun sütüne alerjisi olan bir hastada inek sütüne alerji de gelişebilmektedir. At ve eşek sütleri bazı hastalar için alternatif olarak düşünülmüş ancak kimyasal komponentleri ve hijyen koşulları nedeniyle kullanılamamıştır. Aynı düşünceler inek sütüne olan az benzerlik ve betalaktoglobulin bulunmaması nedeniyle deve sütü için de düşünülmüştür (31).

1.1.4.3.1. Koyun ve keçi sütleri

İnek, keçi ve koyun sütlerindeki alfa-kazein yapıları arasında çok küçük yapısal farklılıklar olması nedeniyle spesifik sensitizasyondan çok inek sütü, keçi ve koyun sütleri arasında çapraz reaksiyon gözlenmektedir.

Keçi sütü yapılan bazı çalışmalarda tolere edilebildiği için inek sütüne alternatif olarak gösterilmektedir. Keçi sütü Orta Doğu, Avustralya, Yeni Zellanda ve Tayvan' da yaygın olarak kullanılmaktadır. İnek sütünde olduğu gibi keçi sütü infant formüllerinin hazırlanmasında modifiye edilmeden takviye edilmeden kullanılamamaktadır. Avustralya ve Yeni Zellanda'da keçi sütü fiyatı bakımından değerlendirildiğinde soya bazlı formüllerle benzer olduğunu ama inek sütü formüllerinden pahalı olduğu tespit edilmiştir. Yeni Zellanda'da keçi sütü kullanımı soya bazlı formülleri geçmiştir.

Keçi sütü daha az alfa-kazein içerdiğinden dolayı inek sütüne göre daha az alerjeniktir. Alfa kazein, beta-laktoglobulin gibi kazein miçellerine bağlanan sindirimi zor olan alerjenlerin taşınmasında rol alır. Keçi sütündeki az miktarda olan alfa- kazein beta-laktoglobulin ve diğer alerjenlerin daha kolay sindirimini sağlar. Besin alerjili farede süttten kesilince protein kaynağı olarak daha az immunojenik olduğundan daha zayıf Th2 yanıtına neden olduğundan keçi sütü ilk tercih olarak verilmiştir.

1997 yılında Fransa'da yapılan bir çalışmada inek sütü alerjisi olan hastaların keçi sütünü tolere ettikleri görülmüştür. Buna karşılık yakın zamanda yapılan çalışmalarda IgE ilişkili inek sütü alerjisi olan hastaların koyun ve keçi sütlerini de tolere edemedikleri görülmüştür. İnek sütü alerjisi olan hastaların %95'inde keçi sütüne de reaksiyon görülmüştür bu konuda dikkatli olunması gereken nokta keçi sütü kullanımının çocuklarda yeterince güvenli olmamasıdır. Yapılan başka bir çalışmada atopik dermatit ve IgE ilişkili İSA olan gecikmiş reaksiyonları olan hastalarda soya alerjisi olmadığında keçi sütünü tolere edebildikleri görülmüştür. Koyun ve keçi sütleri arasındaki çapraz reaksiyon kesindir. Protein içeriği koyun ve keçi sütünde insan sütüne göre fazladır. Bu durum renal yükün fazla olmasına neden olur. Keçi sütü vitamin B12 ve B9 eksikliğine sebep olduğundan bu vitaminler takviye edilmelidir (31).

1.1.4.3.2. Deve Sütü

Orta Doğu, Kuzey Afrika, Çin gibi dünyanın pek çok yerinde anne sütü yerine deve sütü kullanılmaktadır. Deve sütü %2 yağ, özellikle poliansature yağ

asitleri ve eser elementleri içerir. İnek sütüne olan benzerliğinin az olması ve beta-laktoglobulin içermemesi nedeniyle İSA olan hastalarda alternatif olabilir (31).

1.1.4.3.3. At ve eşek sütü

At ve eşek sütü, inek sütüne göre anne sütüne daha yakın bir içeriğe sahiptir. Düşük protein içeriği (1,3-2,8 g/100 ml) ile renal solüt yükü artırmaz. Protein fraksiyonu whey proteini açısından zengindir (%35-%50). At sütü aynı zamanda linoleik ve linolenik asit bakımından zengindir.

Tablo 2. Farklı sütlerin protein içerikleri (gr/100 ml) (31)

Süt	Toplam	Albumin	Kazein
İnsan	1.03	0.4	0.4
Eşek	2	0.7	0.6
At	2.2	1.2	0.3
İnek	3.3	2.5	0.2
Keçi	3.7	3.1	0.6
Koyun	5.3	4.5	1.7

İmmünglobulin E ilişkili İSA olan 25 hastada yapılan bir çalışmada sadece 1 hastaya at sütü ile yapılan çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testinde reaksiyon saptanmış. Gerekli modifikasyonlar yapıldığında hijyen kontrolü yapıldığında at sütü inek sütü alerjisinde alternatif olabilir.

Eşek sütü at sütüne benzer karakterde olup at sütüne göre daha kolay temin edilebilir. Ancak inek sütü ile eşek sütü proteinleri arasında çapraz reaksiyon daha fazladır bu nedenle eşek sütü önerilmesi için daha fazla *invivo* ve *invitro* çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. İnek sütü alerjili atopik dermatitli keçi sütünü tolere eden hastalar bir çalışmada %88 oranda eşek sütünü de tolere etmiştir (31).

1.1.4.3.4. Domuz, Tibet Sığırı ve Ren Geyiği Sütleri

Bu üç tür süt çok sınırlı bir coğrafyada tüketilir ve literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Domuz sütü inek sütü, koyun sütü, keçi sütü ve geyik sütüne göre farklı olup İSA'lı hastalarda deri testinde reaksiyon nadiren yapar. Ren geyiğinde de beta-laktoglobulin bulunmasından dolayı çapraz reaksiyona sebep olur (31).

1.1.4.4. Yapısal değişiklikler ve inek sütün protein alerjenitesi

Antijenik proteinlerin 3 boyutlu yapısı tam olarak bilinmese de bu proteinlerin yapıları çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Bu durum sütün proteinlerinin kompleks bir yapıda olması kazein miçelleri ile sindirimini zorlaştırmalarından dolayı önemlidir. Gastrointestinal sindirim ve teknolojik yaklaşımlarla olan yapısal değişiklikler proteinlerin alerjenik özelliğini ortaya çıkarabilir.

1.1.4.4.1. Sindirim ve inek sütün protein alerjenitesi

Besin proteinleri gastrointestinal enzimler tarafından sindirime uğrar ancak güçlü alerjen özelliği olan proteinler sindirime ve proteolize dirençlidir. Protein alerjenitesi ve invitro sindirimle ilişkisi yoktur. Kazein kolay sindirilebilir ama asidik ortamda (gastrik Ph'da) çöker. Asidifikasyon minerallerin çözünürlüğünü artırır, miçellerdeki kalsiyum ve fosfor sıvı fazda çözünür hale gelir. Sonuç olarak kazein miçelleri parçalara ayrılır ve kazein presipitatları oluşur. Whey proteinleri kazeinlerden daha kolay çözünür ve proteazlar tarafından daha kolay sindirilir. Suda çözünebilirlik ve sindirim ilişkisi belirgin değildir. Kazeinler besin sindiren enzimlerle (pepsin, tripsin, termolizin) whey proteinlerinden daha hızlı sindirilir.

Sığır serum albümini suda çözünebilir özelliktedir. Aminoasitlerden zengin olup gastrointestinal enzimler tarafından bazen yıkılabilir; bazıları da sindirime dirençlidir. Pepsinle sindirilen sığır serum albüminleri 60 dak'da etkisiz hale gelebilir (29).

1.1.4.4.2. Isıtma ve inek sütün protein alerjenitesi

İnek sütün çocukluk döneminde en sık görülen besin alerjisidir. Yapılan çalışmalarda bazı hastaların inek sütüne tolerans geliştirme yaşlarının 6 yaş ve çok az kısmında 16 yaşa kadar uzadığı görülmüştür. Sıkı bir inek sütün eliminasyon diyeti hastalar ve ailelerinde ciddi bir strese sebep olmuştur (32). İnek sütüne karşı oluşan IgE antikorlarına bakacak olursak geçici inek sütün alerjisinde antikorlar konformasyonel epitoplara karşı oluşurken persistan inek sütün alerjisinde antikorlar ardışık epitoplara karşı oluşur ki, bu epitoplar ısı dirençlidir. IgE epitop çeşitliliği ve IgE afinitesinin fazla olması şiddetli sütün alerjisi ile ilişkilidir. Çünkü yüksek ısı yani

fırınlanma süt proteinlerinin konformasyonel epitoplarını yıkararak alerjenik özelliğini yok eder. Sütün farklı formları olan süt tozu ve yoğurt farklı konformasyonel epitoplar içerdiğinden dolayı bunlar ısı denaturasyonuna dirençli olabilmektedir ve bunlar alerjik reaksiyona sebep olabilmektedir.

Isıtma ile olan besin alerjenisitesi besine göre farklılık gösterir. İnek sütünün ısıtılması yani yüksek ısıda fırınlanması ile alerjenisitesi azalırken fıstık ısıtılınca alerjenik özelliği artmaktadır.

Fırınlanmış süt ürünlerine rnek 350 °F yani 176 °C’de yaklaşık 30 dakikada hazırlanan muffinler, 425°F 13 dakikada hazırlanan peynirli pizzalar örnek verilebilir. Geçici inek sütü alerjisi olan hastalar fırınlanmış süt ürünlerini tolere edebilir. Fırınlanmış süt ürünlerinin tolere edilmesi IgE ilişkili süt alerjilerinde süte karşı tolerans gelişiminde önemli bir prognostik faktördür. Fırınlanmış süt ürünlerinin diyete eklendiği hastalarda sıkı bir inek sütü eliminasyon diyeti yapan hastaya göre inek sütü alerjisinin düzelmesi çok daha hızlı olmaktadır. Fırınlanmış süt ürünlerinin diyete eklenmesi güvenilir, pratik ve hastalar tarafından tercih edilen istenen bir yöntemdir. Fırınlanmış süt ürünlerinin inek sütü alerjilerinde kullanılması inek sütü alerjisi tedavisinde önemli bir yöntem olmuştur. İnek sütü alerjisi olan hastalarda fırınlanmış süt ürünlerinin diyete eklenmesi sadece farklı bir besin şansı olmayıp hastaların yeterli beslenmesini, stres faktörünün azalmasını sağlamaktadır (33).

İnek sütü pastörizasyon gibi teknolojik işlemler ile patojen yükünün azaltılarak kullanıma hazır hale getirilir (70-80 °C 15-20sn). İnek sütü proteinin alerjenik özelliğini minimal hale getiren güçlü infant formüllerinin hazırlanmasında ultra yüksek sıcaklık (100 °C üzerinde birkaç saniye) yöntemi kullanılır. Sütün 10 dakika kaynatılması sığır serum albümin ve beta-laktoglobuline duyarlanmış olan hastaların deri prick testine yanıtını azaltır; kazein duyarlanması olan hastalarda deri prick testi yanıtı etkilenmez.

Süt proteinleri endüstriyel yöntemlerle oksidize edilebilir bu şekilde yeni immünolojik yanıt oluşturan reaktif yapılar olan oksidize aminoasitler oluşturur (29).

1.1.4.4.3. Teknolojik tedaviler ve inek sütü protein alerjenitesi

Hipoalerjenik formüller hidroliz, ısıtma yöntemi, ultrafiltrasyon, yüksek basınçta maruziyet gibi yöntemlerle hazırlanır. Protein fragmentasyonuna göre formülleri tam ve kısmi hidrolize olarak ayırmak için bazı yöntemler geliştirilmiştir ancak hala ayırma konusunda fikir birliği yoktur. Hidrolize formüller İSA olan hastaların önemli bir protein kaynağıdır.

Alerjenitenin azaltılması için diğer girişim yüksek basınçla kombine edilen proteoliz yöntemidir. Farklı yazarlar beta-laktoglobulin fragmentasyonunun yüksek basınçla kombine proteoliz yöntemi ile arttığını göstermiştir. Parsiyel etkisiz proteoliz atmosferik koşullar altında proteoliz ile enzimlerin epitoplara tam olarak ulaşmaması nedeni ile olur. Isı tedavisi çoğunlukla proteolizle kombine edilir çünkü proteinin açılmasını sağlar. Beta-laktoglobulinde ise termal denatürasyon agregat oluşumuna yol açarak proteini hidrolize dirençli hale getirebilir (29).

1.1.5. Etyopatogenez

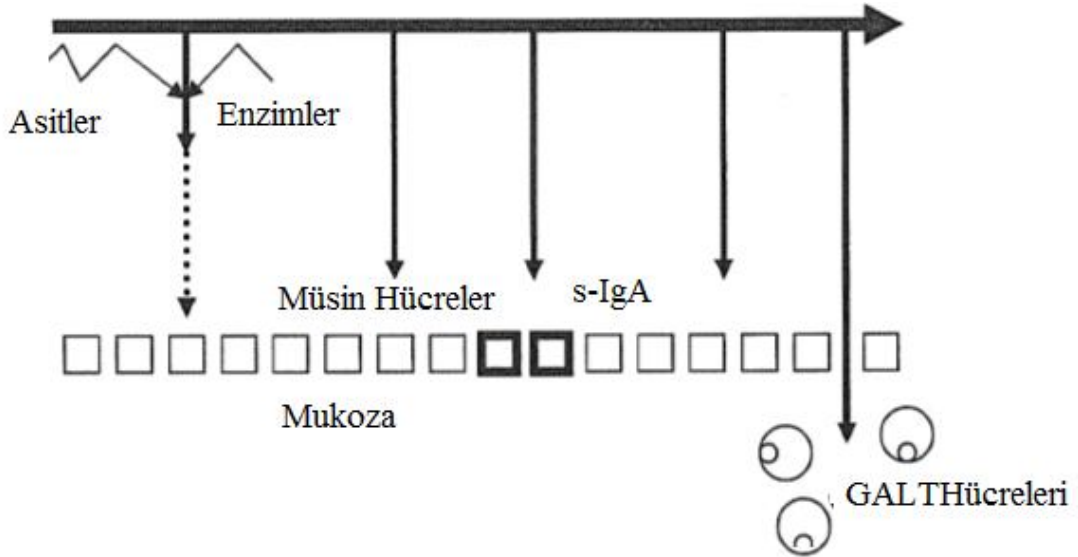
Besinlere verilen immünolojik yanıt, kişinin genetik yapısı ve yaşı, besin proteinlerinin kimyasal yapısı, absorpsiyonu, immün sistemde işlenme şekli ve hedef organ duyarlılığı tarafından belirlenir. Patogenezde önemli faktörler: barsak bariyeri, oral tolerans oluşması, immün cevap olarak gruplandırılabilir (3).

1.1.5.1. Barsak bariyeri

Besin alerjisi oral yolla alınan besinlere anormal mukozal immün yanıtla ortaya çıkar. Sistemik immün yanıtta küçük miktarda antijenler abartılı immün yanıtla neden olurken, mukozal immün yanıtta antijenler ciddi boyutta algılanıp immün aktiviteyi baskılar ama tehlikeli patojenlere karşı koruyucu mekanizması da mevcuttur. Gastrointestinal sistem (GIS) mukozal bariyer sindirilmiş besinlerin üretimi ve atık ürünlerin uzaklaştırılması için düzenlenmiş kompleks bir yapıdır. Bu bariyer fizikokimyasal ve hücrel faktörleri kullanarak yabancı antijenlerin girmesini önler. Fiziksel bariyer tight junctionlarla birleşmiş kalın mukus tabakası ile kaplı fiziksel bariyerden oluşur; bu mukus partikül, bakteri, virüsleri tuzaklayarak bariyeri güçlü hale getirir ve restorasyonunu sağlar, lümen ve fırça kenar enzimlerini, safra tuzlarını içerir, Ph'yı artırır, patojenleri yıkar ve antijenleri nonimmünojenik

hale getirir. Doğal (NK, PMNL, makrofaj, epiteliel hücre ve tall like reseptörler) ve kazanılmış immün (intraepitelyal ve lamina propria lenfositleri, peyer plakları, salgısal IgA (sIgA) ve sitokinler cevaplar yabancı antijenlere karşı bariyeri korurken; barsak bariyerinin komponentlerinin gelişimsel immatüritesi ve immün sistem infant mukozal bariyerinin etkinliğini azaltır. Örneğin enzimatik aktivite yenidoğan döneminde suboptimaldır ve salgısal IgA sistemi 4 yaşına kadar olgun hale gelemmez. Yaşamın ilk yılında olan bu mukozal immatürite durumu gastrointestinal enfeksiyonların ve besin alerjilerinin artışına sebep olur.

Bebeklerde proteolitik aktivitenin ve fiziksel bariyerin azalması besin antijenleriyle duyarlaşmaya yol açar. Mukozal plazma hücrelerinin %80-90'ı IgA yapısında olan büyük miktarda antijen spesifik antikor sentezler. Bu antikorlar dimerik sIgA olarak mukozaya taşınırlar ve önemli koruyucu rolü üstlenirler. Salgısal IgA'ya bağlanan yabancı proteinler barsaktan atılırlar. Salgısal IgA'lar daha çok lümenindedirler. Fakat epitelyal hücrelerin bazal kısımlarında da bağlanabilirler. Geçici IgA eksikliği olan bebek ve çocuklarda lamina propriada plazma hücrelerinin IgA yapımı azaldığından besin alerjisi bu grupta yüksek oranda görülür (36). Normal barsakta gelişmiş mukozal bariyere rağmen sindirilmiş besin antijenlerinin %2'si emilir ve immünolojik olarak yanıt verilir (21).



Şekil 1. Barsak mukozal bariyer yapısı

Barsak lümeninde sindirilmeyen ve işlenmeyen proteinler epitelyum üzerinde mukozal immün sistemle çeşitli yollarla karşılaşır. Barsakta, dentritik hücreler antijenleri sunarlar. Peyer plaklarının üzerinde bulunan M hücreleri antijen

partiküllerini alır ve subepitelyal dendritik hücrelere gönderir. Çözünen antijenler muhtemelen hücre içi veya hücreler arası yollarla geçerek lamina propriadaki T hücreleri veya makrofajlarla karşılaşır. Proteolizden kaçan diyetel proteinler barsakta intestinal epitelyal hücreler tarafından alınır. Epitelyal hücreler profesyonel olmayan antijen sunucu hücreler gibi davranarak antijeni T hücrelerine sunar. Bu sunum, besin alerjenlerinin (mikroorganizmalar ve partikül şeklindeki önemsiz antijenler de dahil) Peyer plaklarındaki CD4+ ve CD8+ T hücreleriyle karşılaşmalarına ve aktif immün cevabın oluşmasına neden olur (34).

1.1.5.2. Oral tolerans indüksiyonu

Yabancı besin antijenleri gastrointestinal sisteme penetre olur. Çoğunlukla tolerans mekanizmaları pek çok bireyde olduğundan dolayı klinik semptomu sebep olmaz. Oral beslenme, immünolojik toleransın indüksiyonunu sağlar. Oral tolerans indüksiyonunun altta yatan mekanizması bilinmemekte ama antijen sunan hücreler olarak, özellikle intestinal epitelyal hücreler ve farklı dendritik hücreleri ve regülatör T hücreler önemli rol oynar. İntestinal immünette 5 farklı hücre tipi vardır: TH3 hücreleri, TGF- β salgılayan hücreler, IL-10 salgılayan CD4 hücreler, CD4+CD25+ regülatör T hücreler, CD8 supressör T hücreler ve $\gamma\delta$ T hücreleri. İntestinal epitelyal hücreler nonprofesyonel antijen sunan hücrelerdir. İntestinal epitelyal hücreler lüminal antijen üreterek MHC klas 2 T hücrelerine sunar. Fakat ikinci sinyaldeki eksiklik besin antijenlerine tolerans induksiyonunu sağlamada rol oynar. Ek olarak dendritik hücreler lamina propriada bulunur ve peyer plakları jel noninflamatuvar çevre oluşturarak IL-10 ve IL-4 salgılayarak tolerans gelişimini sağlar. T hücreleri lokal mukozal çevrede olup tolerans gelişimini sağlar. T hücreleri mezenterik lenf nodunda bulunur ya da lokal immün yanıt oluşturan dolaşan dendritik hücreler tarafından lenf noduna getirilen antijenlerin farklılaşması ve mukozaya ulaşmasını sağlar.

Son birkaç yılda barsak florasının mukozal immün yanıtta rolünün araştırılması için çalışmalar artmıştır. Kolon dokusunun 1 gramında 10^{12} - 10^{14} kadar bakteri olduğu kolon hücrelerinde daha fazla bakteri olduğu tahmin edilmektedir. Barsak florası doğum sonrası ilk 24 saatte ortaya çıkar yaşam boyunca maternal flora, genetik ve lokal çevreden etkilenir. Oral toleransın gelişiminde barsak

florasının önemi farelerin doğumdan sonra mikroptan arındırılmış çevrede oral tolerans geliştiremeğinden dolayı anlaşılmıştır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda emziren annelerde ve çocuklarında lactobacillus GG probiyotik olarak görev yapıp atopik dermatiti önlemede yararlıdır, besin alerjisinin önlenmesinde de önemlidir (21).

1.1.5.3. İmmün yanıt

İmmün toleransın bozulduğu hastalarda inek sütüne maruziyetle süt alerjisi şeklinde tanımlanan semptomlar ortaya çıkar. Süt alerjisi antikor ilişkili, hücre ilişkili veya hem antikor hem hücre ilişkili mekanizmalarla birlikte ortaya çıkabilir. Dört farklı immünolojik mekanizma ile inek sütü alerjisi ortaya çıkabilir:

- Tip 1 veya IgE ilişkili hipersensitivite ile akut semptomlar ürtiker, anjioödem ve anaflaktik reaksiyonlar görülür.
- Tip 2 sitotoksik reaksiyonlar antijen hücre yüzeyinde bulunan Ig G, A ve M antikorlarına bağlanarak ortaya çıkar.
- Tip 3 Arthus tip reaksiyonlar antijen, antikor, kompleman immun kompleksleri damar duvarı veya renal glomerüllere oturarak reaksiyon yaparlar
- Tip 4 gecikmiş reaksiyonlar duyarlanmış T lenfositler tarafından yapılır (35).

İmmünglobulin E ilişkili alerji organizma besin alerjenine normal toleransını bozduğunda ortaya çıkar. Çocuklarda majör besin alerjenleri sıcak asit ve proteaza dirençli 10-70 kd ağırlığında suda çözünebilen glikoproteinlerdir. Süt proteinleri (kazein), fıstık (vicillin), yumurta (ovomukoid) veya elmadaki (mald3) gibi nonspesifik lipid taşıyıcı proteinler bunlardan bazılarıdır. Isıtma veya besinleri pişirme alerjen özelliklerini konformasyonel epitoplara dönüştürerek azaltır (yumurta) veya artırır (pişmiş fıstık).

Besin alerjenleri sindirildiği zaman GIS'te GIS mukozal bariyeri tarafından (mukus, epitel hücreleri sıkı bağlantısı, asit ve enzimler) ve immünolojik koruma mekanizmaları ile karşılaşır. Mide Ph nötralizasyonu gibi bariyerlerin kaldırılması besin alerjisinin ortaya çıkmasını destekler. Benzer olarak barsak bariyerinin yetersiz olması (enzimatik aktivite ve IgA aktivitesi) infantlarda besin alerjisini artırır.

Antijen sunucu hücreler özellikle intestinal epiteliyal hücreler ve dendritik hücreler ve regülatör T hücreler IL-10 ve IL-4 salgılayarak oral toleransta önemli rol

oyunlar. Barsak florası mukozal immün yanıtı etkiler. Tolerans doğumdan sonraki ilk 24 saatte ortaya çıkar ve immünmodülatör moleküller üretmek immün yanıt üzerinde yararlı etkiler yaparlar. Yakın dönemde yapılan çalışmalar bakteriyel mikrofloranın alerji, astım veya inflamatuvar barsak hastalığı gelişiminde majör sebep olduğunu göstermiştir.

İmmünglobulin E ilişkili alerji duyarlanmayla başlar. Alerjenler sindirilir içeri alınır ve antijen sunucu hücrelere tanıtılır. Antijen sunucu hücreler T lenfositleri ve B lenfositleri antikor sekrete etmeleri için uyarır, sirkülasyonda öncelikle IgE uyumlu Fc parçalarına bağlanır, mast hücrelerinin yüksek afiniteli reseptörlerine alerjen ile karşılaşmak için bağlanır.

İmmünglobulin E ilişkisiz alerjinin ortaya çıkışı tam olarak anlaşılammış olsa da başlangıç antijen tanımlanma fazı benzerdir ve T hücreleri ve eozinofiller üzerinden IL-5 gibi sitokinlerin salınımıyla inflamatuvar reaksiyon başlar.

İmmünglobulin E ilişkili alerjik reaksiyonun ortaya çıkabilmesi için alerjenin alerjen sesifik IgE'ye bağlanması gerekir. Alerjenin gelmesiyle mast hücreleri ve bazofiller IgE antikorlarına bağlanarak bu hücrelerden histamin ve diğer inflamasyon mediatörlerinin salınımına neden olur (36).

Ürtiker, anjioödem gibi bulgular dolaşımdaki besin alerjenlerinin direkt efektör hücredeki IgE'ye bağlanması ile meydana gelir. Mast hücreleri ve bazofiller vazoaktif aminler (özellikle histamin) ve lipid mediyatörleri (prostaglandinler ve sisteinil lökotrienler) ortama vererek alerjik inflamasyonun erken fazını oluştururlar. IgE, dendritik hücreler ve monositlerin üzerindeki FcεRI reseptörlere de bağlanır. Ayrıca B hücrelerinin üzerindeki FcεRII (düşük affiniteli reseptörler, CD23) bağlanarak antijen sunan hücreler tarafından alerjenin alımını artırır. Sonuçta antijen CD4+ T hücrelerine sunularak alerjik reaksiyonun geç fazı oluşur.

Besin alerjilerinde sadece humoral immün yanıt değil hücrel mekanizmalar da rol oynar. IgE aracılı immün yanıt için kritik basamak CD4+ T hücrelerin Th1 veya Th2 hücrelere dönüşmesidir. Th1 hücreler yüksek seviyelerde IFN-γ ve IL-2 üretmek sitotoksik T hücrelerini ve makrofajların aktivasyonu ile hücre içi patojenlere karşı hücrel immün yanıtı uyarır. Th2 yanıt hücre dışı organizmalara karşı humoral immüniteyi artırır ve ayrıca eozinofiller ve mast hücrelerine destek

sağlar. Atopik hastalarda Th2 fenotip bulunur ve yabancı proteinlere karşı IL-4, IL-5, IL-13 ve IgE antikor yapımı artar (3).

1.1.5.3.1. IgE ilişkili İSA

İmmünglobulin E ilişkili İSA non IgE ilişkili İSA ne göre mekanizması daha kolay anlaşılmış ve tanısı daha kolay konabilen alerji türüdür. Semptomlar alerjen maruziyetinden sonra dakikalar ve saatler içinde ortaya çıkar. Hızlı hipersensitivite olarak da adlandırılır. İki aşamada gerçekleşir. İlk olarak duyarlanma olur immün sistem süt proteinlerine karşı IgE üretir. Bu antikorlar kendilerini mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde tutarak alerjene spesifik immün yanıtı başlatır. Sonraki süt maruziyetinde hücre ilişkili IgE süt proteinlerinin üzerindeki alerjenik epitoplara bağlanarak güçlü inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur.

İmmünglobulin E ilişkili akut İSA farklı organları etkiler:

- Deri (ürtiker, anjiyoödem)
- Solunum sistem (rinit, astım, wheezing, larinks ödemi, stridor)
- Gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, ağrı, gaz, ishal)
- Kardiyovasküler sistem (anaflaktik şok)

Hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyonlar nadiren görülür. İnek sütü proteinleri dudak veya ağza değdiği andan itibaren alerjik bireylerde alerjenik özelliği azaltabilmek için barsakta protein sindirimini etkinleştirmek çok mümkün olamamaktadır. Basit tanı yöntemleri DPT, spesifik IgE düzeyleri IgE ilişkili alerjiyi tanımlayabilmek için kullanılabilir. Besin eliminasyon ve yükleme testleri İSA'ni doğrulamak için kullanılabilir. IgE ilişkili alerji çocuklarda erişkinlere göre daha fazladır (35).

1.1.5.3.2. Non IgE ilişkili İSA

İnfantların bir kısmı ve erişkinlerin çoğunda dolaşan inek sütü protein spesifik IgE bulunmamaktadır; DPT negatif olup serum spesifik IgE kanda ölçülememektedir. Bu non IgE ilişkili reaksiyonlar süt alımından 1 saat sonra ile sindirimden günler sonrasında semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Aynı zamanda gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları olarak adlandırılır. IgE ilişkili reaksiyonlardaki gibi pek çok sistemi etkiler ama çoğunlukla GIS ve deri semptomları ortaya çıkar. Gastrointestinal semptomlar bulantı, şişkinlik, irritabl

barsak, diare ve laktoz intoleransı ile karışabilen benzer bulgulardır. Anafilaksi non IgE ilişkili alerjide görülmez. IgE ve non IgE ayrı mekanizmalar değil İSA'da birlikte de görülebilen mekanizmalardır.

Non IgE ilişkili İSA'nın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Th1 ilişkili reaksiyon olarak immün komplekslerin kompleman aktivasyonunu sağlayarak veya T hücre/mast hücresi/nöron iletişimi ile düz kas aktivitesi ve intestinal motilitede fonksiyonel değişikliklere sebep olurlar. T hücreler IL-3, 4, 5, 13 ve GM-CSF salgılayarak eozinofil, mastosit, bazofil ve makrofajları aktive eder. Süt proteinleri tarafından aktive edilen makrofajlar vazoaaktif mediatörlerden PAF, lökotrienler ve sitokinlerden IL-1, 6, 8, GM-CSF, TNF- α ' yı sekrete eder. Epitelyal hücreler de pek çok sitokin salgılar. Bu mekanizmalar kronik sellüler inflamasyon (gastrointestinal, kutanöz, respiratör sistem) ve sonunda da İSA semptomlarına neden olur. Gastrointestinal sistemde infalamatuar süreç lokalize kalırsa epitelyal hiperpermabilite ve süt proteinlerine maruziyetin artışına neden olur. TNF- α ve IFN- γ bunlara neden olurken TGF- β ve IL-10 oral tolerans gelişimini sağlar. TNF- α sekresyon paterninin inek sütü ilişkili sindirim ve kutanöz semptomlarında farklı olduğu gösterilmiştir. Non IgE ilişkili İSA daha çok erişkinlerde ortaya çıkar (35).

1.1.6. Besin alerjisinde klinik bulgular

Besin alerjisi genetik predispozisyonu olan bireylerde oral tolerans gelişimi bozulduğunda ortaya çıkar. IgE ilişkili reaksiyonlar dolaşan besin antijenleri mast hücreleri ve bazofil üzerindeki besin spesifik IgE'ler ile karşılaştığında potent mediatör ve sitokinleri salgıladığında görülür. Tabloda IgE ilişkili, hücrel ve mixed IgE ve non IgE ilişkili reaksiyonlar görülmektedir (21).

Tablo 3. Besin alerjisi klinik bulguları(21)

IgE ilişkili klinik bulgular	
Gastrointestinal	Oral Alerji Sendromu, Gastrointestinal anaflaksi
Kutanöz	Ürtiker, anjioödem, morbiliform döküntü ve kızarıklık
Solunum	Akut rinokonjuktivit, bronkospazm (wheezing)
Generalize	Anaflaktik şok
Mixed Ig E ilişkili ve hücre ilişkili	
Gastrointestinal	Alerjik eozinofilik özefajit, alerjik eozinofilik gastroenterit
Kutanöz	Atopik dermatit
Solunum	Astım
Non Ig E ilişkili	
Gastrointestinal	Besin protein ilişkili enterokolit, besin protein ilişkili proktokolit, besin
Kutanöz	proteini ilişkili enteropati sendromları, çölyak hastalığı
Solunum	Kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis Besin ilişkili pulmoner hemosideroz (Heiner Sendromu)

1.1.6.1. Gastrointestinal reaksiyonlar

1.1.6.1.1. Oral alerji sendromu

Polen besin alerjisi denilen durumdur. Herhangi bir yaşta görülebilir ancak genç erişkinlerde daha siktir. Taze meyve ve sebzenin oral mukozaya teması sonrasında hızla dudak, dil, boğazda kaşıntı, yanma, eritem veya anjioödem görülebilir (3). Polenlerden huş ağacı, ragweed poleni ile bazı besinler çapraz reaksiyon gösterir. Ragweed (yabani ot poleni) alerjisi olan hastalar kavun ve muza reaksiyon gösterebilir, ot polen alerjisi olan hastalar sindirimi sırasında çiğ domatese, huş ağacı polen alerjisi olan hastalar sindirimi sırasında çiğ patates, havuç, elma, armut, fındık ve kiwiye reaksiyon gösterebilir. Bu alerjenlerin ısı ve gastrik enzimlerle bozulmalarından dolayı hastalarda sadece oral ve faringeal mukozada alerjenlerin temasıyla semptomlar görülür (21). Semptomlar genellikle kısa sürede geçer. Semptomlar özellikle sorumlu polenin fazla olduğu mevsimde daha şiddetli olabilir. Oral alerji sendromu (OAS) tanısı, pozitif öyküsü olanlarda taze meyve ile yapılan ‘prick to prick’ deri testi ile konulur. Polene bağlı alerjik rinit immünoterapi ile tedavi edildiğinde OAS semptomları da kaybolabilir (37).

1.1.6.1.2. Gastrointestinal anafaksi

Tipik olarak akut mide bulantısı, kolik şeklinde karın ağrısı ve kusma ile diğer hedef organları etkileyerek yaptıkları semptomlar ile ortaya çıkar (21).

1.1.6.1.3. Alerjik eozinofilik özefajit:

İmmünglobulin E ilişkili, IgE ilişkisiz veya mixed mekanizma ile ortaya çıkabilir. Özefagus, mide ve barsak duvarının eozinofillerle infiltrasyonu, bazal zonda hiperplazi, papillalarda hipertrofi, periferel eozinofili %50 hastada görülür. Alerjik eozinofilik özefajit çoğunlukla infantil dönemden adolesan döneme kadar olan süreçte görülür ve tipik semptom gastroözefageal reflü şeklindedir (bulantı, disfaji, kusma, epigastrik ağrı). Alerjik eozinofilik özefajit daha çok erişkin dönemde tanı alır. Çünkü erişkin gastroenterologlar daha fazla rutin endoskopi ve biyopsi yaparlar. Alerjik eozinofilik özefajitli hastalarda besin alerjisi ve atopik hastalıklar fazla görülür. Bazı hastalarda pulmoner ve özefageal inflamasyon arasında ilişki de görülebilir. Son yıllarda alerjik eozinofilik özefajit görülme sıklığı giderek artış göstermektedir ve bundan da reflü semptomu olan infantlarda erken antiasit ve prokinetik kullanımının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bazı uzmanlara göre antiasitler balık alerjisini indüklemektedir. Alerjik eozinofilik özefajitin uzun dönem prognozu net olarak bilinmemektedir ancak uygun tedavi edilmeyen olgular Barret özefagusu için risk oluşturmaktadır (21).

1.1.6.1.4. Alerjik eozinofilik gastroenterit

Alerjik eozinofilik gastroenterit infantları da içine alan herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve pilor stenozu gibi mide çıkış obstrüksiyonu postprandial projektıl kusma ile gelebilir. Kilo kaybı ve gelişme geriliği bu hastalığın ayırıcı özelliğidir. İnflamatuvar bölgenin yerine bağlı olarak hastalarda karın ağrısı, kusma, diare, gaitada kanama, demir eksikliği anemisi ve protein kaybettiren enteropati gibi bulgular görülebilir. Alerjik eozinofilik özefajit gibi alerjik eozinofilik gastroenterit de IgE ilişkili mekanizma, IgE ilişkisiz mekanizma ya da mixed mekanizma ile ortaya çıkar. Periferel kanda artmış Th2 hücreleri mevcuttur ve bu hücreler barsak duvarını da infiltre etmiştir (21).

1.1.6.1.5. Besin proteini ilişkili proktokolit

Eozinofilik gastrointestinal bozukluklardan biri olup sadece non IgE ilişkili mekanizma ile ortaya çıkar. Yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkar çünkü anne sütü alanlarda anne sütünden besinler geçer veya süt, soya bazlı formülleri kullanırlar ve bu şekilde alerjene maruz kalırlar. İnfantlar sağlıklı ve gelişimleri normal görünür ancak gaita ile mikroskopik ve makroskopik kanama ile tanı alırlar. Lezyonlar daha çok kalın barsakta mukozal ödem ve epitel ve lamina proprianın eozinofil ile infiltrasyonu şeklindedir (21).

1.1.6.1.6. Besin protein ilişkili enterokolit sendrom

Hücre ilişkili mekanizma ile 3 ayın altında veya anne sütü ile beslenen infantlarda bazen daha geç ortaya çıkabilir. Semptomlar çoğunlukla inek sütü ve soya bazlı formüllerle veya daha büyük çocuklarda daha farklı besinlerle ortaya çıkabilir (farklı tahıl taneleri gibi). Anne sütü ile beslenirken bebeklerde besinler anne sütünden geçtiği için semptom ortaya çıkmaz ama besin proteinlerine karşı duyarlanma olur ve besin tam olarak alındığında önceden olan duyarlanma nedeniyle reaksiyon ortaya çıkar. Hastalarda tipik olarak alerjen sindiriminden 1-3 saat kadar sonra kusma ortaya çıkar. Bazı hastalarda hipotansiyon ortaya çıkar ve volüm replasmanına ihtiyaç olur, TNF- α sekresyonunda artış olur. Erişkinlerde kabuklu deniz hayvanlarından karides, yengeç, istakoz tüketiminde benzer semptomlar ortaya çıkar. Erişkinlerde geç başlangıçlı şiddetli bulantı, abdominal kramplar ve uzun süren kusmalar ortaya çıkar (21).

1.1.6.1.7. Besin protein ilişkili enteropati

Yaşamın ilk birkaç ayında hafif formdan steatoreye kadar değişen diare ve kilo alım azlığı ile karşımıza gelir. Biyopside yama şeklinde villuslarda atrofi, çoğunlukla mononükleer hücre ve çok az miktarda eozinofil infiltrasyonu görülür. Çölyak hastalığı daha geniş bir duyaralanmadır; buğday, çavdar, arpada bulunan gliadine karşı duyarlanma vardır (21).

1.1.6.1.8. İnfantil kolik

İnfantik kolik de besin hipersensitivite reaksiyonudur. İnatçı ağlamalar şeklinde yaşamın iki ile dört haftası arasında başlayıp üç veya dördüncü aya kadar devam edebilen bir durumdur (21).

1.1.6.1.9. Çölyak Hastalığı

Gliadine duyarlılık sorumludur. Enteropati daha yaygın olup, malabsorbsiyona yol açar. İnce barsaklarda total villöz atrofi ve yoğun hücre infiltrasyonu görülür. Diare, steatore, abdominal distansiyon, gaz ve kilo kaybı başlıca klinik bulgulardır. Bazen bulantı ve kusma, malabsorbsiyona sekonder oral ülserler görülebilir. Çölyak hastalarında, ince barsakta villöz atrofi karakteristik özelliştir. İnterapitelyal mesafede lenfositler (esas olarak CD8+ hücreleri) belirgindir. Lamina propriada IgM ve IgA taşıyan B hücreleri artmıştır. Serumda IgA konsantrasyonu yüksek, IgM düzeyi ise düşüktür. Tedavi edilmeyen vakalarda %80 oranında glutene karşı IgA antikoru gösterilmiştir. Ayrıca muhtemelen besin antijeninin emiliminin artışı ile ilgili olarak değişik besinlere karşı da IgG antikoru artmıştır. İmmünopatogenezi bilinmemektedir. Ancak yeni çalışmalarda Tip IV mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (12-14, 38).

1.1.6.1.10. Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı dışında)

İlk aylarda diare, steatore ve kilo alamama bulguları görülür. Dışkıda yağ ve redüktan madde saptanır. D-ksiloz testi genellikle bozuktur. En fazla inek sütü olmak üzere soya, yumurta ve buğday duyarlılığının etkili olduğu kabul edilmektedir. Yama şekline villöz atrofi ve hücre infiltrasyonu karakteristik bulgulardır. İnek sütüne bağlı malabsorbsiyonda serumda inek sütüne spesifik IgA ve IgG antikorları yüksek düzeydedir (38).

1.1.6.2. Kutanöz reaksiyonlar

İmmünglobulin E ilişkili IgE ilişkisiz veya mixed reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Besin ilişkili alerjik reaksiyonların en fazla görüleni akut ürtiker ve anjiödemdir. Besinlerin neden olduğu akut kontakt ürtiker isimli klinik durum da

mevcuttur. Besin alerjisi kronik ürtiker ve anjioödeme çok sebep olmaz (kronik ürtikerde semptomlar 6 haftadan fazla devam eder).

Atopik dermatit erken infantil dönemde tipik yerleşimi olan kaşıntılı kronik relapslarla seyreden bir egzema türüdür. Alerjen spesifik IgE'ler langerhans hücrelerine bağlanır ve atopik dermatitin tekrarlamasına neden olur. Besin alerjisi olan hastaların alerji yapan besinlerin sindirimi sonrasında kaşıntılı, eritematöz morbiliform döküntüler ortaya çıkar. Küçük çocuklarda ürtikeryal lezyonlar nadir ancak geniş egzematöz lezyonlar şeklinde görülür, gastrointestinal ve respiratuar semptomlar da eşlik eder (21).

1.1.6.2.1. Besin ilişkili kontakt dermatit

Besin ilişkili kontakt dermatit çiğ balık, kabuklu deniz hayvanı, et ve yumurtaya alerjisi olan insanlarda görülür. Dermatitis herpetiformis çölyak hastalığında görülen bir klinik durum olup bu duruma örnektir (21).

1.1.6.3. Solunumsal reaksiyonlar

Akut solunum sistemi reaksiyonları IgE ilişkili iken kronik solunum sistemi reaksiyonları IgE ilişkisiz veya mixed mekanizmayla olur. İzole rinokonjuktivit bir solunum sistemi reaksiyonu olup diğer besin alerjisi klinik durumları ile de birlikte görülebilir. Astım genel olmayan bir klinik bulgu iken akut bronkospazm diğer besin ilişkili semptomlarla birlikte görülebilir. Havayolu hiperreaktivitesi ve astımın kötüleşmesi bronkospazm olmadan da besin sindiriminden sonra ortaya çıkan semptomlardandır. Son zamanlarda yaşamı tehdit eden astımda besin alerjisi majör risk faktörü haline gelmiştir. Besinleri pişirme esnasında yayılan buharlar astmatik reaksiyonlar ve anaflaksiye neden olabilir. Erişkinlerde %1 oranda astımlı hastalarda çalışma alanlarında alerjenlerin inhalasyonu ile reaksiyon ortaya çıkar. Havada uçan besin partikülleri mesela fındık tozları da alerjik reaksiyona neden olur. Ama fındık yağı ve primer organik çözücüler alerjik semptomlara neden olmaz. Besin ilişkili astmatik semptomlar dirençli astım, atopik dermatit, gastroözefageal reflü, besin alerjisi ve beslenme problemi olan infantlar ve deri testi pozitif olan hastalarda görülür. Heiner sendromu besin ilişkili pulmoner hemosideroz olup tipik olarak inek sütü nedeniyle olur (21).

1.1.6.4. Anaflaksi

Hastane acil servislerine başvuran anaflaksi vakalarının bir kısmını da besin alerjilerinden kaynaklı anaflaksiler oluşturur. Farklı kutanöz, solunumsal semptom, gastrointestinal semptom, hipotansiyon dahil kardiovasküler semptom, vasküler kollaps ve disritmiler görülebilir. Besin ilişkili anaflakside serum β -triptaz nadiren artar (21).

1.1.6.5. Besin ilişkili egzersiz ilişkili anaflaksi

Besin ilişkili egzersiz ilişkili anaflaksi hasta egzersiz yaptıktan sonraki 2 ile 4 saat içinde besini almış ve sindirmişse ortaya çıkar. Egzersiz olmazsa hasta herhangi bir reaksiyon olmadan besini sindirebilir. Tanı hikaye ve besin spesifik IgE'nin gösterilmesiyle konur (21).

1.1.7. İnek sütü alerjisi klinik bulguları

Alerjik duyarlanma, astım atopik dermatit gelişimi riski birinci derece akrabalarda pozitif öykü durumunda artar; inek sütü alerjisi de pozitif aile öyküsü varsa risk artar.

Alerjik semptomlar alerjik süreç isimli patern şeklinde başlar egzema, astım ve alerjik rinokonjunktivite ilerleyen atopik hastalıklar şeklinde progresyon gösterir. Alerjik reaksiyonlar lokal ya da sistemik semptomlara neden olabilir. Genetik ve çevresel faktörler alerjik süreç gelişmesini etkilese de dört durum alerjik süreç gelişimini kolaylaştırır.

- Anne sütü yaşamın ilk birkaç ayda almayan infantlar
- Hidrolize formül kullanan infantlar
- Prebiyotik ve probiyotik suplementasyonu alanlar
- İnhalan alerjen immünoterapisi tedavisi alanlar (39).

İnek sütü alerjisi infantlarda çeşitli klinik bulgulara neden olabilir. Erken ve geç reaksiyonları ayırmak için önemlidir. Erken reaksiyonlar IgE ilişkili olup besin alınıp sindirildikten sonra dakikalar içinde başlayıp 2 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. Sonra non IgE ilişkili mekanizmalar devreye girer ve geç reaksiyonlar ortaya çıkar. Geç reaksiyonlar 48 saat sonra ve 1 hafta içinde ortaya çıkan semptomlardır. Aynı hastada erken ve geç reaksiyonların kombinasyonu ortaya

çıkabilir. Erken ve geç reaksiyonlar atopik egzema ve eozinofilik özeafajit, gastroenterit durumlarında birlikte rol alır.

İmmünglobulin E ilişkili reaksiyonların en sık manifestasyonu anaflaksidir. Mast hücre degradasyonundan sonra inflamatuvar mediatörler salınır ve tüm organ ve sistemleri etkiler. Semptomlar kaşıntı, ürtiker, anjioödem, kusma, diare, abdominal kramplar solunum sıkıntısı, wheezing, hipotansiyon, senkop ve şoktur. En sık görülen semptom anaflaksi deri bulguları ortaya çıkmadan olsa da deri bulgularıdır. Besin ilişkili anaflaksin başlangıç semptomları çeşitlidir ama besin alımından sonraki 1 saat içinde majör semptom ortaya çıkar (36). Anaflaksi tanı kriterleri şunlardır:

- Akut olarak (dakikalar ve saatler içinde) deri mukozal sistemi içine alan (generalize ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, dudaklarda, dilde, uvulada şişlik ve aşağıdakilerden en az birinin olması)
 - Respiratuvar sistemle ilgili (dispne, wheezing, bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)
 - Azalmış kan basıncı ve bununla ilişkili semptomlar end organ disfonksiyonları (hipotoni, senkop, inkontinans)
- Alerjen maruziyetinden dakikalar ve saatler sonrasında aşağıdaki bulguların iki veya daha fazlasının olması
 - Mukozal sistemle ilgili (generalize kaşıntı, kızarıklık, dudak, dil, uvulada şişlik)
 - Düşük kan basıncı ve ilişkili semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans)
 - Persistan gastrointestinal semptomlar (abdominal kramplar, kusma)
- Alerjen maruziyetinden sonra kan basıncının düşmesi
 - İnfant ve çocuklarda yaşa göre düşük kan basıncı veya sistolik kan basıncının %30'dan fazla düşmesi
 - Erişkinlerde sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması veya hastanın bazal kan basıncının %30'undan fazla kan basıncında düşme

Alerjen maruziyeti ile 3 maddeden birinin tam karşılanması anaflaksi tanısını koydurur (40).

İnek sütü alerjisinde deri, GIS, solunum sistemi olmak üzere pek çok organ sistemini ilgilendiren semptomlar vardır. İki den fazla sistem olması İSA ihtimalini

arttırır. Anjioödem, atopik dermatit bazı semptomlar çoğunlukla inek sütü spesifik IgE pozitifliği ile birlikte olabilir. Aslında atopik dermatitli hastaların %30'unda sebep besin alerjisidir ve hastaların egzemasını kötüleştiren en önemli sebeptir. En sık besin alerjisi sebebi de inek sütüdür. IgE pozitif ve negatif hastalarda alerjik proktit ve proktokolit gibi benzer semptomlar ortaya çıkabilir.

Klinik semptom ve bulgular gastrointestinal kanalda inflamasyon dismotilite veya ikisinin kombinasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. İSA bulguları çeşitlidir, nonspesifiktir oral ve peroral kaşıntı, disfaji ve besin reddi (bozuk özefageal motilite), kusma, regürjitasyon, dispepsi, erken doyma, anoreksi, ve besin reddi (gecikmiş gastrik boşalma) ve diare (malabsorbsiyon veya protein kaybı enteropati ile birlikte olan veya olmayan), rektal kanama, gelişme geriliği, kolik karın ağrısı ve konstipasyon pek çok perianal anormallikle birlikte görülebilir (41).

Tablo 4. İnek sütü alerjisinde semptomlar (41)

	İnfantlar	Büyük çocuklar	Erken reaksiyonlar
Sindirim	Disfaji Sık regürjitasyon Kolik, karın ağrısı Kusma Anoreksi, beslenme reddi Diare, intestinal protein ve kan kaybı Konstipasyon ve perianal lezyon Gelişme geriliği Gaitada gizli kan kaybı Demir eksikliği anemisi	Disfaji Besin tıkaçı oluşması Regürjitasyon Dispepsi Bulantı kusma Anoreksi, erken doyma Diare, intestinal protein ve kan kaybı Konstipasyon Karın ağrısı Gaitada gizli kan kaybı Demir eksikliği anemisi	Kusma
Solunum	Burun akıntısı Wheezing Kronik öksürük (enfeksiyonlarla ve diğer durumlarla ilişkisiz)	Burun akıntısı Wheezing Kronik öksürük (enfeksiyonlarla ve diğer durumlarla ilişkisiz)	Wheezing veya stridor Solunum sıkıntısı
Deri	Ürtiker (enfeksiyon, ilaç alımı ve diğer sebeplerle ilişkisiz) Atopik egzema Anjioödem (dudaklarda ve göz kapaklarında şişme)	Ürtiker (enfeksiyon, ilaç alımı ve diğer sebeplerle ilişkisiz) Atopik egzema Anjioödem (dudaklarda ve göz kapaklarında şişme)	Ürtiker Anjioödem
Genel	Anaflaksi Metabolik asidoz, kusma ve diare ile birlikte şok benzeri bulgular (FPIES)	Anaflaksi	Anaflaksi FPIES

FPIES: Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom

1.1.9.1. Heiner Sendromu

Tekrarlayan pnömoni atakları, pulmoner infiltrasyonlar, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve tartı alamama ile karakterize hücresel aracılı, geç başlangıçlı, kronik bir reaksiyondur. Mide aspiratında veya akciğer biopsi örneğinde hemosiderin yüklü makrofajlar görülür. İnek sütüne duyarlılıkla ilişkilidir. Periferik eozinofili ve serumda inek sütü proteinlerine karşı antikorlar görülür (42). Bazı çalışmalarda akciğer biopsisinde IgG, IgA ve C3 depolanmaları göstermiştir. Tip III ve Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları sorumlu tutulmaktadır (38, 43).

1.1.9.2. İnfantil kolik

İnek sütü alerjisi olan hastalarda günde 3 saatten fazla, haftada 3 günden fazla olan ağlamalar şeklindedir. Ayrıca kronik demir eksikliği anemisi infant ve çocuklarda İSA'nin tek bulgusu olabilir. Gelişme geriliği de nonspesifik semptom olup büyüme çağındaki çocuklarda ağır sonuçlara neden olabilir (36).

1.1.9.3. Eozinofilik özefajit

Özefagusun eozinofil ile infiltrasyonu sonrasında hastalarda proton pompa inhibitörü tedavisine dirençli reflü semptomları ile prezente olur. Hastalar sıklıkla huzursuzluk, disfaji ve fibrinli gıdaları alamadığından şikayet eder. Çocuklarda karın ağrısı, kusma, regürjitasyon anoreksi veya izole büyüme geriliği görülür. Endoskopide özefagusta beyaz plaklar kanamalı alanlar izlenebilir; hatta özefageal striktür görülebilir. Biyopside yoğun eozinofil infiltrasyonu görülebilir (alanda 15-20 eozinofil). Özefajitler özefageal stenoz ve besin birikimi ile komplike olabilir. Çocuklarda ve gençlerde IgE ilişkili ve ilişkisiz reaksiyonlar mekanizması ile eozinofilik özefajit ortaya çıkar (36).

1.1.9.4. İnek sütü koliti

Rektal kanama uyarıcı bir semptom olup genelde benigndir ve %20 oranda inek sütü alerjisini gösterir. İntrauterin duyarlanma ya da yaşamın ilk 3 ayından 6 ayna kadar olan dönemlerde etkilenen hastalar rektal kanama ile kendini gösterir. Rektal biyopside epitel erozyonu, mikroabse ve fibrozis ve eozinofilik inflamasyon

görülür. İnek sütü ile ortaya çıkan semptomlar devam sütleri alan anne sütü alan hastalarda da ortaya çıkabilir. Süt alerjili hastaların %20'sinde yumurta ve diğer besin proteinlerine karşı da reaksiyon görülebilir. Klinik değerlendirme hastanın ve annesinin eliminasyonu sonrasında veya hastanın hidrolize mama kullanımı sonrasında semptomların gerilemesi şeklinde yapılır. Hidrolize mama veya aminoasit bazlı mama alan hastalarda daha etkili bir sonuç elde edilir alerji çoğunlukla birkaç ayda biter ve yaşamın 6 ve 12. ayında hastalarda problem ortadan kalkar (36).

1.1.9.5. Besin proteini ilişkili enterokolit

Kusma ve mukuslu diareden letarji ve hipovolemik şoka kadar giden değişik spektrumda semptomlar görülebilir. Bu semptomlar alerjenin sindiriminden 2 saat sonra ortaya çıkar. Bu semptomlarla gelen hastalarda sepsis de araştırılabilmektedir. Tam kan sayımında akut dönemde parçalı hakimiyeti görülmektedir. Mekanizma IgE ilişkisizdir ve bu hastalarda besin spesifik IgE saptanamaz. Kolon biopsilerinde diffuz inflamatuvar infiltrasyonla birlikte kriptik abseler görülür. Metabolik asidozla birlikte ağır şok benzeri bulgular non IgE ilişkili reaksiyon olan besin protein ilişkili enterokolit sendromu için karakteristiktir. Süt enterokoliti 2-3 yıl eliminasyon diyetinden sonra düzelir ancak katı besin ilişkili enterokolitler daha da uzamaktadır. Diğer eozinofilik hastalıklardan ayırt edilebilmesi için bu hastalara endoskopi ve biyopsiler yapılmalı ve daha net klinik durumları bu sayede ortaya konmalıdır (36).

1.1.9.6. Besin protein ilişkili enteropati

Alerjinin sinsi formu olan enteropati formu yavaş bir şekilde günler ve haftalar içinde gelişmektedir. Hastalar kronik diare, şişkinlik, kusma ve kilo kaybı çölyak hastalığına benzer şekilde gelişme geriliğinden şikayet ederler. Tanı klinik tecrübe, eliminasyon ve provakasyon testleri ile konur. Gastrointestinal biyopsileri bu hastalığı doku seviyesinde tanımlamak ve diğer hastalıkları dışlamak adına yardımcı olur. Duodenal biopsilerde çölyak hastalığına benzer şekilde parsiyel villöz atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı görülmektedir.

İntestinal protein ve kan kaybı hipoalbuminemi ve anemiye sebep olmaktadır. İnfantları yaşamın ilk aylarında etkilemekte ancak süt eliminasyonuna iyi yanıt vermektedir. Daha büyük çocuklarda soya ve yumurta gibi diğer alerjenler düşünülmelidir.

İnek sütü alerjisi olan hastaların yarısında atopik egzema, %25-50'sinde GIS etkilenme bulguları ve diğer sistemlerle ilgili klinik bulgular görülebilir. İnek sütü alerjenlerine duyarlanma anne sütü alanlarda atopik egzema ve alerjik proktokolitin alevlenmesine neden olur. İnek sütü alerjisi olan anne sütü alan hastalarda GR tek bulgu olabilir inek sütü alerjisi tanısını güvenilir bir Őeklide koydurur (36).

1.1.9.7. İnek sütü alerjisi ve astım ilişkisi

Bebeklikte kazanılan besin duyarlılıklarının çoğu zaman içinde kaybolmaktadır ancak bir kısmında başka besinlere ve hatta solunum alerjenlerine duyarlılık gelişebilmektedir. Besin alerjisi olan hastalar bu nedenle alerjik astım ve alerjik rinokonjonktivit geliştirme aÇısından risk altındadırlar. Bu fenomen atopik sreŐ olarak adlandırılmaktadır.

Besin alerjisi ve astım çoğu zaman birlikte bulunabilir. Besin alerjisi olan çocuklarda astım, egzema gibi alerjik hastalıkların görülme sıklığı besin alerjisi olmayanlar ile kıyaslandığında 2-4 kat daha yüksektir (44).

Süt ocukluğu döneminde yumurta alerjisinin 4 yaşında ortaya çıkan solunum yolu alerji semptomları ve aeroalerjen duyarlılığı ile korele olduğu bildirilmiŐ ancak inek sütü alerjisi ile böyle bir ilişki saptanmamıştır. Yumurta alerjisinin astım iÇin pozitif öngörü değeri %40 bulunmuştur (45).

1.1.10. Koyun ve keÇi sütü alerjisi

Koyun ve keÇi sütü alerjisinin gerŐek prevalansı bilinmemektedir. İnek sütü spesifik IgE pozitif olan hastaların büyük bir kısmı koyun ve keÇi kazeinlerine de duyarlanmıŐtır.

Koyun ve keÇi sütü alerjisinde karşımıza çıkan semptomlar sistemik reaksiyonlardan anaflaksi, anaflaktoid reaksiyon, kutanöz reaksiyonlardan anjioödem, göz kapaklarında Şişme, rinokonjonktivit, ürtiker, kontakt ürtiker, generalize ürtiker, gastrointestinal semptomlardan oral kaşıntı, respiratuar semptomlardan astım, dispne, alerjik rinittir. Özellikle kazein koyun ve keÇi sütü anaflaksilerinde anaflaksiden sorumlu majör alerjendir (46).

1.1.11. İnek Sütü Alerjisinde Tanı

1.1.11.1. Öykü ve Fizik Muayene

İnek sütü alerjisi olan hastaların tanısının konulabilmesi için ayırıcı tanısının yapılabilmesi için tam bir hikaye ve fizik muayene gereklidir. Hikaye ile sebep olan besin, reaksiyon zamanı, yan faktörler (egzersiz, aspirin ve alkol) ve reaksiyonun süresi anlaşılır. Hikaye ile aynı zamanda spesifik besine öncelikli olarak ortaya çıkan alerjik reaksiyon belirlenir (47). Besine karşı olan reaksiyonun immünolojik mi nonimmünolojik mi olduğu anlaşılır. IgE ilişkili erken reaksiyonlardan deri ile ilgili kaşıntı, ürtiker, anjioödem, kızarıklık, GIS ile ilgili ağızda kaşıntı, mide bulantısı, kusma, ishal, solunum sistemi ile ilgili burun tıkanıklığı, burun akıntısı, larinks ödemi, wheezing, hızlı solunum, gözle ilgili kızarıklık, kaşıntı, kardiyovasküler sistemle ilgili baş ağrısı, senkop, hipotansiyon sorgulanmalıdır. Şüphelenilen gıdaların hazırlanma şekli (pişmiş veya çiğ olması, baharat ve diğer malzemelerin eklenmesi) de sorgulanmalıdır (48). Tanıya ulaşabilmek için spesifik hikayenin detaylarını ve hastalıkların epidemiyolojisini klinisyenlerin düşünmesi gerekir ve öncelikli sorumlu olabilecek besinin belirlenmesi için uygun testler planlanabilir (47).

Fizik muayenede en çok dikkat edilmesi gereken noktalar atopi ve diğer alerjik hastalıkları destekleyen bulguların olması ve besin alerjisine benzeyen diğer durumların dışlanmasıdır. Aynı zamanda çocuğun beslenme durumu ve büyümesinin değerlendirilmesi için fizik muayene çok önemlidir (40).

Öykü ve fizik muayene ile beraber eliminasyon diyetleri, deri prick testleri, spesifik IgE düzeyleri, besin yükleme testleri inek sütü alerjisinin tanısının konulmasında kullanılan testlerdir (47).

1.1.11.2. Eliminasyon diyeti

Semptomlar inek sütü alerjisini destekliyor hastanın spesifik IgE değeri negatifse süt eliminasyonu kısa bir süre için tanısal amaçlı yapılır. Diagnostik eliminasyon diyetinin süresi semptomlar kontrol altına kadardır. Erken reaksiyonlar (2 saat içinde ortaya çıkan anjioödem, kusma, atopik dermatit alevlenmesi) için bu süre 3-5 gün, geç reaksiyonlar için (egzema artışı, rektal kanama) 1-2 hafta kadardır.

GIS reaksiyonları olan hastalarda (kronik diare, büyüme geriliği) yanıtı değerlendirmek için 2-4 hafta eliminasyon gerekebilir.

Semptomlarda değişiklik olmazsa istisnalar olsa da İSA çok düşünülmez. İnfantlarda GIS semptomu olanlarda hidrolize veya soya bazlı formülleri kullananlar çok fayda görmezken aminoasit bazlı formül kullananların semptomları düzelir. Multiple duyarlanması olan bebeklerde bu durum ortaya çıkar. Klinik semptomları eliminasyon diyetinden ve aminoasit bazlı formülden fayda görmeyen hastalarda, İSA dışında hastalıklar olabilir. Tanısal amaçlı formüllerin uzun kullanımı endike değildir.

Anne sütü alan infantlarda tamamen süt ve süt ürünlerinin olmadığı bir diyet hazırlanmalıdır. Anamnezde erken reaksiyonlar belirtiliyorsa anne sütünden 3-6 gün süt çıkarılmalıdır. Geç reaksiyonlar tanımlanıyorsa 14. güne kadar diet yapılmalıdır. Semptomlarda düzelme olmamışsa İSA dışında diğer tanılar düşünülmelidir.

Anne sütü almayan hastalarda eliminasyon diyeti yapılırken süt bazlı formül ve süt içeren ek gıdalar ya da diğer hayvan süt proteinlerinin kullanılmaması gerekmektedir. Eliminasyon diyetinde bu hastalar tam hidrolize mamalar kullanılmalıdır. Hayatı tehdit eden bulguları olan hastalarda aminoasit bazlı formüller denenebilir. Soya bazlı formüller 6 aydan büyük infantlarda acı tadından dolayı tam hidrolize mamaları alamayanlarda kullanılır. Tam hidrolize mamalar çok pahalıdır o nedenle yerine soya proteinini tolere edebilen hastalarda soya bazlı mamalar kullanılır. Tam hidrolize mamaları kullanıp 2 haftada şikayetlerinde düzelme olmayan hastalarda tam hidrolize mamalardaki kalan peptidlere alerjik reaksiyon düşünülmeli ve infantta çoklu besin alerjisi düşünülmelidir (41).

1.1.11.3. Deri Prick Testleri

Deri prick testleri (DPT) IgE aracılı yanıtları ölçen, kolay uygulanabilir ve sonuçları hızlı elde edilebilen testlerdir. Bu özellikleri nedeniyle uzun zamandır kullanılmış ve halen kullanılmaktadırlar. Negatif deri testi sonucu test edilen gıda ile IgE aracılı alerjik reaksiyon ihtimalinin zayıf olduğunu gösterir, yani yüksek negatif prediktif değere sahiptir (49). Fakat negatif test sonucu hücre aracılı alerjik reaksiyonu ya da intolerans ihtimalini dışlamadığı gibi, ağır atopisi olanlarda klinik önem arz etmeyen alerjenler ile bile reaksiyon saptanabilir, bu yüzden uygulanacak

test seçilirken ve test sonuçları yorumlanırken klinik hikaye yönlendirici olmalıdır. Öte yandan sonuçlar birçok etkene bağlıdır: Test solüsyonu, kullanılan bölge, hastanın steroid ve antihistaminik grubu ilaç kullanıp kullanmadığı, hastaya ait faktörler (özellikle cilt hastalığı) ve yanıt değerlendirme yöntemleri gibi. En önemli etken uygun deri testi solüsyonu kullanılmasıdır. Birçok alerjen için ticari solüsyonlar bulunmaktadır, ancak üreticiler arası, hatta üretim serileri arasında farklar bulunabileceğinden standardize ekstrelerin kullanılması önem kazanmaktadır. Meyve ve sebze için ticari solüsyonlar kısa raf ömrüne sahip olduğundan prik-to-prik deri testleri daha faydalı olabilmektedir (50). Gelecekte biyomühendislik yöntemleri ile klinik açıdan önem arz eden proteinlerin tasarlanması ve ekstrelerde kullanılması ile DPT değerinin daha da artması beklenmektedir. Genellikle deri testi yanıtları milimetre cinsinden ifade edilir, bunun yanı sıra negatif kontrol ve pozitif kontrol (histamin) yanıtları da belirtilir. Pozitif test negatif kontrol çapı ile alerjen yanıtı ortalama çap farkının 3 mm'nin üzerinde olması olarak ifade edilir (49). Çocukluk çağında deri duyarlılığı düşük olduğu için 1 yaş grubunda besin alerjisi varlığında dahi deri testleri negatif saptanabilmekte, 2 yaş grubunda ise beklenenden daha az reaksiyon görülebilmektedir (3, 42).

1.1.11.4. Spesifik IgE

İmmünglobulin E aracılı besin alerjilerinde serum alerjen spesifik IgE testleri de tanıda kullanılır. Bazı besinler için spesifik IgE tanı değerleri belirlenmiş olup bu değerlerden daha yüksek besin spesifik IgE düzeyleri hastanın besinle karşılaştığında %95'den fazla bir olasılıkla alerjik reaksiyon geliştireceğini gösterir. RAST (Radyoallergosorbent), ELİSA, CAP-Fluoroenzyme Immunoassay (CAP-FEIA) gibi invitro testler ile besinlere spesifik IgE antikorları belirlenebilmektedir. Bu yöntem IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, özellikle dermografizmi veya atopik egzeması bulunan veya antihistaminik ilaç kullanan hastalar gibi, deri testlerinin uygulanamadığı vakalarda tercih edilmektedir. Ayrıca hastalığın takibinde serum spesifik IgE düzeyi ölçümleri yararlı olmaktadır. Yüksek konsantrasyonlardaki besine spesifik IgE daha fazla klinik reaksiyon olasılığıyla ilişkilidir. Tanısal değerden daha yüksek IgE değerlerine sahip kişiler %95 olasılıkla alerjik reaksiyon geliştirirler. Genel olarak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, deri testlerinden

düşüktür. Bazı hastalar alerjen spesifik IgE değeri 0,35 kU/L'nin altında olmasına karşın alerjik reaksiyon geçirme riski taşırlar. Eğer bir alerjik reaktivite kuvvetle düşünülüyorsa negatif spesifik IgE ve negatif deri prick testi olsa bile doktor gözetiminde besin provokasyonu ve taze besinlerle prick to prick deri testi yapılarak klinik besin alerjisi ekarte edilmelidir (3, 47).

Tablo 5. Besin spesifik IgE düzeylerinin prediktif değerleri (3).

Alerjen	%95 Prediktif Değer (kU/L)	Pozitif Prediktif Değer (%)
Yumurta	7	98
≤2 yaş	2	95
Süt	15	95
≤2yaş	5	95
Yer fıstığı	14	100
Balık	20	100
Soya	30	73
Buğday	26	74
Fındık türleri	~15	95

1.1.11.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)

İnek sütü alerjisi hastalarda erken ve geç olmak üzere bazı reaksiyonlara neden olur. Bu da bu hastaların bazen gereksiz yere inek sütünü diyetten çıkarmalarına sebep olur. Bu hastalarda beslenme eksiklikleri, büyüme geriliği, yeme bozuklukları, ve fizikososyal problemlere neden olur (21). Gereksiz besin eliminasyon testlerinin ortadan kaldırılabilmesi için tanıda altın standart çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testleri kullanılmaktadır. Uzmanlar çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testlerini ilk olarak 1976 yılında klinik pratikte kullanmışlar ve oluşan etkilerden besinleri sorumlu tutmuşlardır. Başlangıçta tanı sonrasında takip için bu testlerin kullanım endikasyonu vardır. Çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testleri sonuçları besinlere karşı geç reaksiyonları da içine alır. Bu durum da İSA'lı hastalarda tanının doktorlar veya aileler tarafından reddedilmesini engeller, geç reaksiyonların da inek sütü proteinlerine karşı olan reaksiyon olduğunu gösterir. Oral provakasyon testi endikasyonları şunlardır:

- Besin alerjisinin tanısı ve gerilemesinin takip edilmesi,
- Şüphelenilen besinin nutrisyonel açıdan önemli olması, hastanın beslenme alışkanlığı açısından sık tükettiği besin olması,
- Potansiyel olarak anaflaksiye neden olduğundan dolayı sürekli anksiyete nedeni olan fıstık, kabuklu deniz hayvanları, balık ve diğer deniz ürünlerine olan alerjinin belirlenmesi,
- Çoklu diyet kısıtlamaları olan hastaların diyetlerini genişletmesi,
- Çapraz reaksiyon gösteren besinleri değerlendirilmesi
- Isıtma ve işlenmenin besin toleransına etkisi örneğin sebze ve meyveler pişirildiğinde besin alerji sendromunda tolere edilebilir. Süt ve yumurta fırınlanınca tolere edilebilir. Fırınlanmış ürünlere toleransın belirlenmesi,
- Hikaye, serum spesifik IgE, DPT, yaş ile düşük olasılıkla reaksiyon olduğu tahmin edilen besinlerin aydınlatılmasıdır.

Oral besin yükleme testleri nedeniyle ilk yapıldığı zaman olan 1976'dan itibaren ölüm bildirilmemiştir. Ancak bu testlerin hayatı tehdit eden anaflaksi gibi akut alerjik reaksiyon, atopik dermatit kötüleşmesi, özellikle büyük çocuklarda ve erişkinlerde emosyonel stres gibi riskleri vardır.

Oral besin yükleme testinin negatif sonuçlanması ile ilişkili faktörler klinik olarak kazayla besin maruziyetinde herhangi semptom olmaması, şiddetli bir reaksiyon olmaması, besinin astım ve anaflaksiye neden olmaması, DPT'de ve spesifik IgE değerlerinde düşük değerler olmasıdır.

Oral besin yükleme testinin pozitif olması ile ilişkili faktörler; klinik olarak son 6-12 ayda besine reaksiyon olması veya geçmişte besine şiddetli reaksiyon olması, besinin fatal anaflaksilerle ilişkili olması (fıstık, ağaç somunu, çekirdek, kabuklu deniz hayvanı), komorbid astım, beta blokör kullanımı, kardiyovasküler hastalık olması, DPT ve spesifik IgE değerlerinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle oral besin yükleme testi DPT ve spesifik IgE değerleri belli değerlerin üzerinde olan hastalara yapılmamaktadır. Bu değerler pozitif prediktif değer olarak adlandırılmaktadır. 0-2 yaş grubunda inek sütü spesifik IgE için pozitif prediktif değer 5 kU/L ve üzerinde olması, deri prick testinin 6 mm ve üzerinde olması, >2 yaş olan hastalarda inek sütü spesifik IgE 15 kU/L ve üzerinde olması deri prick testinin 8 mm ve üzerinde olmasıdır.

Oral besin yükleme testinin relatif kontrendikasyonları da şunlardır:

- Yakın zamanda besine karşı olan anaflaktik reaksiyon
- Unstabil astım
- Kardiyovasküler hastalık
- Beta blokör kullanımı
- Gebelik
- Testi yorumlamada karışıklığa neden olan hastalıklar (kontROLSÜZ egzema ve şiddetli alerjik rinit)
- Hikaye, serum spesifik IgE, DPT ve hastanın yaşına göre yüksek olasılıkla reaksiyon olduğu düşünülen durumlar

Oral besin yükleme testinin tipleri vardır:

Açık oral besin yükleme testleri: Besinin doğal haliyle yapılır. Objektif semptomlar beklenip besinle ilgili önyargı ihtimali yoksa tercih edilir. Hem hasta hem doktor verilen besin içeriğini bilir. Hastalar hastanede yaşları ile uyumlu besinler hazırlanarak basitleştirilmiş kademeli dozlarla yükleme yaptıktan sonra 2 saat kadar gözlemlenir. Açık yüklemeler ön yargı endişeleri az klinik reaksiyon şiddeti yüksek olan besinler için iyi bir tercih olabilir.

Kapalı (kör) oral besin yükleme testleri: Ön yargıları azaltmak için besinler maskeleyici bir aracı ile veya kapsül içinde saklanabilir. Tek kör yüklemede gözlemci besini bilir ancak hasta bilmez. Çift kör yüklemede besin diyetisyen tarafından hazırlanır hasta ve gözlemci besinin içeriğini bilmez. Bu şekilde ön yargılar en aza indirilir.

Tek kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testleri: Besin gizlenmiştir. Hastanın önyargıları varsa ve semptomlar subjektif ve semptomları doğrulamak zor ise tercih edilir. Hasta verilen besin içeriğini bilmez; doktor bilir. İki türlü yapılır; ilkinde hastaya yükleme yapılacağı verilen besinin şüphelenilen besin olabileceği veya olamayacağı söylenir ve hastaya o besin verilir. Besine karşı reaksiyon ortaya çıkmışsa plasebo ihtiyacı olmadan sonuç elde edilmiştir. İkincisinde hastaya plasebo ve test besini verilir. İki oturumda aralarında 2 saatten fazla zaman bırakılarak yükleme yapılır.

Çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testleri (ÇKPOPT): Besin alerjisinin altın standart tanı yöntemidir; hastanın ve gözlemcinin önyargılarını

minimalize eder. Hem hasta hem doktor hangi besin verildiğini bilmez. Test için kullanılacak olan besin üçüncü bir kişi tarafından hazırlanır (51).

Çift kör plasebo kontrollü oral provakasyon testleri ile desteklenen İSA olan hastalar altta yatan immünolojik mekanizma ne olursa olsun inek sütü diyetten çıkarılmalıdır. (40). Klinik durum, deri testi ve spesifik IgE sonuçları ÇKPKOPT ile kanıtlanmaya ihtiyaç duyar. Besin yükleme testi sonucunda belirsizlik olmaması için şüphelenilen gıdalar non IgE ilişkili reaksiyonlarda daha uzun olmak üzere 7-14 gün kadar diyetten çıkarılmalıdır. Alerjik eozinofilik özefajit ve alerjik eozinofilik gastroenteriti olup çoklu besin alerjisi olan küçük çocuklarda yükleme yapılmadan önce 4-6 hafta besinlerin diyetten çıkarılması gerektiği için bu hastalara elemental formula başlanmalıdır. Besinlere yanlılıkla maruziyetle ortaya çıkan semptomlara müdahale etmede kullanılan antihistaminik, beta adrenerjik bronkodilatatörler kullanılmamalıdır (21).

1.1.11.5.2. Besin yükleme için gıdaların hazırlanması

Açık yükleme için besin evde hazırlanırken, kapalı yüklemeler için besinler uygun aracı besinler ile uzmanlar tarafından hazırlanmalıdır. Besin hijyenik şekilde kros kontaminasyon olmadan diğer besinlerle temas etmeden tercihen tek besin şeklinde hazırlanmalıdır. Tek kör besin yüklemede kullanılacak olan plasebo olarak ise hasta tarafından tolere edilebildiği bilinen yükleme yapılan besinin tat, koku ve rengine yakın besin kullanılır.

Besin yüklemede kullanılacak olan besinin pişme derecesi de önemlidir. Isıtma ve fırınlama protein konformasyonunu değiştirerek alerjenisitede değişiklik yaptığından dolayı önemlidir. İnek sütü, yoğurt ve peynire reaksiyon veren hasta fırınlanmış ürün olan muffini tolere edebilir. Hazırlama et, balık, deniz ürünleri, sebze ve meyvelerin alerjenitesini de etkiler (51).

Tablo 6. Klinik duruma göre oral besin yükleme testi tipleri (51)

Klinik durum	Endikasyon	Yükleme tipi	Yer
İnek sütü anaflaksisi	Tanı için endikasyon yok. 12 ayda bir tolerans gelişimini değerlendirmek için yapılır.	Açık	Hastane
İnek sütü spesifik Ig E pozitifliği ile birlikte tek bir organda generalize ve ani alerjik reaksiyon (ürtiker, anjioödem, kusma veya solunumsal semptomlar	Tanı için endikasyon yoktur. 9-12 ayda bir doğrulamak ve tolerans gelişimi ile ilgili değerlendirmek için yapılır.	Açık	Hastane
İnek sütü ilişkili enterokolit spesifik Ig E pozitifliği eşlik edebilir veya etmeyebilir	Tanı için endikasyon yoktur. 18-24 ayda bir doğrulamak ve tolerans gelişimi ile ilgili değerlendirmek için yapılır.	Açık	Hastane
Orta ve şiddetli tedaviye dirençli atopik dermatit ve spesifik IgE pozitifliği. Atopik dermatite eşlik eden diğer alerjik semptomların olması (rinit, astım, diare, kusma) IgE pozitifliği eşlik edebilir, etmeyebilir	Endikasyon vardır	ÇKPKOPT	Hastane
Klinik durum inek sütü alerjisinden şüphelendirmiyor ancak süt proteinlerinin neden olduğu bazı işaretler varsa	Endikasyon vardır	ÇKPKOPT	Hastane
İnek sütüne hassas çocukların ilk kez inek sütü almasında	Endikasyon vardır	Açık	Hastane
İnek sütünün diyetten çıkarıldıktan sonra tekrar diyete eklenmesi durumunda	Endikasyon vardır	Açık	Hastane
Süt alımından sonra klinik olarak subjektif semptomlar mide bulantısı, karın ağrısı, kaşıntı	Endikasyon vardır	ÇKPKOPT	Hastane
İnek sütü spesifik IgE olmamasına rağmen gecikmiş reaksiyonlar kronik diare, kolit, alerjik proktokolit, reflü	Endikasyon vardır	Açık	Ev

1.1.11.5.3. Besin yüklemede kullanılacak aracı besinler

Kapalı yüklemeler için en uygun aracı besinler opak kapsüllerdir. Opak kapsüller özellikle katkı maddeleri ve baharatlar gibi besinlerin gizlenmesini sağlar. Kullanımlarında bazı sınırlılıklar mevcuttur:

- Besinlere yeterli miktarda uygulamak zordur
- Büyük ve çok sayıda kapsülleri hastalar yutmakta zorluk çekebilir

- Erken oral semptomlar görülmeyebilir
- Kapsüller sindirime dirençli olduğundan dolayı doz aralıkları 30-60 dakikaya uzayabilir. Hastaların gözlem süreleri 2 saatten fazla uzayabilir.

Aracı besinler besinin tat, koku ve rengini gizlemek için kullanılır. Kullanılacak olan aracı besin seçimi hasta yaşlarına göre değişebilir. İnfant ve küçük çocuklarda infant formulaları güvenilir aracı besinlerdir.

1.1.11.5.4. Besin yüklemeye başlangıç doz ve kullanılacak toplam doz

İmmünglobulin E ilişkili alerjilerde besin yükleme testi şiddetli alerjik reaksiyon riskini minimize edecek artan dozlarda uygulanan total yükleme dozu ve en düşük reaksiyon oluşturacak dozu belirleme yöntemi ile tanı koymaya yardımcı olur. Doz olarak kuru besinlerde 8-10 gram, et ve balıkta 16-20 gram, sıvı besinlerde 100 ml kullanılır. Yükleme yapılan besin dozu 15-20 dakikada bir arttırılarak verilmelidir doz aralığı hastanın hikayesine göre belirlenmelidir. Geç reaksiyonları olan hastalarda doz aralıkları uzatılabilir ve günlere yayılabilir.

İmmünglobulin E ilişkisiz besin alerjilerinde (besin protein ilişkili enterokolit) besin yüklemeleri 0,15- 0,3 gram/ kg besin proteininin 3 doza bölünmesi ve 45 dakika ve daha uzun aralıklarla verilmesi şeklinde yapılır. Bu hastalar 4 saat kadar takip edilir. Hipotansiyon bu hastaların %15'inde oluşabilir hastalar intravenöz sıvı replasmanına ihtiyaç duyabilir. Bir kısım IgE ilişkisiz alerjilerde (alerjik eozinofilik özofajit ve alerjik eozinofilik gastroenterit) semptomların ortaya çıkabilmesi için 1-3 gün kadar besinin tüketilmesi gerekir. Gözlem süresi beklenen reaksiyona bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Atopik dermatit ve alerjik eozinofilik gastroenteritli hastaların çoğu besin sindiriminden saatler veya günler sonra reaksiyon gösterir.

Besin yükleme testleri hastaların güvenliği ön planda olacak şekilde düzenlenmeli ve başlangıç dozları reaksiyon riski ve besin alerjisinin tipi (IgE ilişkili veya ilişkisiz) düşünülerek ayarlanmalıdır. IgE ilişkili besin alerjisini belirlemek için yapılan açık veya kör besin yükleme testinde başlangıç dozu total dozun %0.1 ve %1'i şeklindedir. Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi'nde başlangıç dozları fıstık için 0,1 mg, süt için 0,1 ml, yumurta için 1 mg, un için 100 mg, soya 1 için 1 mg, karides için 5 mg, fındık için 0.1 mg olarak belirlenmiştir (51).

1.1.11.5.5. Oral besin yükleme testinin uygulanması

Yüklemeye başlamadan önce solunum hızı, kalp atım hızı ve kan basıncı gibi vital bulgular kaydedilmelidir. Hastanın fizik muayenesi yapılmalıdır. Astım olan hastalarda solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Acil müdahaleler için hazırlıklar yapılmalıdır. Hastanın damar yolu da klinisyenin tercihinine göre açık olmalıdır. Damar yolunun kesinlikle açık olması gereken durumlar:

- Anafilaksi hikayesi olan veya besin aldıktan sonra şiddetli kusması olan hastalar (besin protein ilişkili enterokolit sendromu gibi),
- Şiddetli astımı olan hastalar,
- Damar yolu açılması zor olan hastalar,
- Resüstasyon için intravenöz medikasyon ihtiyacı olabilecek hastalardır.

Hastalara konuda uzman hemşire ve doktor gözetiminde yükleme yapılmalıdır. Besinlerin yüz, dudaklar ve ellerde olan rezidüleri kontakt irritasyon nedeniyle besin yükleme testlerinin yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Kan basıncı dahil vital bulgular ve pulse oksimetre ile saturasyon takip edilmelidir. Hastaların her doz öncesinde deri ve orofarinks değerlendirilmeli, akciğerlerin dinleme bulguları kaydedilmelidir. Objektif bir alerjik reaksiyon saptandığında yüklemeye son verilmelidir. Deri ile ilgili kaşıntı, eritem, ürtiker, anjioödem, atopik dermatit lezyonlarının alevlenmesi, oral mukozada kaşıntı, dil ve dudakta ödem, mukozalarla ilgili gözlerde şişlik, gözlerde kızarıklık, üst hava yolları ile ilgili nazal konjesyon, burun akıntısı, burunda kaşıntı, alt hava yolları ile ilgili wheezing, gastrointestinal sistemle ilgili bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kardiyovasküler sistemle ilgili hipotansiyon senkop gibi majör bulgular karşımıza çıkabilir. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromlarında pozitiflik kriterleri de şunlardır:

1. Kusma genellikle (2-4 saat sonra)
2. İshal genellikle (5-8 saat sonra)
3. Gaitada lökosit eozinofil varlığı (6-12 saat)
4. İlk 6 saatte periferik nötrofil sayısında (>3500 hücre/mm³ artış)
5. Mide sıvısında >10 hücre/hpf lökosit saptanması

Tanı kriterlerinden beş kriterden 3 tanesi pozitif ise hastanın provakasyon testi pozitif olup 2 kriter pozitif ise test şüphelidir (51).

1.1.11.5.6. Besin yükleme sırasında ortaya çıkan reaksiyonların tedavisi

Besin yükleme sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar besin yükleme testini yapan uzman tarafından hemen tedavi edilmelidir. Vital bulgular reaksiyon ortaya çıktığı andan itibaren yine izlenmeye devam edilmeli ancak bu ölçümler reaksiyon gerçekleşen hastaya tedavi uygulanmasını geciktirmemelidir. Hafif şiddette reaksiyonlar için oral, intravenöz, intramuskuler antihistaminikler uygulanmalıdır. Dirençli kusmalar ve hipotansiyon durumunda intramusküler epinefrine ek olarak hastalara intravenöz mayi desteği de sağlanmalıdır. Şiddetli hipotansiyonda hastaların alt ekstremitelerinin yukarı kaldırılması da venöz dönüşü artırdığından efektif bir yöntemdir.

Semptomatik besin protein ilişkili enterokolit sendromu olan hastaların besin yüklemesinde hastalara 10-20 ml/kg sıvı yükleme yapılmalıdır. Ranitidine difenhidraminle kombine edilerek kullanılabilir ancak yavaş etkisinden dolayı anaflaksi dışı durumlarda kullanılabilirken, anaflakside difenhiramin olmadan kullanılamaz. Epinefrin yanıtız hastalarda glukagon kullanılabilir. Glukagon bolus dozu 1-5 mg 5 dakikalık infüzyon şeklindedir. Glukagon infüzyon dozu ise 5-15 mcg/dakikadır. Çocuk için önerilen doz 20-30 mcg/kg olup maksimum 1 mg şeklindedir. Atropin bradikardi tedavisi için gerekli olabilir. Hipoksi olgularında oksijen desteği gerekir. Sistemik steroidler tedaviyi desteklediklerine dair kesin veiler olmasa da şiddetli anaflaksi, astım, generalize ürtiker, anjioödem, besin protein ilişkili enterokolit sendromu reaksiyonlarında, geç faz reaksiyonların önlenmesi için kullanılmaktadır.

Vital bulgular ve fizik muayene reaksiyon gelişen hastada her 15 dakikada bir, anaflaksi gelişen hastada daha sık aralıklarla değerlendirilmelidir. Reaksiyon düzelen hastada ise 30-60 dakikada bir vital bulgulara bakılmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Besin yükleme testleri yapılırken hastanın acil veya yoğun bakıma alınma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır (51).

1.1.11.5.7. Besin yükleme testi sonrasında gözlem

Pozitif yükleme bulguları olan hastalardan akut reaksiyonları olan hastalar 2-4 saat kadar gözlem altında tutulmalı, besin protein ilişkili enterokolit sendromu gibi durumlarda olan geç reaksiyonlar için 6 saat kadar gözlem altında tutulmalıdır.

Yükleme sonucunda bulgu saptanmayan hastalar için de akut reaksiyonlar beklenen hastalar için 1-2 saat, geç reaksiyonlar beklenen hastalar için beklenen reaksiyon şiddetine göre 4 saatten günlere kadar uzayan gözlem süresi olmalıdır. Hastalar gözlem süresi sonunda tekrar değerlendirilmelidir (51).

1.1.11.6. Atopi yama testleri

Atopik dermatit ve geç reaksiyonlarda önerilir. Aeroalerjenler veya besin alerjenleri ile yapılan epikütanöz bir testtir. T hücre aracılı duyarlılaşmayı göstermektedir. Bu yöntemde test edilecek besin, kontakt alerjilerde olduğu gibi, metal keselerin (Finn chamber) içinde sırtta uygulanır ve 48 saat sonra çıkarılır. 48-72. saatlerde inflamasyon değerlendirilir. Bu yöntemin besin kaynaklı geç reaksiyonları daha iyi gösterdiği belirtilmektedir (3, 37).

1.1.11.7. Diğer Yöntemler

Bazı araştırmalarda besin spesifik IgG, besin antijen antikor kompleksleri, lenfosit aktivasyon göstergeleri ve sublingual veya intrakutanöz provokasyon yöntemleri, besin reaksiyonlarının tanısında araştırılmış ancak rutin kullanımının mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Birçok besin alerjeni üzerindeki 'alerjenik epitop' denilen IgE bağlanan bölgeler detaylı olarak haritalanmış ve hastanın spesifik IgE'lerinin hangi epitoplara bağlandığı gösterilebilmiştir. Yeni gelişmeler, kantitatif spesifik IgE ölçümü yerine, epitopa bağlanan spesifik IgE'leri belirlemenin klinik duyarlılığı daha iyi gösterdiği sonucunu vermektedir (3, 42, 47).

1.1.12. İnek sütü alerjisinin ayırıcı tanısı

Besin alerjisi tanısı benzer bulguları veren diğer faktörlerin de dışlanması sonrası kesinleştirilmelidir. İnek sütü alerjisinin ayırıcı tanısında aşağıdaki hastalıklar düşünülmelidir:

1) Gastrointestinal bozukluklar: Kusma ve/veya diyare gibi semptomlar vardır. Bu grubun içinde;

Yapısal anormallikler: Hiatal herni, pilor stenozu, hirschsprung hastalığı
trakeoözofageal fistül

Enzim yetmezlikleri (primer ve sekonder): Disakkaridaz yetmezliği (laktaz, sükröz, izomaltaz, glikoz, galaktoz), galaktozemi, fenilketonüri

Malignite

Pankreas yetersizliği: Kistik fibröz, Schwaschman-Diamond sendromu
Safra kesesi hastalıkları

Peptik ülser

2) Bulaşma ve katkı maddeleri:

Koruyucu ve tatlandırıcılar: Sodyum metabisüfit, monosodyum glutamat nitritler/nitratlar

Boyalar: Tartrazin

Toksinler: Bakteriyel (C. Botulinum, Staf. Aureus), fungal (aflatoksin, ergot)

Deniz ürünleri: Scrombroit zehiri (tuna, makerel), ciguatera zehiri (grouper, snapper, barakuda), saksitoksin (kabuklu balık)

İnfeksiyöz organizmalar: Bakteriler (Salmonella, Shigella, E. Coli, Yersinia, Campylobacter), parazitler (Giardia, Trichinella), virüsler (hepatit, Rotavirüs, Enterovirüs)

Kaza ile bulaşma: Ağır metaller (civa, bakır), pestisitler, antibiyotikler (penisilin), toz ve maytlar

3) Farmakolojik ajanlar: Kafein (kahve), histamin (balık, lahana turşusu) serotonin (muz, domates), tiramin (peynir, balık kılçığı), alkol, teobromin, triptamin (domates, erik), feniletilamin (çikolata), glikosidal alkaloid solanin (patates)

4) Psikolojik reaksiyonlar (gıdadan tikslenme, gıda fobisi vs.) (52).

1.1.13. İnek sütü alerjisinde tedavi

Hastada alerjiye yol açan besin mümkün olduğu kadar çabuk saptanarak alerjik ürünü içermeyen bir beslenme şekli önerilmelidir. Besin alerjisi için riskli bebeklerin anne sütü ile beslenmesine önem verilmesi, laktasyon döneminde annelerin anne sütü ile çocuğa duyarlılığın geçebileceği fıstık, fındık gibi alerjik reaksiyona neden olabilecek katı gıdalardan uzak durması ve üç yaşına kadar fıstık, fındık ve kabuklu deniz ürünlerinin çocuğa verilmemesi gibi koruyucu önlemlere de dikkat edilmesi gerekmektedir (53- 56). Gerekli protein kalori ihtiyacı aminoasit kompozisyonu ve kalsiyum desteği içeren diyet hastaya sağlanmalıdır (28).

İnek sütü alerjisi olan bebeklerin tedavisinde tam bir görüş birliği yoktur. Bu bebeklerin %10 kadarı hidrolize mamaları tolere edemez. Bu mama içinde kalmış peptid ve protein molekülleri alerjiye neden olabilir. Aminoasit bazlı mamalar

gerekebilir. Bazı bebeklerde soya bazlı mamalar denenebilir. Ancak 6 aydan sonra küçük bebeklere soya bazlı mamaların denenmesi önerilmez

İnek sütü alerjisi olan hastalar sadece inek sütü değil inek sütünü içeren hiçbir ürünü peynir, yoğurt, tereyağı ve krema gibi tüketmemelidir. İnek sütü alerjisi olan hastalarda 'Bovın serum albümin' nedeniyle sığır eti alerjisi de ortaya çıkabilir. Bovin serum albümin sadece süt ve ette bulunmaz inek tüyünde de bulunur. İnek sütü alerjili hastalarda hastaların ineklerle teması alerjik ve respirator semptomlara neden olur (28).

Avrupa ülkelerinin çoğunda, ilk tercih hidrolize mamadır. Ancak çoklu besin alerjisi varsa, aminoasit bazlı mamalar verilir. Bu bebekler, ek gıdaların çoğunu tolere edebilir; mama ihtiyacı giderek azalır ve 3 yaş civarında biter

Anne sütü alan infantlarda anneler süt ve süt ürünlerini diyetten çıkarınca bebeklerini emzirmeye devam etmelidir. Tamamen süt ürünlerini içermeyen diyet hazırlanmalıdır. Tamamlayıcı beslenme alan, ilaç veya besin alan hastanın süt ürünlerini içermeyen ilaç ve besinleri alması gerekmektedir. Anamnezde ani reaksiyonlar belirtiliyorsa anne sütünden 3-6 günde süt çıkarılmalıdır. Geç reaksiyonlar tanımlanıyorsa 14. güne kadar diyet yapılmalıdır. Semptomlarda düzelme olmamışsa İSA dışında diğer tanılar düşünülmelidir. Semptomlar düzeliş inek sütü tekrar tanı için diyetle alınabilir. Bu yüklemeye pozitif olursa anne sütünü vermeye devam etmeli ancak inek sütünü anne kullanmamalıdır anneye kalsiyum desteği (1000 mg verilmeli) annenin beslenme ihtiyacının karşılanabilmesi için diyetisyen konsültasyonu istenmelidir. Anne sütü alan bazı infantlarda inek sütü proteinleri dışında soya, yumurta gibi diğer proteinler de alerji yapabilir. Hastada inek sütü dışında diğer besin alerjilerinden şüphelenilirse ve hasta maternal eliminasyon diyetinden fayda görürse anne cesaretlendirilmeli diyetten sebep olan gıdayı çıkarıp emzirmeye devam ettirilmelidir.

Anne sütü alan infantlarda tam olarak ispat edilmemiş olsa da aminoasit bazlı formüller inek sütü eliminasyonu olan hastalara kullanılmaktadır. Bu durum annenin diyetinden sütü çıkararak bebeğe süt verme dönemindeki geçiş için önemlidir. İnek sütü diyetten çıktığı halde anne sütü alan bebeklerde semptom varsa annenin diyetinden tüm alerjenik gıdalar çıkarılmışsa tanı tekrar sorgulanmalıdır.

Anne sütü almayan hastalarda süt bazlı formül ve süt içeren ek gıdalar ya da diğer hayvan süt proteinlerinin kullanılmaması gerekmektedir (41).

1.1.13.1. İlaç tedavisi

Hafif orta Şiddette alerjik reaksiyonlarda (oral alerji sendromunda) semptomatik rahatlama için antihistaminik ilaçlar ve kortikosteroidler yararlıdır. Ancak bu ilaçların, ciddi reaksiyonlarda adrenalinin yerini tutmayacağı oğretilmelidir. Ağır alerjik reaksiyonlarda ve anaflakside en önemli ilaç adrenalindir. Çocuklar için uygun dozda adrenalin otoenjektr formları mevcuttu. Epipen Junior, Anapen Junior 0,15 mg adrenalin; Epipen ve Anapen 0,3 mg adrenalin içerir. Ana-kit isimli olanın 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 mg'lık formları mevcuttur.

Adrenalin periferel vazodilatasyonu düzeltir, laringeal ödemi azaltır, solunum yollarını dilate eder, miyokard kasılmasını güçlendirir, lökotrien, histamin salınımını baskılar. Ne kadar erken verilirse o kadar yararlı olur. Anaflaksi veya ağır alerjik reaksiyonların tedavisinde adrenalin kontrendikasyonu yoktur. Önerilen doz intramusküler 0,01 mg/kg'dır. Cilte uygulama değişik düzeyde sistemik etki yaptığından önerilmemektedir.

Adrenalin otoenjektrleri ülkemizde üretilmemektedir. YurtdiŐından gelmekte, zaman zaman temininde sorunlar yaŐanmaktadır. Ayrıca son kullanma tarihi olduğundan sıkıntılara yol açabilmektedir. Alternatifi olarak riskli kiŐilerin yanlarında adrenalin ampul ve enjektör taŐımalıdır. İlaç enjektöre çekildiğinde hemen kullanılmazsa bozulabilir; bekletilecekse ıŐık görmeyecek Şekilde sarılmalıdır. Ancak burada acil durumda ilacı kimin hazırlayarak enjekte edeceği önemli bir sorundur. Panik sırasında doğru zaman doğru doz uygulama sağlanamayabilir. Ancak yine de anaflaksi riski olanların, adrenalin taŐımaları, zerin ayrıntılı bilgi ve kullanım dozunu, Őeklini içeren etiket yapıŐtırmaları önerilmektedir. Hasta ilk doz adrenaline cevap vermezse, solunum dolaŐım durumu da izlenerek 5 dakikada bir tekrarlanabilir. Kötüye gidiyorsa damar içi sıvı, solunum yolu ile bronkodilatör ve damardan aminofilin verilmesi gerekebilir. Oksijen desteği gerekirse trakeostomi de yapılabilir.

Adrenalin taşınması önerilen durumlar şunlardır:

- Daha önce anaflaksi gelişmişse
- Kontrol altına alınamamış astımı varsa
- Adrenalinin fayda ve riskleri anlatıldıktan sonra ailenin isteği üzerine (57, 58).

Diğer nonspesifik tedaviler alerjik hastalarda kanda serbest IgE seviyesini azaltmak için monoklonal IgE antikorları kullanılır. Bu şekilde bazofil aktivasyonu azalır ve eşik değer artar. Diğer seçenek olan prebiyotikler de İSA'lı hastalarda GIS kanalda kolonizasyonu arttırır. Etkileri hala tartışmalıdır bazı çalışmalarda atopik hastalıkların şiddetini azalttığı inflamasyonu azalttığı tam hidrolize formüllere eklenince tolerans indüksiyonunu arttırdığı görülmüştür (28).

1.1.14. Toleransın Değerlendirilmesi

Eliminasyon diyeti uygulanan bazı hastaların semptomları zamanla azalır ve birkaç yıl içinde besin alerjisi kaybolabilir. Besinin cinsine, reaksiyonun şekline ve şiddetine göre birkaç yıllık aralıklarla besin provokasyon diyetleri tekrarlanarak hasta değerlendirilmelidir (3,47).

1.1.15. İmmünoterapi ve gelecekteki spesifik immünoterapi stratejileri

İmmünoterapi tedavilerinin eski bir geçmişi olup respiratuar alerjiler için kullanılır. Fıstık alerjili hastalarda subkutanöz immünoterapi alerjik semptomları azaltmak için kullanılmış ancak şiddetli reaksiyondan dolayı bırakılmıştır. Bu nedenle onaylanmış bir tedavi değildir. Oral sublingual immünoterapi gibi diğer immünomodülatör tedaviler ve alerjenitesi azaltılmış alerjenlerin güvenli enjeksiyonları gibi diğer olasılıklar kullanılabilir. Bu nedenle uzun dönem sonuçları karşılaştırabilmek ve fayda ve riskleri farklı immünoterapilerin etkinliklerini belirlemek için çalışmalar yapılmaktadır.

İnek sütü alerjenlerinin rekombine hipoalerjenik derivatlerini içeren, çoğunlukla T hücre epitoplari olup IgE epitoplari olmayan aşı geliştirilmesi İSA olan hastalar için immünoterapi girişimi olabilir. Rekombine hipoalerjenik moleküller IgE reaktivitesini azaltmıştır, bazofil histamin salınımındaki alerjen aktivitesini azaltmıştır ve besin yükleme testinde düşük alerjenisite yapmıştır.

T hücre peptidleri ve peptid taşıyıcı füzyon proteinleri ve genetik aşılardan gibi yeni yaklaşımlar respiratuar alerjenler için test edilmiş ancak besin alerjenleri için test edilmemiştir. T hücre peptidleri IgE epitopları olmadan T cell epitoplarına alerjen spesifik T hücrelerini uyarmak için bağlanır. T hücre peptitlerinin temel prensibi taşıyıcıları yardımıyla tedavi sırasında akut ve geç faz reaksiyonları azaltmasıdır (28).

1.1.15.1. Oral immünoterapi

Oral immünoterapi şiddetli ve persistan İSA'li hastalarda yaşam kalitesini arttırmada umut verici tedavi olmuştur. Ama yapılan kontrollü çalışmalarda standart protokoller ve sonuçları belirgin olmadığından rutin pratikte henüz tavsiye edilmemektedir. Pek çok çalışma grubunda oral immünoterapinin faydaları araştırılmış ve ilginç sonuçlar bulunmuştur. İnek sütü artan dozlarda özel bir sıra ile verilmiş. Başlama dozunun artırılması kontrollü olarak ayarlanmış, evde yükleme dozundan sonra düzenli tolere edilebilir bir tüketim dozu geliştirilmiştir (28). Oral immünoterapinin amacı final tolere edilen dozun kazayla maruziyetle tolere edilebilecek küçük bir doz veya hastanın hiçbir kısıtlanma olmadan 150 veya 200 ml kadar günlük alabileceği doz kadar olmasıdır (59). Hayvan çalışmalarında yüksek doz antijenlerin antijen spesifik T hücre delesyonu veya anerjisi nedeniyle cevapsızlığa sebep olduğu gösterilmiştir, düşük dozların uygulanması regülatör T hücrelerini indükler. İnek sütü oral immünoterapisinin başarısı %37 ile %70 arasında değişir. Yapılan bir çalışmada inek sütü alerjili 30 tedavi edilen çocukta %36'sında oral immünoterapi ile tolerans geliştirerek şiddetli sistemik reaksiyonları etkili bir şekilde tedavi etmiştir. Oral immünoterapide amaç süt spesifik IgG seviyelerinden özellikle IgG4 seviyesini artırmaktır. Diğer bir girişim de oral desensitizasyon yöntemi ile birlikte omalizumab tedavisinin kullanılarak alerjik hastada şiddetli reaksiyonların görülmemesidir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada süt ile beraber IFN- γ kullanılarak B hücreleri tarafından IL-10 üretimi ile oral immünoterapinin tolerans şansı artırılmıştır.

İmmünoterapide mekanizma süt spesifik IgE seviyesini azaltmak, bazofil mediatör salınımını azaltmak, IgG4 seviyesini arttırmak ve regülatör T hücrelerini indüklemektir (28).

1.1.15.2. Sublingual İmmünoterapi

Sütün dil altına artan dozlarda haftalar aylar boyunca devam ederek uygulanmasıdır. Yapılan çalışmalar çok uzun süreler sonrasında sonuç alınmıştır. Oral immünoterapi sublingual immünoterapiye göre daha fazla miktarda verildiğinden doalyı daha etkili bir yöntemdir. Sistemik yan etkileri oral immünoterapiye göre daha azdır. Optimal dozun belirlenmesi için pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır (28).

1.1.15.3. Epikutanöz Patch

Süt alerjisi olan hastaların çok tercih edilmeyen diğer tedavi yöntemi de epikutanöz patch yöntemidir. Yağsız süt tozunun epikutanöz patchlerle uygulanarak 48 saat bekletilmesi şeklinde her hafta 3 ay boyunca uygulanan bir yöntemdir. Yan etkileri kaşıntı ve egzema çok sık görülmektedir (28).

1.1.16. İnek Sütü Alerjisinden Korunma

En az 4–6 ay sadece anne sütü ile beslenme, 4–6 aylık olana kadar başta yumurta, fındık, balık gibi katı gıdaları başlamama, inek sütü vermeme ve riskli bebeklere mama verilecekse sadece hidrolize ya da aminoasit bazlı mama verilmesi önerilir. Riskli bebeklerin anneleri fındık, fıstık, ceviz, badem gibi alerjenleri yememeli ve hatta yumurta, inek sütü, balık gibi besinleri de diyetinden çıkarmasının yararlı olabileceği söylenmelidir.

Yüksek riskli bebeklere 1 yaşına kadar süt ve ürünleri, 2 yaşına kadar yumurta, 3 yaşına kadar balık, fıstık ve fındık verilmemelidir. Atopik annelere hamilelikte ve emzirmeleri sırasında çocuklarında besin alerjisi insidansını azaltmak için hipoalerjenik diyet önerilmektedir. Hamilelere doğumdan önceki 4 hafta ve emzirdiği 3 ay boyunca Lactobcillus Rhamnosus veya plasebo verilmiş, plasebo grubunda %47 oranında, probiyotik alanlarda %15 oranında anlamlı olarak azalmış oranda alerjik egzema görülmüş. Benzer bir çalışmada da atopik dermatit şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (60, 61).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran inek sütü alerjisi tanısı olan 0-4 yaş arasındaki 40 hasta çalışma grubu olarak ve Genel Çocuk Polikliniğine rutin izlem amacı ile başvuran kronik hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı aynı yaş grubundaki 40 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı

Çalışma öncesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 11.04.2013 tarih ve 06/02 sayılı kurul kararı alındıktan sonra çalışmaya katılan tüm ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam belgesi alındı (Ek 1). Çalışmada yer alan her katılımcının anamnezinin, fizik muayenesinin, hematolojik ve immünojik parametrelerinin yazılı olduğu bir form dolduruldu (Ek 2). Bu forma; ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy, kilo, baş çevresi, vitamin D, IgE, absolü eozinofil sayısı (AES), eozinofil yüzdesi (Eoz %), inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, alfalaktalbumin, betalaktoglobulin, kazein spesifik IgE'ler, deri prick testleri, oral provakasyon testleri, patch testleri bulguları kaydedildi. Katılımcılara inek sütü alerjisi semptom başlama yaşı, klinik tanısı, ailede inek sütü alerjisi veya diğer alerjik hastalıkların olup olmadığı, beslenme öyküsü, anne sütü alıp almadığı, D vitamini kullanıp kullanmadıkları, inek sütü dışında diğer sütleri (koyun, keçi) kullanıp kullanmadığı, ısıtılmış süt ürünü ile beslenme öyküsü sorgulanarak kaydedildi. Hastalardan rutin tetkiklerine ilaveten 2 cc kadar kan alınarak tetkik zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

2.1. Deri Prick Testleri

Çalışmaya katılan hastalara inek sütü, koyun sütü, keçi sütü ile deri prick testleri yapıldı. Besinler ile deri prick testi iki şekilde uygulandı:

1- İnek sütü ile birlikte pozitif kontrol olarak histamin (10mg/ml) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik ve besinlerin ticari deri testi solüsyonları ile test yapıldı.

2- Taze besinler ile (inek sütü, koyun sütü, keçi sütü) deri prick testi (prick to prick) uygulandı.

Besinler ile deri prick testi standardı sağlamak için lanset kullanılarak ön kol volar yüze uygulandı. Deri testi reaksiyonu 15 dakika sonra endurasyon çapına göre

değerlendirildi. Endurasyonun 3 mm'nin, üzerinde olması pozitif kabul edildi. Alerjen ile yapılan deri prick testinde oluşan endurasyon çapı büyüklüğüne göre 1-4 arası pozitif olarak derecelendirildi.

- 1+ 21 mm'den küçük negatif kontrolden büyük eritem
- 2+ 3 mm'den küçük ödem
- 3+ 3 mm'den büyük ödem
- 4+ Çevresi eritemli 15 mm'den büyük ödem (62).

2.2. Atopi yama (Patch testleri)

Besinler ile oluşan geç reaksiyonları araştırmak için hastalarımıza atopi yama (patch) testi uygulandı. İçinde kurutma kâğıtları bulunan Finn-Chambers olarak bilinen disklerin içine inek, koyun ve keçi sütleri ayrı ayrı damlatıldı ve irritasyona bağlı reaksiyonları ayırt etmek için bir disk içine serum fizyolojik damlatılarak, bir disk ise boş olarak hastanın sırt bölgesine non-alerjik bir flaster ile yapıştırıldı. Atopi yama testinin değerlendirmesi 48. ve 72. saatlerde yapıldı. Atopi yama testi aşağıdaki kriterlere göre derecelendirildi:

- ? Yalnız eritem
- + Eritem infiltrasyon
- ++ Eritem az sayıda papül
- +++ Eritem çok sayıda ve yaygın papüller
- ++++ Eritem veziküller (21).

2.3. Spesifik IgE testleri

Besine spesifik IgE ölçümü CAP system FEIA (Pharmacia, Upsala, Sweden) yöntemi ile ölçüldü. Besin spesifik IgE 0,35 kU/L üzerindeyse pozitif olarak kabul edildi. Sensivitesi deri prick testine benzer. Spesifik IgE düzeyi alerjik duyarlılığı gösterir, alerjinin olması gerekmez. Birçok çalışmada spesifik IgE düzeyi ne kadar yüksek ise o besinin tüketiminde alerjik reaksiyona yol açma ihtimalinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir. Besin spesifik IgE ölçümü özellikle ağır atopik dermatit, dermografizm varlığı, antihistaminik tedavinin kesilemediği durumlar da önemlidir (21). Alınan kan örnekleri Fırat Üniversitesi İmmunoloji Laboratuvarında çalışıldı. İnek sütü alt grup proteinlerinden alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin ve kazein, inek sütü, koyun sütü, keçi spesifik IgE çalışıldı.

- Negatif <0,10 kU/L
- Düşük pozitif 0.35-0.69 kU/L
- Orta pozitif 0.70-3.49 kU/L
- Yüksek pozitif 3.50-17.4 kU/L
- Çok yüksek pozitif 17.5-49.9 kU/L
- Çok yüksek pozitif 50-100 kU/L
- Çok yüksek pozitif 100 ve üzeri kU/L olarak değerlendirildi.

2.4. Oral besin yükleme testleri

Çalışmada inek sütü alerjisi tanısı olan hastaların koyun ve keçi sütüne ve ısıtılmış süt ürünlerine olan duyarlılığın değerlendirilmesi için kesin tanı yöntemi olan oral besin yükleme testleri yapıldı. Bu hastalar seçilirken aşağıdaki bulgularda en az birine sahip olmasına dikkat edildi:

- Besin spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/L üzerinde olması (Belli bir besin alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
- Besin ile pozitif prik test varlığı (Belli bir besin alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
- Besin alımını takiben 2 saat içinde yukarıda belirtilen besin alerjisi düşündürecek bulgu tariflenmesi
- En az 2 kez besin alımını takiben subjektif bulgu tariflenmesi
- 5)Yukarıda tariflenen besin alerjisi düşündüren bulguların eliminasyon diyeti ile azalması veya kaybolması
- 6)Hastaların süt spesifik IgE düzeylerinin ve deri prick testlerinin pozitif prediktif değerinde olmamasına dikkat edildi. 0-2 yaş grubunda inek sütü spesifik IgE için pozitif prediktif değer 5 kU/L ve üzerinde olması, deri prick testinin 6 mm ve üzerinde olması, >2 yaş olan hastalarda inek sütü spesifik IgE 15 kU/L ve üzerinde olması deri prick testinin 8 mm ve üzerinde olması idi (63).

Hastaların diyetlerinden 15 gün süreyle süt ve süt ürünlerinin çıkarılması sağlandı. Anneye de eliminasyon diyeti verildi. Hastaya bu süreçte aminoasit bazlı mama önerildi. Hastaların antihistaminik kullanmamalarına dikkat edildi. Yükleme

testine başlamadan önce herhangi bir enfeksiyonu veya şikayeti olmamasına dikkat edildi. Yapılan yüklemeler arasında en az bir hafta zaman bırakıldı.

2.4.1. Besin yükleme testi protokolü

Hastalar yükleme testine başlamadan önce dikkatli bir şekilde fizik muayenesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğinde yapıldı. Aileler yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve ailelerden onam alındı. Hastaların damar yolu açıldı. Test sırasında herhangi bir reaksiyon geliştiğinde uygulanacak ilaçlar ve malzemeler (antihistaminikler, enjektöre çekili adrenalin, oksijen tüpü ve resüstasyon malzemeleri) hazırlandı. Hastaların yükleme öncesinde vital bulguları ve fizik muayeneleri açısından değerlendirilmeleri yapıldı. Yükleme sırasında her doz aralığında vital bulgular ve fizik muayene tekrar değerlendirildi.

0-1 yaş arasında hastalara inek sütü, koyun sütü, keçi sütü içeren mama ile 1 yaşından büyük çocuklara inek, koyun, keçi sütü ile yükleme yapıldı. 0,1 ml ile başlayıp 20 dakika ara ile 0,5 ml, 1 ml, 3 ml, 10 ml, 30 ml, 50 ml, 100 ml verildi. Hastaların bir öğünde alabilecekleri miktar hesaplanarak yüklemeleri yapıldı. Isıtılmış süt ürünü olarak hastalara 1.3 gram inek sütü proteini içeren fırında 180 °C’ de 30 dakikada yapılan kek kullanıldı. Isıtılmış süt ürünü ile küçük dozlarda başlayıp artan dozlarda yükleme yapıldı. Yükleme sırasında ve 2 saat sonrasında hastalar erken reaksiyonlar açısından takip edildi. Yükleme sonrasında hastalar 4 saat kadar daha gözlemlendi. Gözlemde fizik muayene ve vital bulgular değerlendirildi. Herhangi bir bulgusu olmayan hastalar 4 saat sonra taburcu edildi. Ailelerle geç reaksiyonlar açısından telefonla görüşüldü.

Besin proteini ile tetiklenen non IgE aracılıklı enterokolit sendromlarında besinin total dozu üçe bölünerek artan dozlarda 45 dakikalık doz aralıkları olacak şekilde verildi. Besin proteinlerinin neden olduğu enterokolit sendromu düşünülen hastalara yapılan provakasyonlarda pozitiflik için tanı kriterlerine bakıldı:

1. Kusma genellikle (2-4 saat sonra)
2. İshal genellikle (5-8 saat sonra)
3. Gaitada lökosit eozinofil varlığı (6-12 saat)
4. İlk 6 saatte periferik nötrofil sayısında (>3500 hücre/mm³ artış)
5. Mide sıvısında >10 hücre/hpf lökosit saptanması

Tanı kriterlerinden beş kriterden 3 tanesi pozitif ise hastanın provakasyon testi pozitif kabul edildi (51).

2.4.2. Besin Yükleme Testi Sonunda Gözlenen Bulguların Değerlendirilmesi

Besin yükleme testi esnasında veya test bitiminden 2 saat sonrasına kadar gözlenen reaksiyonlar erken, test bitiminden sonra 72 saat içinde gözlenen reaksiyonlar geç reaksiyon olarak kabul edildi.

Hastalarda görülen erken reaksiyonlar; ciltte kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjioödem, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda kaşıntı, hapşırma, ses kısıklığı, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, dil, dudakta şişlik, bulantı, kusma ishal, karın ağrısı, reflü, taşikardi, hipotansiyon, baş dönmesi, bayılma, gözde kaşıntı, kızarıklık, yaşarma, şişlik idi. Erken reaksiyonlar görülen hastalar test bitiminden sonra 4 saatlik gözlem süreci sonunda evlerine gönderildi. Ailelerle 72-96 saat sonrasında telefonla görüşüldü. Geç reaksiyonların olup olmadığı sorgulandı.

Erken reaksiyonlardan anaflaksi görülen hastalarda yükleme sırasında anaflaksi için kullanılan tanı kriterleri:

- 1) Akut olarak (dakikalar ve saatler içinde) deri mukozal sistemi içine alan (generalize ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, dudaklarda, dilde, uvulada şişlik ve aşağıdakilerden en az birinin olması
 - Respiratuar sistemle ilgili (dispne, wheezing, bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)
 - Azalmış kan basıncı ve bununla ilişkili semptomlar end organ disfonksiyonları (hipotoni, senkop, inkontinans)
- 2) Alerjen maruziyetinden dakikalar ve saatler sonrasında aşağıdaki bulguların iki veya daha fazlasının olması
 - Mukozal sistemle ilgili (generalize kaşıntı, kızarıklık, dudak, dil, uvulada şişlik)
 - Düşük kan basıncı ve ilişkili semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans)
 - Persistan gastrointestinal semptomlar (abdominal kramplar, kusma)
- 3) Alerjen maruziyetinden sonra kan basıncının düşmesi

- İnfant ve çocuklarda yaşa göre düşük kan basıncı veya sistolik kan basıncının %30'dan fazla düşmesiydi.

Alerjen maruziyeti ile üç maddeden birinin tam karşılanması anaflaksi tanısını koydurdu. Anaflaksi gelişen hastalara 0,01 mg/kg intramuskuler adrenalin uygulandı. Hastalar monitorize edilerek takip edildi. Ayrıca intravenöz sıvı ve nebülize beta agonist verildi (40).

Geç reaksiyonlar; ciltte kızarıklık, kaşıntı, morbiliform döküntü, egzematöz döküntü, öksürük, hırıltı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, gözde kaşıntı, kızarıklık, yaşarma olarak sorgulandı.

Bulgulardan herhangi birisi olan hastalarda test pozitif kabul edilerek hastalara inek, koyun, keçi sütünün veya ısıtılmış süt ürününün diyetten eliminasyonu önerildi.

Besin yükleme testi negatif olan hastalar inek sütü yerine koyun ve keçi sütlerini kullanabildi. Yine bazı hastalarda da ısıtılmış süt ürününe reaksiyon gelişmediğinden dolayı hastaların diyetlerine ısıtılmış süt ürünü eklendi (51).

2.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 21 programı kullanılarak yapıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Normal değişkenlik gösteren değişkenler parametrik testler ile (tek yönlü varyans analizi, bağımsız t testi), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise parametrik olmayan testler ile (Kruskall –wallis testi, Mann–Whitney, Wilcoxon sıra ortalaması testi) değerlendirildi. Kategorik nitel değişkenler için ki kare testi uygulandı. Testlerin tümünde P <0,05 anlamlı olarak değerlendirildi. Ayrıca düzey ölçümü yapılan nicel verilerin tanısal güçlerini belirlemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile kesim noktaları (cuttoff), duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif ve negatif tahmin değerleri (prediktif index) ve ROC eğrilerinin altında kalan alan hesaplandı.

3. BULGULAR

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran 0-4 yaş arasındaki inek sütü alerjisi tanısı olan 40 çocuk hasta çalışma grubu olarak ve Genel Çocuk Polikliniğine rutin izlem amacı ile başvuran kronik hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı aynı yaş grubundaki 40 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

	Ölçümler
Cinsiyet	
Erkek	24 (%60)
Kız	16 (%40)
Semptomların başlama yaşı (ay)	4,68±1,65 (3-9)
Tanı yaşı (ay)	7,15±2,51 (1-13)
Ailede alerji öyküsü varlığı	
Var	13 (%32,5)
Yok	27 (%67,5)
İlk altı ay sadece anne sütü	
Var	34 (%85)
Yok	6 (%15)
Ek gıdalara başlama yaşı (ay)	5,85±0,36 (5-6)
Gebelikte sigara kullanımı	
Var	0 (%0)
Yok	40 (%100)
Yaşadığı yer	
Kent	34 (%85)
Kırsal	6 (%15)

Çalışmaya alınan inek sütü alerjisi olan hasta grubunun 24'ü erkek, 16'sı kız olup yaş ortalaması 7,15±2,51 ay, kontrol grubunun ise 19'u kız, 21'i erkek olup yaş ortalaması 7,55±3,56 ay olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Hastaların semptom başlama yaşı 4,68±1,65 ay olup tanı yaşları 7,15±2,51 ay idi. Hastaların 34 tanesi kent merkezinde yaşarken 6 tanesi kırsal alanda yaşadığını belirtmiş olup, ilk 6 ay sadece anne sütü alımı 34 (%85) hastada mevcut olup 6 (%15) hastada ek gıdalar da ilk 6 ayda verilmişti. Ailede alerjik hastalık öyküsü 16 (%40) hastada mevcuttu.

Tablo 8. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p değeri
Yaş (ay±SS)	7,15±2,51	7,55±3,56	0,786
Cinsiyet (K/E)	16/24	19/21	0,372
Vücut ağırlığı(kg±SD)	7,79±1,66	8,21±1,93	0,293
Boy (cm±SS)	68,79±4,06	69,04±5,59	0,823

Hasta grubu ve kontrol grubun demografik verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunun vücut ağırlığı ortalaması 7,79±1,66 kg iken kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması 8,21±1,93 kg olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hasta grubunun boy ortalaması 68,79±4,06 cm iken kontrol grubunun 69,04±5,59 cm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

	VitD (±SS) (ng/ml)	p değeri
Hasta (n=40)	28,32±13,30	0,359
Kontrol (n=40)	26,09±7,46	

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin sınıflandırılmaya göre karşılaştırılması

	VitD yeterli (>30 ng/ml)	VitD yetersiz (21-29 ng/ml)	VitD eksikliği (<20 ng/ml)	Ağır VitD eksikliği (<10 ng/ml)	p
Hasta (n=40)	18	9	10	3	0,055
Kontrol (n=40)	13	19	8	0	

İnek sütü alerjisi olan hastalar ve herhangi bir alerjisi olmayan 40 hastadan oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubu vitamin D ortalaması 28,32±13,30 ng/ml iken kontrol grubu vit d ortalaması 26,09±7,46 ng/ml idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05). Hastaların vitamin D düzeyleri yeterli, yetersiz, eksiklik, ağır vitamin D eksikliği şeklinde sınıflandırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 11. Tanı anında ölçülen total IgE, spesifik IgE, deri testi ve vitamin D sonuçları

	Sonuçlar (Ortalama±SS)
İnek sütü deri testi (mm)	4,65±3,47 (0-16)
İnek sütü prick to prick testi (mm)	6,92±5,17 (0-24)
Koyun sütü prick testi (mm)	6,44±4,61 (0-18)
Keçi sütü prick testi (mm)	6,81±5,49 (0-27,5)
Total IgE (kU/L)	146,01±268,94 (3-1550)
İnek sütü Spesifik IgE (kU/L)	15,92±23,47 (0-100)
Koyun sütü spesifik IgE (kU/L)	8,78±16,79 (0-100)
Keçi sütü spesifik IgE (kU/L)	9,36±16,73 (0-100)
Alfalaktalbumin spesifik IgE (kU/L)	5,37±10,33 (0-50)
Betalaktoglobulin spesifik IgE (kU/L)	8,80±19,87 (0-100)
Kazein spesifik IgE(kU/L)	8,12±16,82 (0-100)
Vitamin D (ng/ml)	28,32±13,30 (2-61)

Hastaların tanı anında bakılan deri testlerinde inek sütü ticari solüsyonla yapılan deri testi ortalaması 4,65±3,47 mm, prick to prick yöntemi taze inek sütü ile bakılan deri testinde ortalama 6,92±5,17 mm, koyun sütü prick to prick testi ortalaması 6,44±4,61 mm keçi sütü prick to prick ortalaması 6,81±5,49 mm idi. Total IgE değeri ortalama 146,01±268,94 kU/L idi. Serum spesifik IgE'lere bakıldığında ortalama inek sütü spesifik IgE değeri 15,92±23,47 kU/L, koyun spesifik IgE değeri 8,78±16,79 kU/L, keçi sütü spesifik IgE değeri 9,36±16,73 kU/L, inek sütü alt grup proteinlerinden alfalaktalbumin spesifik IgE değeri 5,37±10,33 kU/L, betalaktoglobulin spesifik IgE değeri 8,80±19,87 kU/L, kazein spesifik IgE değeri 8,12±16,82 kU/L idi.

Tablo 12. Hastalardaki klinik bulgular

Klinik Bulgular	Sayı (n=40) (%)
Solunum sistemi bulguları	
Astım	8 (%20)
Rinit	15 (%37)
Dermatolojik bulgular	
Atopik dermatit ve/veya ürtiker	28 (%70)
GIS bulguları	1(%2)

İnek sütü alerjisi olan hastaların klinik bulgularına bakıldığında astım 8 (%20) hastada, alerjik rinit 15 (%37) hastada atopik dermatit 28 (%70) hastada, GIS bulguları 1 hastada (%2) hastada görülmüştür.

Tablo 13. İnek sütü alerjisi olan hastaların ailelerinde alerjik hastalıkların prevalansı

Ailede alerjik hastalık	Sayı (n=40) (%)
Rinit	4 (%10)
Astım	6 (%15)
Egzema	2 (%5)
Ürtiker	2 (%5)
İlaç alerjisi	1 (%2,5)
Besin alerjisi	1 (%2,5)

Kırk hastadan oluşan grubumuzda 4 hastanın ailesinde (%10) rinit, 6 hastanın (%15) ailesinde astım, 2 hastanın (%5) ailesinde egzema, 2 hastanın ailesinde ürtiker (%5), 1 hastanın (%2,5) ailesinde ilaç alerjisi, 1 hastanın ailesinde (%2,5) besin alerjisi mevcuttu.

Tablo 14. İnek sütü alerjisine eşlik eden alerjik hastalıklar

Eşlik eden hastalık	Sayı (n=40) (%)
Astım	8 (%20)
Alerjik rinit	15 (%37)
Atopik dermatit	28 (%70)

Hastalarda inek sütü alerjisine eşlik eden alerjik hastalıklar 28 hastada atopik dermatit (%70), 15 hastada alerjik rinit (%37), 8 hastada astım olup (%20) oranda görülmüştür. Ayrıca inek sütü alerjisi olan hastalarda ek besin alerjisi görülen hasta sayısı 24 (%60) idi. En sık görülen ek besin alerjisi yumurta, fıstık, susam, ceviz ve buğday unu idi.

Tablo 15. İnek sütü alerjili hastalarda koyun ve keçi sütleri alerjilerinin, fırınlanmış süt ürünü alerjilerinin eşlik etme oranı

Eşlik eden alerji	Sayı (n=40) (%)
Koyun sütü	
Yok	0 (%0)
Var	40 (%100)
Keçi sütü	
Yok	4 (%10)
Var	36 (%90)
Fırınlanmış süt ürünü	
Yok	25 (%62,5)
Var	15 (%37,5)

İnek sütü alerjisi olan hastaların hepsinde koyun sütüne de alerji saptandı. Keçi sütü alerjisi 36 (%90) hastada saptandı ancak 4 (%10) hastada yoktu. Fırınlanmış süt ürünü 25 (%67,5) hasta tarafından tolere edilebilirken, 15 (%37,5) hastada fırınlanmış süt ürünü de tolere edilemedi.

Tablo 16. Hastalarda inek sütü yüklemeye görülen bulgular

Hastalarda inek sütü yüklemeye görülen bulgular	Sayı (n=19) (%)
Deri	18 (%94,6)
GIS	1 (%5,2)
Solunum	4 (%21)
Anaflaksi	4 (%21)

Kırk inek sütü alerjisi tanımlı hasta grubunda pozitif prediktif değerin üzerinde olanlar inek sütü alerjisi olarak kabul edildiğinden prediktif değerin altında olan 19 hastaya yapılan inek sütü yüklemesinde 18 (%94,6) hastada deri bulgusu, 1 hastada GIS bulgusu, 4 (%21) hastada solunum, 4 (%21) hastada anaflaksi gelişti.

Tablo 17. Hastalarda koyun sütü yüklemeye görülen bulgular

Hastalarda koyun sütü yüklemeye görülen bulguları	Sayı (n=14) (%)
Deri	12(%85)
GIS	1(%7)
Solunum	1(%7)
Anaflaksi	1(%7)

Kırk inek sütü alerjisi tanımlı hasta grubunda pozitif prediktif değerin altında olan 14 hastaya koyun sütü ile yükleme yapıldı. Oniki hastada (%85) deri bulgusu, 1 hastada (%7) solunum bulgusu, 1 hastada (%7) anaflaksi gelişti.

Tablo 18. Hastalarda keçi sütü yüklemeye görülen bulgular

Hastalarda keçi sütü yüklemeye görülen bulgular	Sayı (n=15) (%)
Deri	11(%73)
GIS	1(%6,5)
Solunum	1(%6,5)
Anaflaksi	1(%6,5)

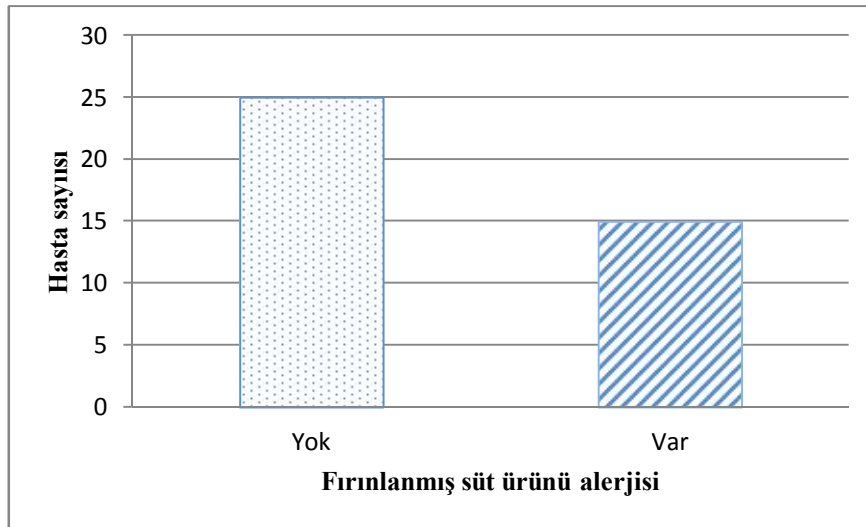
Kırk inek sütü alerjisi tanıli hasta grubunda pozitif prediktif değerin altında olan 15 hastaya yapılan keçi sütü yüklemeye 11 hastada (%73) deri reaksiyonu, 1 hastada (%6,5) GIS reaksiyonu, 1 hastada solunum, 1 hastada anaflaksi gelişti.

Tablo 19. Fırınlanmış süt ürünü yüklemeye hastalarda görülen klinik bulgular

Fırınlanmış süt ürünü yüklemeye hastalarda görülen bulgular	Sayı(n=40) (%)
Deri	14 (%35)
GIS	3 (%7,5)
Solunum	2 (%5)
Anaflaksi	3 (%7,5)

Kırk inek sütü alerjisi tanıli hasta grubunda 25 hastada (%62,5) FSÜ'ye alerji saptanmazken, 15 hastada (%37,5) FSÜ'ye alerji saptandı. Fırınlanmış süt ürünü ile yüklemeye ile ortaya çıkan klinik bulgular 14 hastada (%35) deri, 3 hastada (%7,5) GIS, 2 hastada (%5), 3 hastada (%7,5) anaflaksi şeklindeydi.

Hastalarda inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, fırınlanmış süt ürünü yüklemelerde en sık olarak deri bulguları görülmüştür.



şekil 2. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi görüleme oranı

Tablo 20. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik bulgular	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olmayan grup (n=25)	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan grup (n=15)	p
Cinsiyet			0,527
Erkek	16	8	
Kız	9	7	
Yaşadığı yer			0,067
Kır	6	0	
Kent	19	15	
İlk altı ay sadece anne sütü alımı			
Yok	5	1	0,381
Var	20	14	
Ailede alerjik hastalık			
Yok	16	11	0,730
Var	9	4	
Tanı yaşı ortalama±SS (ay)	7,40±2,41	6,73±2,71	0,346

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerine bakıldığında FSÜ alerjisi olan grupla olmayan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). FSÜ alerjisi olan grupla olmayan grup arasında kent ve kırsal alanda oturanlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İlk altı ay sadece anne sütü alımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ailede alerjik hastalık öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$).

Tablo 21. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastaların inek sütü ile yapılan patch testi pozitifliği açısından karşılaştırılması

	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olmayan grup (n=25)	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan grup (n=15)	p
Atopi patch testi			0,870
Negatif	14	8	
Pozitif	11	7	

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastalarda patch testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında deri testi, spesifik IgE, total IgE, vitamin D sonuçlarının karşılaştırılması

	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan grup (n=15)	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olmayan grup (n=25)	p
İnek sütü deri testi (mm)	4,4±2,1	4,8 ± 4,1	0,489
İnek sütü prick to prick (mm)	7,93±4,92	6,32±5,33	0,347
İnek sütü spesifik IgE (kU/L)	23,06±30,3	15,17±23,16	0,164
Alfa-laktalbumin spesifik IgE (kU/L)	7,41±13,22	4,14±8,20	0,934
Beta-laktoglobulin spesifik IgE (kU/L)	14,08±29,17	5,64±10,85	0,361
Kazein spesifik IgE (kU/L)	15,41±24,88	3,74±6,75	0,007
Total IgE (kU/L)	15±7,40	25±4,14	0,267
Eozinofil (mm ³)	7,50±371,77	8,49± 915,46	0,422
Vit D (ng/ml±SS)	26,83±13,90	29,22±13,14	0,847

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların ticari süt solüsyonu ile deri testi yapıldığında FSÜ alerjisi olan grupta deri testi 4,4±2,1 mm iken FSÜ alerjisi olmayan grupta deri testi 4,8±4,1 mm idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). FSÜ alerjisi olan grupta taze süt ile olan deri prick testi 7,93±4,92 mm iken FSÜ alerjisi olmayan grupta 6,32±5,33 mm idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

İnek sütü spesifik IgE FS alerjisi olmayan grupta $15,17\pm 23,16$ kU/L iken FS alerjisi olan grupta $23,06\pm 30,30$ kU/L, alfa-laktalbumin spesifik IgE FS alerjisi olmayan grupta $4,14\pm 8,20$ kU/L iken FS alerjisi olan grupta $7,41\pm 13,22$ kU/L, beta-laktoglobulin spesifik IgE FS alerjisi olmayan grupta $5,64\pm 10,85$ kU/L iken FS alerjisi olan grupta $14,08\pm 29,17$ kU/L, kazein spesifik IgE FS alerjisi olmayan grupta $3,74\pm 6,75$ kU/L, FS alerjisi olan grupta $15,41\pm 24,88$ kU/L idi. FS alerjisi olan ve olmayan gruplar için inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein spesifik IgE'ler karşılaştırıldığında sadece kazein spesifik IgE FS alerjisi olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,05$).

Eozinofil sayısı FS alerjisi olmayan grupta $8,49\pm 915,46/\text{mm}^3$ FS alerjisi olan grupta $7,50\pm 371,77/\text{mm}^3$ FS alerjisi olmayan grupta total IgE $25\pm 4,14$ kU/L FS alerjisi olan grupta $15\pm 7,40$ kU/L idi. FS alerjisi olan ve olmayan grup eozinofil ve total IgE değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar tanı anında rinit, astım, atopik dermatit, GIS bulguları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tanı anında ürtiker tüm hastalarda olduğundan her iki grup arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar ailede rinit, astım, atopik dermatit, besin alerjisi, ürtiker, anjioödem, ilaç alerjisi öykülerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 23. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların tanı anındaki semptomlar, ailedeki alerjik hastalıklar açısından karşılaştırılması

		Fırınlanmışalerjiyok (n=25)	Fırınlanmışalerjivar (n=15)	p
Tanı anında rinit	Yok	16(%64)	9(%36)	0,800
	Var	9(%60)	6(%40)	
Tanı anında astım	Yok	8(%66,6)	4(%33,4)	1,000
	Var	17(%60,7)	11(%39,3)	
Ailede rinit	Yok	23(%63,8)	13(%36,1)	0,622
	Var	2(%50)	2(%50)	
Ailede astım	Yok	20(%58,8)	14(%41,1)	0,381
	Var	5(%83,3)	1(%16,7)	
Ailede atopik dermatit	Yok	22(%59,4)	15(%40,6)	0,279
	Var	3(%100)	0(%0)	
Ailede atopik dermatit	Yok	24(%75)	13(%25)	0,545
	Var	1(%33)	2(%67)	
Ailede ürtiker anjioödem	Yok	23(%60,5)	15(%39,5)	0,519
	Var	2(%100)	0(%0)	
Ailede ilaç alerjisi	Yok	24(%61,5)	15(%38,5)	1,000
	Var	1(%100)	0(%0)	

Tablo 24. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların inek sütü yüklemeye görülen reaksiyon tipi, zamanı açısından karşılaştırılması

		Fırınlanmış alerji yok (n=25)	Fırınlanmış alerji var (n=15)	p
İnek sütü yüklemeye reaksiyon ilk doz	Yok	7 (%63,6)	4 (%36,3)	1,000
	Var	18 (%62,06)	11 (%37,93)	
İnek sütü yüklemeye reaksiyon ikinci doz	Yok	20 (%64,5)	11 (%35,5)	0,705
	Var	5 (%55,5)	4 (%44,4)	
İnek sütü yüklemeye reaksiyon üçüncü doz	Yok	24 (%61,5)	15 (%38,5)	1,000
	Var	1 (%100)	0 (%0)	
İnek sütü yüklemeye geç reaksiyon	Yok	24 (%61,5)	15 (%38,5)	1,000
	Var	1 (%100)	0 (%0)	
İnek sütü yüklemeye Anafilaksi bulgusu	Yok	24 (%66,6)	12 (%33,3)	0,139
	Var	1 (%25)	3 (%75)	
İnek sütü yüklemeye Solunum bulgusu	Yok	24 (%66,6)	12 (%33,3)	0,139
	Var	1 (%25)	3 (%75)	
İnek sütü yüklemeye Deri bulgusu	Yok	13 (%61,91)	8 (%38,09)	1,000
	Var	12 (%63,1)	7 (%36,8)	
İnek sütü yüklemeye GIS bulgusu	Yok	25 (%64,1)	14 (%35,8)	0,375
	Var	0 (%0)	1 (%100)	

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastaların inek sütü yükleme yapılırken ilk, ikinci, üçüncü dozlarda ve geç dönemde reaksiyon görülmesi açısından karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan hastalar inek sütü yüklemeye deri, solunum, anaflaksi, GIS bulguları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların VitD düzeyleri karşılaştırıldığında FSÜ alerjisi olmayan grupta VitD düzeyi $29,22\pm 13,14$ ng/ml iken FSÜ alerjisi olan grupta $26,83\pm 13,90$ ng/ml idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 25. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların vitamin D düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan grup (n=15)	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olmayan grup (n=25)	Kontrol grubu (n=40)
VitD (ng/ml \pm SS)	26,83 \pm 13,90 ^a	29,22 \pm 13,14 ^a	26,09 \pm 7,46

a : kontrol grubuna göre belirgin farklılık yoktur. ($p>0,05$)

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar ile kontrol grubunun vitamin D ortalaması karşılaştırıldı. FSÜ alerjisi olan grupta vitamin D $26,83\pm 13,90$ ng/ml, FSÜ alerjisi olmayan grupta $29,22\pm 13,14$ ng/ml, kontrol grubunda $26,09\pm 7,46$ ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 26. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupta D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırma

	Ağır VitD eksiklik (<10 ng/mL)	VitD eksiklik (≤ 20 ng/mL)	VitD yetmezlik (21-29 ng/mL)	VitD yeterli (≥ 30 ng/mL)
Fırınlanmış alerji grubu ^a	0	5	3	7
Fırınlanmış alerji olmayan grup ^a	3	8	6	8
Kontrol	0	8	19	13

a: kontrol grubuna göre belirgin farklılık yoktur. ($p>0,05$)

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında vitamin D düzeylerinin yeterliliği açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 27. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupların deri testi skorlamasına göre karşılaştırılması

	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan (n=15)	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olmayan (n=25)	p
İnek sütü deri testi skor			0,392
0	2	1	
1	0	0	
2	5	1	
3	16	13	
4	2	0	
İnek sütü prick testi skor			0,688
0	4	1	
1	0	0	
2	0	0	
3	18	12	
4	3	2	

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplarda deri testleri derecelendirilerek karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında inek sütü, alfalaktalbumin, betalaktoglobulin, kazein spesifik IgE derecelendirilmesi yöntemiyle kıyaslandığında kazein spesifik IgE FSÜ alerjisi olmayan grupta kazein spesifik IgE derecelerinden 4 (3,5-17,49 kU/L) ve 5 (17,50-100 kU/L) derecelerinin FSÜ alerjisi olan gruba göre daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer spesifik IgE değerlerinin derecelendirilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 28).

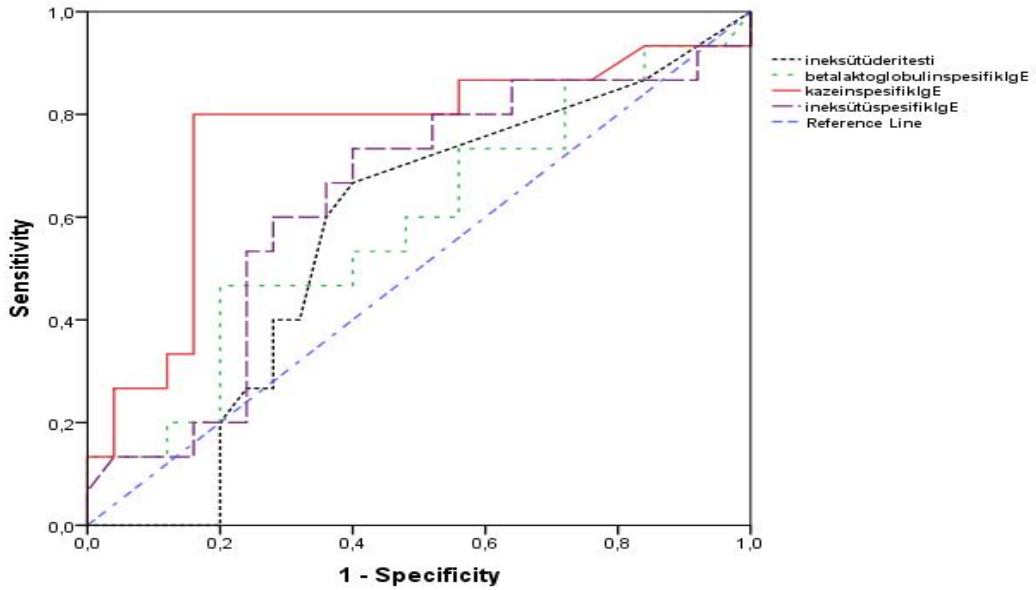
Tablo 28. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan ve olmayan grupta spesifik IgE derecelendirmesine göre karşılaştırma

	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan (n=15)	Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olmayan (n=25)	P
İnek sütü spesifik IgE derece			0,264
Negatif	0	1	
Çok düşük pozitif	2	0	
Düşük pozitif	1	0	
Orta pozitif	6	1	
Yüksek pozitif	11	7	
Çok yüksek pozitif	5	6	
Alfalaktalbumin spesifik IgE derece			0,200
Negatif	4	3	
Çok düşük pozitif	2	3	
Orta pozitif	12	2	
Yüksek pozitif	6	4	
Çok yüksek pozitif	1	2	
Betalaktoglobulin spesifik IgE derece			0,332
Negatif	4	2	
Çok düşük pozitif	3	0	
Düşük pozitif	0	2	
Orta pozitif	9	4	
Yüksek pozitif	6	5	
Çok yüksek pozitif	3	2	
Kazein spesifik IgE derece			0,016
Negatif	4	1	
Çok düşük pozitif	3	1	
Düşük pozitif	4	0	
Orta pozitif	10	2	
Yüksek pozitif	3	7	
Çok yüksek pozitif	1	4	

Bu çalışmada nicel verilerin tanısal güçlerini belirlemek için ROC analizi ile area (eğri altında kalan alan), p değeri, parametrelerin minimum ve maksimum düzeyleri, kesim noktaları (cutt off), duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif tahmin değeri (Pozitif prediktif index (PPI)) ve negatif tahmin değerleri (Negatif prediktif index (NPI)) değerleri belirlenmiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi için inek sütü deri testi, prick to prick testi, inek sütü spesifik IgE, kazein, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin için cut off negatif, pozitif prediktif değer ve sensitivite, spesifite değerleri

Parametre	Area	P	Min	Max	Cut off	Sensitivite %	Spesifite %	PPI %	NPI %
İnek sütü deri testi	0,568	0,476	0	17	3,25	66,6	60	75	50
İnek sütü prick testi	0,623	0,199	0	25	6	60	60	71,4	47,3
Koyun sütü prick testi	0,501	0,981	0	18,5	6,25	53,3	48	63,1	38,09
Keçi sütü prick testi	0,471	0,759	0	28,5	7	53,3	56	66,6	42,1
İnek sütü spesifik IgE	0,667	0,081	0,08	100	4,58	80	52	81,25	50
Alfa-laktalbumin spesifik IgE	0,509	0,922	0,02	51,2	0,86	53,3	24	46,1	29,6
Beta-laktoglobulin spesifik IgE	0,588	0,357	0,03	100	1,93	60	44	64,7	39,13
Kazein spesifik IgE	0,755	0,008	0,04	100	4,08	80	84	87,5	75
Koyun sütü spesifik IgE	0,671	0,074	2,74	0,01	100	86,6	64	88,8	59,09
Keçi sütü spesifik IgE	0,684	0,054	5,24	0,02	100	60	68	73,9	52,9
Total IgE	0,608	0,258	1,74	1550	52,1	60	56	73,6	47,6
Eozinofil	0,579	0,410	9	3930	550	73	44	73	44
D vit	0,480	0,834	4	61,6	25,4	60	48	66	40



Şekil 3. Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hasta grubunda inek sütü, kazein, beta-laktoglobulin spesifik IgE, inek sütü deri testi sonuçlarının ROC eğrisi ile analizi

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda inek sütü deri testi için area 0,568, p değeri 0,476, minimum değer 0, maksimum değer 17 mm, cutoff değer 3,25 mm, sensitivite %66,6, spesifite %60, pozitif prediktif indeks %75, negatif prediktif indeks %50 olarak saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda inek sütü prick to prick testi için area 0,623 p değeri 0,199, minimum değer 0, maksimum değer 25 mm, cutoff değer

6 mm, sensitivite %60, spesifite %60, pozitif prediktif indeks %71,4 negatif prediktif indeks %47,3 saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda inek sütü spesifik IgE için area 0,667, p değeri 0,081, minimum değer 0,08, maksimum değer 100 kU/L, cutoff değer 4,58 kU/L, sensitivite %80, spesifite %52, pozitif prediktif indeks %81,25 negatif prediktif indeks %50 saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda alfa-laktalbumin spesifik IgE için area 0,509, p değeri 0,922, minimum değer 0,02, maksimum değer 51,2 kU/L, cutoff değer 0,86 kU/L, sensitivite %53,3, spesifite %24 pozitif prediktif indeks %46,1 negatif prediktif indeks %29,6 saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda betalaktoglobulin spesifik IgE için area 0,588, p değeri 0,357, minimum değer 0,03, maksimum değer 100 KU/L, cutoff değer 1,93 kU/L, sensitivite %60, spesifite %44, pozitif prediktif indeks %64,7, negatif prediktif indeks %39,13 saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda kazein spesifik IgE için area 0,755, p değeri 0,008, minimum değer 0,04, maksimum değer 100 KU/L, cutoff değer 4,08 kU/L, sensitivite %80, spesifite %84, pozitif prediktif indeks %87,5 negatif prediktif indeks %75 saptandı.

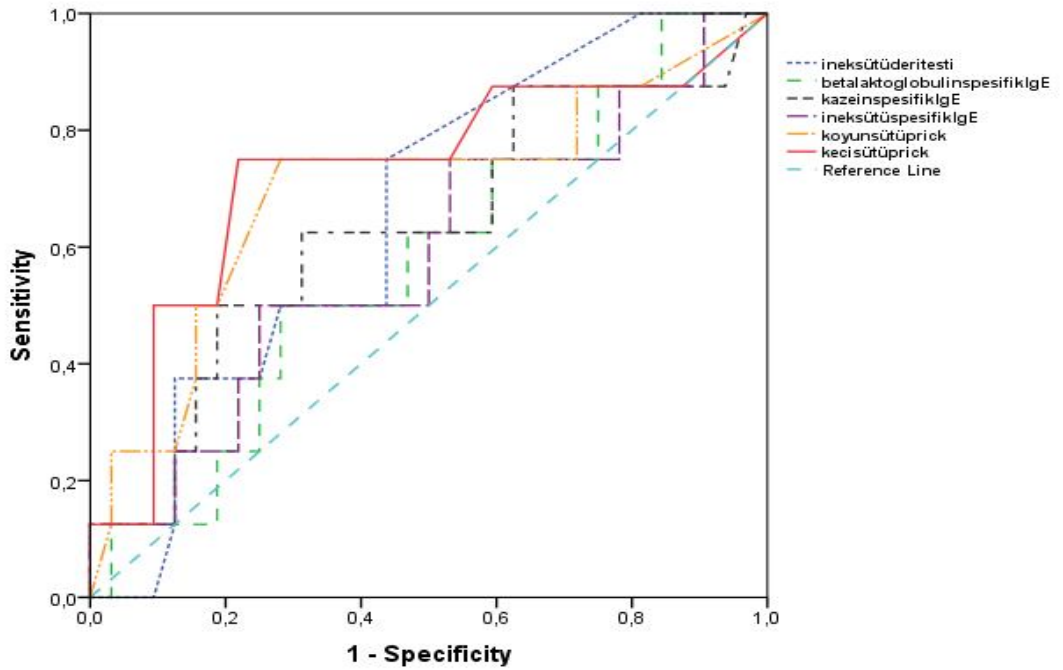
Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda total IgE için area 0,608, p değeri 0,258, minimum değer 1,74, maksimum değer 1550 kU/L, cutoff değer 52,1 kU/L, sensitivite %60, spesifite %56, pozitif prediktif indeks %73,6 negatif prediktif indeks %47,6 saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda eozinofil için area 0,579, p değeri 0,410, minimum değer 9/mm³, maksimum değer 3930/mm³, cutoff değer 550/mm³, sensitivite %73, spesifite %44, pozitif prediktif indeks %73, negatif prediktif indeks %44 saptandı.

Fırınlanmış süt ürünü alerjisi olan hastalarda Vit D için area 0,480, p değeri 0,834, minimum değer 4 ng/ml, maksimum değer 61,6 ng/ml, cutoff değer 25,4 ng/ml, sensitivite %60, spesifite %48, pozitif prediktif indeks %66, negatif prediktif indeks %40 saptandı.

Tablo 30. İnek sütü ile anaflaksi hikayesi olan hastaların inek sütü deri testi, inek sütü prick to prick testi, inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein spesifik IgE düzeyleri için area, p değeri, cut off negatif, pozitif prediktif değer ve sensitivite, spesifite değerleri

Parametre	Area	P	Min	Max	Cut off	Sensitivite %	Spesifite %	PPI %	NPI %
İnek sütü deri testi	0,656	0,176	0	17	5	50	71	85	30
İnek sütü prick to prick	0,672	0,137	0	25	6	50	53,3	80	21
İnek sütü spesifik IgE	0,613	0,327	0,08	100	5,09	62,5	50	84	62
Alfa-laktalbumin spesifik IgE	0,645	0,211	0,02	51,2	2,21	50	62,5	83,3	25
Beta-laktoglobulin spesifik IgE	0,574	0,521	0,03	100	4,22	37,5	71,8	82,1	25
Kazein spesifik IgE	0,631	0,743	0,04	100	5,27	50	68,7	84,6	28,5
Koyun sütü prick to prick	0,695	0,091	0	18,5	7	75	53,1	89,4	28,5
Keçisütü prick to prick	0,727	0,050	0	28,5	7,75	75	78,1	92,5	46,1
Koyun sütü spesifik IgE	0,586	0,612	0,02	100	2,90	75	88,2	46,8	26
Keçi sütü spesifik IgE	0,584	0,467	0,03	100	2,60	62,5	46,8	83,3	22,7
Eozinofil	0,395	0,361	9	3930	565	50	37	75	16
Total IgE	0,504	0,973	1,74	1550	50,6	75	40	86	24
Vit D	0,566	0,565	4	61,6	29,35	62	59	86	27



Şekil 4. İnek sütü ile anaflaksi hikayesi olan hastaların inek sütü deri testi, koyun sütü prick, keçi sütü prick testi, inek sütü, kazein, beta-laktoglobulin spesifik IgE değerlerinin ROC eğrisi ile analizi

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda inek sütü deri testi için area 0,656, p değeri 0,176, minimum değer 0, maksimum değer 17 mm, cutoff değer 5 mm, sensitivite %50, spesifite %71, pozitif prediktif indeks %85, negatif prediktif indeks %30 idi

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda inek sütü prick to prick testi için area 0,672 p değeri 0,137, minimum değer 0, maksimum değer 25 mm, cutoff değer 6 mm, sensitivite %50, spesifite %53,3, pozitif prediktif indeks %80, negatif prediktif indeks %21 idi

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda inek sütü spesifik IgE için area 0,613, p değeri 0,327, minimum değer 0,08, maksimum değer 100 kU/L, cutoff değer 5,09 kU/L, sensitivite %62,5, spesifite %50, pozitif prediktif indeks %84, negatif prediktif indeks %62 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda alfalaktalbumin spesifik IgE için area 0,645, p değeri 0,211, minimum değer 0,02, maksimum değer 51,2 kU/L, cutoff değer 2,21 kU/L, sensitivite %50, spesifite %63, pozitif prediktif indeks %83,3 negatif prediktif indeks %25 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda betalaktoglobulin spesifik IgE için area 0,574, p değeri 0,521, minimum değer 0,03, maksimum değer 100 kU/L, cutoff değer 4,22 kU/L, sensitivite %37,5, spesifite %71,8, pozitif prediktif indeks %82,1, negatif prediktif indeks %25 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda kazein spesifik IgE için area 0,631, p değeri 0,743, minimum değer 0,04, maksimum değer 100 kU/L, cutoff değer 5,27 kU/L, sensitivite %50, spesifite %68,7, pozitif prediktif indeks %84,6, negatif prediktif indeks %28,5 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda koyun sütü prick to prick testi için area 0,695, p değeri 0,091, minimum değer 0, maksimum değer 18,5 mm, cutoff değer 7 mm, sensitivite %75, spesifite %53,1, pozitif prediktif indeks %89,4 negatif prediktif indeks %28,5 idi

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda keçi sütü prick to prick testi için area 0,727, p değeri 0,05, minimum değer 0, maksimum değer 28,5 mm, cutoff değer 7,75 mm, sensitivite %75, spesifite %78,1, pozitif prediktif indeks %92,5, negatif prediktif indeks %46,1 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda koyun sütü spesifik IgE için area 0,586, p değeri 0,612, minimum değer 0,02, maksimum değer 100 kU/L, cutoff değer 2,90 kU/L, sensitivite %75, spesifite %88,2, pozitif prediktif indeks %46,8, negatif prediktif indeks % 26 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda keçi sütü spesifik IgE için area 0,416, p değeri 0,467, minimum değer 0,03, maksimum değer 100 kU/L, cutoff değer 3,25 kU/L, sensitivite % spesifite % pozitif prediktif indeks % negatif prediktif indeks % idi

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda eozinofil için area 0,395, p değeri 0,361, minimum değer 9/mm³, maksimum değer 3930/mm³, cutoff değer 565/mm³, sensitivite %50, spesifite %37, pozitif prediktif indeks %75, negatif prediktif indeks %16 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda total IgE için area 0,504, p değeri 0,973, minimum değer 1,74, maksimum değer 1550 kU/L, cutoff değer 50,6 kU/L, sensitivite %75, spesifite %40, pozitif prediktif indeks %86, negatif prediktif indeks %24 idi.

Anaflaksi hikayesi olan hastalarda vitamin D için area 0,566, p değeri 0,565, minimum değer 4 ng/ml, maksimum değer 61,6 ng/ml, cutoff değer 29,35 ng/ml, sensitivite %62, spesifite %59, pozitif prediktif indeks %86, negatif prediktif indeks %27 idi.

4. TARTIŞMA

Besin alerjisi diyetteki antijenlere karşı olan immunolojik yanıttır. Besin alerjisine en sık sebep olan besinler inek sütü, yumurta, fıstık, soya ve buğday unudur. İnek sütü alerjisi infantil dönemin ilk karşılaşılan besinlerinden biri inek sütü proteinleri olduğu için ilk olarak ortaya çıkar (64).

Günlük yeterli süt tüketimi sağlıklı ve dengeli beslenmede önemlidir. Memelilerde ilk besin kaynağı olup büyüme ve gelişmenin sağlanması için gerekli besin ve enerji kaynağını sağlamada, kemik kitlesinin oluşumunda önemlidir. Kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri, obezite ve diabet gibi kronik hastalıkların önlenmesinde önemlidir. Laktoz malabsorbsiyon sendromu ve inek sütü alerjisi süt tüketimini azaltarak olumsuz etkilere sebep olur (65).

Besin alerjisi hastalarda büyüme ve gelişme geriliğine de neden olabilmektedir. Berry ve ark.'nın (66) yaptığı çalışmada 18 inek sütü alamayan 28 inek sütü ve buğday unu almayan hastayı 12, 21 ve 28. aylarında değerlendirilmiş. Beslenme durumu açısından osteokalsin, kollajen tip 1 C terminal telopeptit, kollajen tip 1 C terminal propeptit, kollajen tip 3 N terminal propeptit, ferritin, albümin, kalsiyum, prealbumin, magnezyum, çinko, fosfat, insülin benzeri büyüme faktör gibi laboratuvar parametreleri ile hastaların yaşa göre boy, boya göre ağırlık gibi antropometrik ölçümleri yapılmış ve kendi yaş ortalamalarına göre düşük olduğu saptanmıştır.

İnek sütü alerjisi pek çok organ sistemini etkiler ve birden fazla organ sistemini ilgilendiren semptom ortaya çıkarır. Semptomlar deri, barsak ve solunum sistemini ilgilendiren semptomlardır. Alerji tanısı önce eliminasyon ve sonra yükleme testi ile konur. Çocuklar eliminasyon yükleme prosedürlerine gösterdikleri klinik reaksiyona göre gruplara ayrılır; bazıları hemen bazıları geç reaksiyon gösterir. Akut bulgular deri semptomlarından ürtiker, kaşıntı, egzantem ve barsaklarla ilgili kusma, diare, solunumla ilgili wheezing, hıçırma. Geç reaksiyonlar egzematöz deri lezyonları ve GIS reaksiyonlar sulu dışkılama, kronik diare ve malabsorbsiyondur.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki inek sütü alerjisi en geç 1 yaşında ortaya çıkmakta ve çocuk popülasyonunda %2.8 oranda görülmektedir. Başka bir çalışmada atopik dermatitli çocukların %50'sinde inek sütü alerjisi tespit edilmiş,

atopik infantların süt, yumurta ve tahıllar gibi besinlere alerji geliştirmeye eğilimli olduğu tespit edilmiştir. Alerjik respiratör hastalıkların gelişim riski yüksek olan hastalarda inek sütüne duyarlanma gelişebilir. Fenomen atopik süreç olarak bilinir. İnek sütü alerjisi alerjik hastalıkların başlangıcını oluşturur. İmmun sistem immatüritesi, barsak savunma mekanizma yetersizliği, erken yaşta yeni besin alerjenlerine maruz kalma başlıca sebeplerdir (64).

İnek sütü alerjisi erişkinlerde nadir görülmekte ve erişkinlerde süt proteini ile ilişkili nadir vakalar bulunmaktadır (64).

İnek sütü alerjisi olan hastaların beslenmesinde diğer memelilerin sütlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak diğer memeli sütlerinin yapısal ve biyolojik olarak benzerlikleri olduğundan dolayı yüksek oranda çapraz reaksiyon görülmektedir. Koyun ve keçi sütleri ile inek sütü arasında %80-90 oranda proteinleri açısından benzerlik vardır. Bu nedenle pek çok hasta bu sütleri tolere edememektedir. İnek sütü alerjisi olan %92 hasta keçi sütünü tolere edememektedir. Sığır ailesinden olmayan at, eşek, deve sütleri daha az inek sütüne benzemektedir. İnsanlarda at sütünün %96 oranda eşek sütünün %82-96 oranda tolere edilebildiği gösterilmiştir (67). Bizim çalışmamızda inek sütü alerjisi olan hastalarda inek sütü yerine kullanabilecekleri alternatif sütler olan koyun ve keçi sütlerini değerlendirmek ve inek sütü alerjisinin düzelmesini hızlandıracak fırınlanmış süt ürünü kullanımını için fırınlanmış süt ürünü alerjisini değerlendirmek amaçlandı.

Monjaraz ve ark.'nın (68) yaptığı inek sütü alerjili hastalarla ilgili çalışmada hastaların %46'sı kız %54'ü erkek olup, bizim çalışmamızda hastaların % 40'ı kız, %60'ı erkekti. Hoogen ve ark.'nın (69) yaptığı çalışmada %71 hastada deri semptomları, %60'ında GIS semptomları, %12'sinde solunumsal semptomlar mevcut olup, bizim çalışmamızda %70'inde deri semptomları, %57'sinde solunumsal semptomlar, %2'sinde GIS semptomları mevcuttu.

Ćelakovska ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada atopik dermatitli hastaların çoğunun alerjik hastalıklardan alerjik rinit, bronşial astıma göre daha fazla besin alerjisinden şikayet ettiklerini ve ailelerinde daha fazla atopi öyküsü olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda 40 hastanın 28'inde (%70) atopik dermatit, 15'inde (%37,5) astım, 8'inde (%20) alerjik rinit inek sütü alerjisine eşlik etmektedir. Bu hastaların ailelerinde alerjik hastalık görülme oranı %40 idi. Ailelerin 4'ünde (%10)

rinit, 6'sında (%15) astım, 2'sinde (%5) egzema, 2'sinde ürtiker (%5), 1'inde (%2,5) ailesinde ilaç alerjisi, 1'inde (%2,5) besin alerjisi mevcuttu.

Çalışmamızda 40 hastanın 19'unun inek sütü ile deri prick testleri ve inek sütü spesifik IgE değerleri pozitif prediktif değer altında olup bu hastalara yapılan inek sütü yüklemesi sırasında 18 (%94,6) hastada deri bulgusu, 1 hastada GIS bulgusu, 4 (%21) hastada solunum, 4 (%21) hastada anaflaksi gelişti. Ayrıca pozitif prediktif değer altında olan 13 (%32,5) hastaya koyun sütü ile 15 (%37,5) hastaya keçi sütü ile yükleme yapıldı. Yükleme yapılan tüm hastalarda koyun sütüne alerji saptanırken 4 hastada keçi sütüne alerji saptanmadı.

Besin ilişkili anaflaksilerin en sık sebeplerinden biri de inek sütüdür. Bu nedenle inek sütü nedenli anaflaksi riski olan hastaların belirlenmesi gerekmektedir. Teymourpour ve ark'nın (71) yaptığı 49 inek sütü anaflaksisi geçirmiş hastadan oluşan çalışmada 24 hastanın deri prick testleri pozitif olup, ortalama inek sütü spesifik IgE değeri $19,28 \pm 27,2$ kU/L olarak saptanmıştır. Buna karşılık Glez ve ark'nın (72) yaptığı çalışmada yaşları 2 ile 15 arasında değişen persistan inek sütü alerjisi olup aynı zamanda 2 veya 3 kez anaflaksi öyküsü olan hastaların deri testleri tamamında pozitif ve inek sütü spesifik IgE, kazein spesifik IgE değerleri >100 kU/L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda inek sütü ile anaflaksi öyküsü olan hastaların ortalama inek sütü spesifik IgE değeri $23,83 \pm 33,25$ kU/L, kazein ortalama spesifik IgE değeri $18,21 \pm 33,61$ kU/L, inek sütü ile deri testi $5,25 \pm 2,25$ mm olup literatürün aksine inek sütü, kazein spesifik IgE değerleri ile inek sütü deri testinin anaflaksi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum pozitif prediktif değerlerin üzerinde olan hastalar inek sütü alerjisi olarak kabul edildiğinden bu hastalara oral provakasyon testi yapılmamasına bağlandı. Ancak çalışmamızda keçi sütü prick testi inek sütü ile anaflaksi öyküsü olan hastalarda $10,31 \pm 7,96$ mm olup anaflaksi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,05$). Anaflaksi için çalışmamızda 'cut off' değerini belirlemek amaçlı inek sütü deri testi, inek sütü prick to prick testi, koyun sütü prick to prick testi, keçi sütü prick to prick testi, inek sütü spesifik IgE, koyun sütü spesifik IgE, keçi sütü spesifik IgE, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein spesifik IgE değerleri, vitamin D düzeyi ile ROC analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı değerler bulunmadı ($p > 0,05$).

Ambroszkiewicz ve ark.'nın (73) yaptığı çalışmada inek sütü alerjili hastaların kontrol grubu ile vitamin D düzeyleri benzer olarak saptanmış. Çalışmamızda da hastaların kontrol grubu ile vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun vitamin D düzeyi $28,32 \pm 13,30$ ng/ml, kontrol grubunun vitamin D düzeyi $26,09 \pm 7,46$ ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Avrupa'da inek sütüne olan anaflaksi ortaya çıktığından beri koyun ve keçi sütüne anaflaksisi olan yeni bir hasta popülasyonu ile karşılaşmıştır. Ayrıca bu hastaların koyun ve keçi sütleri ile olan reaksiyonları inek sütüne olan reaksiyonlardan daha şiddetlidir. Beaumesnil ve ark.'nın (74) yaptığı çalışmada hastaların serumlarında ayrı ayrı inek, koyun, keçi sütlerinin kazeinleri çalışılmıştır. Keçi kazeinleri, koyun ve keçi sütleri ile anaflakside sorumlu temel alerjendir. İnek sütünde olmayan fakat inek sütünden yapılan peynirde bulunan κ -kazein 1-105 peptit de bu hastalardaki sorumlu alerjenlerden biridir. Bu peptit peynir üretimi sırasında κ -kazeinin kimozinler tarafından bölünmesiyle ortaya çıkar. Kappa-kazein 1-105 peptidin inek sütünden yapılan peynir, koyun ve keçi sütlerine anaflaksi gelişiminden sorumlu peptit olduğu bulunmuştur.

İnfantlarda besin alerjisinin en sık sebebi inek sütü alerjisidir ve kazeinler inek sütü alerjisinden sorumlu en önemli antijendir. Ito ve ark.'nın (75) yaptığı çalışmada 29 inek sütü alerjili hastada alfa ve beta kazeinin alerjenik özellikleri, bazofil aktivasyon testleri, ROC eğrileri ve eğri altında kalan alan ölçümleriyle değerlendirilmiş olup beta ve alfa kazeinlerin alerjeniteleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Farklı hayvan sütlerinin kazeinleri arasında yüksek oranda çapraz reaksiyon mevcuttur. Martin ve ark.'nın (76) yaptığı çalışmada 2 yaşında inek sütünü tolere etmesine rağmen koyun peyniri ile temas ve oral alım sonucunda alerjik reaksiyon gösteren bir hasta tanımlanmıştır. Bu hastanın deri testinde koyun sütü, koyun ve keçi kazeini pozitif, inek sütü ve inek sütü kazeini negatif saptanmıştır. Ayrıca IgE değerleri koyun ve keçi kazeini için pozitif bulunmuştur.

İnek sütü alerjisi bebeklik ve çocukluk döneminin sık görülen problemi olduğundan İSA'lı hastaların beslenmesi için alternatif gıdalara ihtiyaç duyulmuştur. Pek çok Avrupa ülkesinde örneğin İtalya'da keçi sütü bazlı formulalar üretilmekte ve

bazı uzmanlar İSA olan hastaların bu formulalarla beslenmesini önermektedir. Bellioni- Businco ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmada IgE ilişkili inek sütü alerjisi olan 26 hasta keçi sütü alerjisi açısından değerlendirilmiştir. Spesifik IgE ve deri testleri inek ve keçi sütü için tüm hastalarda pozitif olarak saptanmış olup oral besin yükleme testlerinde hepsinde inek sütüne alerji saptanırken 2 hastada keçi sütüne alerji saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada keçi sütünün İSA olan hastalarda iyi bir alternatif olmadığı bulunmuştur.

Spuerger ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada inek, koyun ve keçi alfa kazeinlerinin alerjik potansiyelleri karşılaştırılmıştır. İnek, koyun ve keçi alfa kazeinlerinin IgE 'ye bağlanma oranları çok yakın olarak saptanmıştır. İnek sütü, koyun sütü ve keçi sütü temelde bazı farklılıklar içerse de bu sütlerin alfa kazeinleri yüksek oranda çapraz reaksiyon gösterir. Bu çalışmada İSA'lı hastaların beslenmesi için bu sütlerin alerjik potansiyelleri nedeniyle uygun olmadığı bulunmuştur.

Restani ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada İSA olan hastalarda diğer memeli sütlerinin uygunluğunu değerlendirmek amaçlanmış. İSA'lı hastaların dolaşan IgE'leri koyun ve keçi sütü proteinlerine de bağlanırken, deve sütü proteinlerine bağlanmamıştır. Bu çalışmaya göre spesifik inek sütü antikorları deve dışındaki diğer memelilerin sütlerinin proteinleri ile çapraz reaksiyon göstermiştir.

Vincenzetti ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada eşek sütü insan sütüne en fazla benzeyen memeli sütü olduğundan inek sütü alerjisi olan hastalarda alternatif bir beslenme ürünü olduğu ayrıca sığır ve keçi sütlerine göre daha az alerjenik olduğu bulunmuştur.

Biz çalışmamızda 40 inek sütü alerjili hastanın sadece 4'ünde (%10) keçi sütüne alerji saptamadık. Keçi sütü alerjisi saptanmayan bu hastalara folik asit desteği de başlanarak hastalara keçi sütü ile evde yapılan muhallebi ve diğer keçi sütü ürünleri verilmeye başlandı. Fakat ailelerin geri bildirimleri sonrasında hastaların keçi sütünü koku ve tadından dolayı tüketemedikleri öğrenildi.

Antijenlerin oral uygulanmasının antijen spesifik immün yanıtı baskıladığı gösterilmiştir. Bu yaklaşım oral tolerans olarak isimlendirilmekte olup hayvan modellerinde antijene maruziyetle alerjilerin önlenmesi için önem kazanmaktadır. Fritsche ve ark.'nın (81) yaptığı çalışmada 5 haftalık ratlar yaşamlarının ilk 19 gününde inek sütü formulları ile beslenip beta-laktoglobuline karşı

immunizasyonları sağlanmış ve ratların betalaktoglobulin spesifik IgE ve IgG seviyeleri ölçülmüş. Daha sonra ratlar parsiyel hidrolize inek sütü formulları ile beslenmiş ve ratların beta-laktoglobulin spesifik IgE ve IgG seviyeleri azalmıştır. Tam hidrolize inek sütü formullarla aynı sonuç elde edilememiştir. Yani alerjenitesi arttıkça hastaların oral tolerans gelişimi daha başarılı olmuştur.

İnek sütü alerjisi olan anne sütü almayan ya da anne sütü yeterli olmayan hastaların beslenmesinde yarı hidrolize, tam hidrolize veya aminoasit bazlı mamalar kullanılmaktadır. Bunlardan aminoasit bazlı formullalar tedavide daha çok kullanılır. Aminoasit formulları inek sütü alerjilerinin %90'ından fazlasında tolere edilir çünkü daha az alerjeniktir (82). Ancak bizim çalışmamızda 40 hastanın 15'i (%37,5) aminoasit bazlı mamayı tolere etmiştir. Aminoasit bazlı formulayı tolere eden hasta yüzdesinin düşük olması ailelerin geri bildiriminde tadının kötü olmasına bağlanmıştır. Tolere edemeyen hastalara doğal tatlandırıcılar ile beraber tüketilmesi önerilmiş olup bu şekilde daha olumlu geri bildirimler alınmıştır. Parsiyel hidrolize formullar süt alerjisi olan hastaların %50-66'sında tolere edildiğinden hipoalerjenik olarak adlandırılmaz (82). Tam hidrolize mamalar da kötü tadı nedeniyle ve içinde kalmış olabilen peptitlerin alerjenik özelliği nedeniyle tercih edilememektedir. Vandeplass ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada hidrolize formulların regurjitasyon, kabızlık, egzema, ürtikeryal ve solunum semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ısıtılmamış yani doğal süte alerjisi olan hastaların çoğunun ısıtma ile yapısal epitoplara değişimi nedeni ile fırınlanmış süt ürünlerini tolere ettikleri bulunmuştur. Saltzman ve ark. (84) inek sütü alerjisi tanısı olan 80 hastaya 350 °F'de (180 °C) yapılan 1 bardak süt içeren kek ile yükleme yapmışlardır. Hastaların %61'i fırınlanmış süt ürünü olan keki tolere etmiştir. Erkek cinsiyet, küçük yaş, deri testinde inek sütü reaksiyonunun daha büyük olması fırınlanmış süte alerji olan grupta tespit edilen özellikler olmuştur.

Bizim çalışmamızda 40 inek sütü alerjisi olan hastanın 25'i (%62,5) fırınlanmış süt ürününü tolere etti. Bu sonuç literatür ile benzerdi. Saltzman ve ark.'nın yaptığı aynı çalışmada FSÜ tolere edemeyen grupta erkek cinsiyet, yaşın küçük olması ve deri testinde inek sütü reaksiyonunun daha büyük olması dikkat çekmiştir. Fakat bizim çalışmamızda FSÜ tolere eden ve etmeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, eşlik eden besin alerjisi, ailede alerjik hastalık öyküsü gibi demografik

özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Ayrıca bizim çalışmamızda inek sütü ile deri testi ve prick to prick testinde FSÜ tolere eden ve edemeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Fırınlanmış süt ürününü tolere eden ve edemeyen gruplar inek sütü, alfa-laktalbumin ve beta-laktoglobulin spesifik IgE değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kazein spesifik IgE ise her iki grup arasında kıyaslandığında FSÜ tolere edemeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$). Fırınlanmış süt ürünü tolere eden ve edemeyen gruplar, yüklemde inek sütüne reaksiyonları ve reaksiyonların ortaya çıkma zamanı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Fırınlanmış süt ürünü tolere eden ve edemeyen gruplar eozinofil, total IgE sayısı ve vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırıldı ama aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

İnek sütü alerjisi olan hastalarda fırınlanmış süt ürünleri taze süt toleransını hızlandırmaktadır. Mudd ve ark.'nın (85) yaptığı bir çalışmada yaşları 1,9 ile 20 arasında değişen 45 inek sütü alerjili hastadan oluşan grupta 28 (%62,2) hasta fırınlanmış süt ürünü tolere etmiş. Onbir hasta fırınlanmış süt ürününün arkasından da taze sütü tolere etmiş. Altı hasta fırınlanmış sütü de tolere edememiş ve tekrar sıkı süt eliminasyon diyetine devam etmiştir.

Kidon (86) ve ark.'nın 2 yaş altındaki hastalarla yaptığı çalışmada 4 fırınlanmış sütü tolere eden infanttan 2 tanesinin 1 yıl içinde taze süte de tolerans geliştirdiği görülmüştür. Diğer 2 hastada evde çok hafif semptomlar olmuştur. Bu nedenle fırınlanmış süt ürünlerinin verilmesi küçük çocuklarda da risk teşkil etmeden doğru bir immünmodülatör yaklaşım olabileceği belirtilmiştir.

Fırınlanmış süt ürünlerinin kullanımı gastrointestinal bulgularda düzelmeye sağlayabilmektedir. Eozinofilik özefajit, besin alerjenleri tarafından tetiklenen özefagusa sınırlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnek sütü eozinofilik özefajit yapan en sık besin alerjenidir. İnek sütü proteinin diyetten eliminasyonu inek sütü ilişkili eozinofilik özefajitte en etkili nonfarmakolojik tedavidir. Ancak Leung ve ark.'nın (87) yaptığı eozinofilik özefajitli 9 hastanın alındığı çalışmada hastalara fırınlanmış süt ürünü verilerek hastalardaki histolojik bulgular takip edilmiştir. İnek sütü ile deri testleri negatif olan hastaların fırınlanmış süt ürünü diyetten eklenmeden

önce ve eklendikten sonra üst GIS endoskopisi yapılmış. Fırınlanmış süt ürününü tüketen 9 hastanın 7'sinde endoskopik ve histolojik bulguların gerilediği görülmüştür.

İnek sütü alerjisi olan hastalarda daha az fırınlanmış süt ürünlerinin kullanımı oral immunoterapi için efektif bir seçenek olabilir. Nowak Wegrzyn ve ark.'nın (88) yaptığı çalışmada artan dozlarda daha fazla alerjenik süt formları ile hastalara yükleme yapmışlardır. Fırınlanmış süt ürününü tolere eden hastalara 6-12 ayda bir daha farklı alerjenitede süt formları ile yükleme yapmışlardır. Ortalama yaşı 7 yaş olan yaşları 5 ile 9 arasında olan 136 inek sütü alerjili çocuktan 41'i (%30) muffine reaksiyon vermiş, 31'i (%23) pizzaya reaksiyon vermiş, 11'i (%8) pudinge, 43'ü (%32) taze süte reaksiyon vermiştir, 10'u (%17) taze sütü tolere etmiştir. Fırınlanmış sütü tolere eden grup 6 ay (n=41) ve 12 ay (n=44) olarak farklı alerjenite süt formlarının yükleme zamanlarını belirtmek amacıyla gruplara ayrılmıştır. Otuzaltı ayda 6 aylık doz grubunda %61 hasta, 12 aylık doz grubunda %73 hasta daha fazla alerjenik süt formlarını tolere etmiştir, 6 aylık doz grubunda %49 hasta ve 12 aylık doz grubunda %39 hasta taze sütü tolere etmiştir. Bu çalışmada da daha sık aralıklarla farklı alerjenitedeki süt formlarının kullanımının taze süt toleransını hızlandırdığı görülmüştür.

Isıtılmış süt ürünü toleransının önceden tahmin edilebilmesi amacıyla Hong ve ark. (89) yaşları 2 ile 18 arasında değişen inek sütü alerjili hastalara taze inek sütü ile ve 95-100 °C' de 5, 10, 20 dakika ısıtılan süt ile deri testi yapmış. Taze süt ve ısıtılmış süte spesifik olan IgE düzeyleri ölçülmüş. Daha sonra bu hastalara yükleme yapılmış. Hastaların taze süt ile yapılan deri testleri ortalama 10.3 mm, 5 dakika ısıtılan süt ile yapılan deri testi ortalama 10.7 mm, 10 dakika ısıtılan süt ile yapılan deri testi ortalama 9.1 mm, 20 dakika ısıtılan süt ile yapılan deri testi ortalama 6.4 mm olarak ölçülmüş. 20 dakika ısıtılmış süt ile yapılan deri testi ile taze süt ile yapılan deri testi birbirinden anlamlı olarak farklı olarak saptanmış. Ortalama süt spesifik IgE 13.2 kU/L iken ısıtılmış süt spesifik IgE 12.5 kU/L idi. Bu hastalardan inek sütü ile deri testi 8 mm, 5 dakika ısıtılmış süt ile olan deri test 10 mm, 10 dakika ısıtılan süt ile yapılan deri testi 5 mm, 20 dakika ısıtılan süt ile yapılan deri testi 3 mm olan hasta ısıtılmış süt ile yapılan yükleme testini geçti. Isıtılmış süt ile yapılan yüklemeyi geçen hastanın taze süt ve ısıtılmış süt spesifik IgE değerleri

<0.35 kU/L idi. Isıtılmış süt spesifik IgE ısıtılmış süt toleransını belirlemede biraz kuşkuyla iken 20 dak ısıtılan süt ile yapılan deri testinin ısıtılmış süt toleransını tahmin etmek için daha yararlı olduğu belirtilmiştir.

Fırınlanmış sütün de taze süt gibi anaflaksi riski mevcuttur. O' Keefe ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada 17 yaşında inek sütü alerjisi olan hastaya fırınlanmış süt ile yükleme yapılmış ve bu hastada hipotansiyon içeren anaflaksi olmuştur. Hastada epinefrin, salbutamol, oksijen desteği, intravenöz sıvı tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Süte özellikle ısıtılmış süte olan anaflaksi hayatı tehdit eden bir durumdur. Fırınlanmış süt yüklemesinin risklerini belirlemek için deri testleri ve spesifik IgE'ler ile ilgili çalışmalar yapılmakta ama fırınlanmış süte ilişkin hala sınırlı bilgiler mevcuttur. Ancak fırınlanmış süt taze süt toleransı için önemli bir prognostik faktördür; hem hastaların yaşam kalitesini artırmakta hem de taze süt toleransını hızlandırmaktadır. Bu nedenle FSÜ yükleme yapılabilecek hastaların belirlenmesi bu hastalar için cut off değerini belirlemek önemlidir.

Fırınlanmış süt ürünleri yükleme testlerinin sonuçlarının deri testi ve spesifik IgE değerleri tarafından tahmin edilebilmesi amacıyla Bartnikas ve ark.'nın (91) yaptıkları çalışmada 32 hastaya fırınlanmış süt ürünü ile yükleme yapılmış olup 26 hasta (%81) yüklemeyi geçmiş. Yüklemeyi geçemeyen hastalar geçen hastalar göre yaş olarak daha küçükmüş ve bu hastaların atopik dermatitleri mevcutmuş. Süt spesifik Ig E <1,1 kU/L ve kazein spesifik IgE <0,9 kU/L değerlerinin negatif prediktif değerleri %90 olup süt deri testi <13 mm için negatif prediktif değer %90 iken kazein ile deri testi <9 mm için negatif prediktif değer %95 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda İSA olan hastaların FSÜ alerjileri için inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein spesifik IgE ve inek sütü deri testi, inek sütü prick to prick testi için ROC analizi yöntemiyle cut off, sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değerleri hesaplandı. Kazein için cut off değer 4,08 kU/L olup sensitivitesi sensitivite %80, spesifite %84, pozitif prediktif indeks %87,5 negatif prediktif indeks %75 saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). İnek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin spesifik IgE ve inek sütü deri testleri için yapılan ROC analizleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

İmmünglobulin E ilişkili inek sütü alerjisi çoğu hastada geçici olsa da bazı infantlarda özellikle yaşamın ilk yılında persistan olabilmektedir. Persistansı için

olan risk faktörlerinin hastalara klinik yaklaşım için pratiklik sağlayacağından dolayı belirlenmesi önemlidir. Elizur ve ark. (92) IgE ilişkili İSA olan 66 hastayı prospektif kohort çalışması ile 48-60 ay takip etmişlerdir. Hastaların süte maruziyeti ile olan reaksiyonları 6 ayda bir telefonla sorgulanmış ve hastalara tekrarlayan yüklemeler yapılmıştır. Hastaların atopik öyküleri, deri prick testi sonuçları, başlangıç maruziyetle olan reaksiyonlar, yükleme testinde ortaya çıkan reaksiyonlar persistan grup ile alerji düzelen grup arasında karşılaştırılmıştır. 43 hastada (%65,2) çalışma periyodu sırasında IgE ilişkili İSA düzelmiştir. Bu hastaların çoğu (%76,7) ilk 2 yılda düzelmiştir. Yaşamın ilk 30 gününde reaksiyon verme ve süt ile yapılan yüklemelerde 10 ml den daha az süt alımında reaksiyon verme IgE ilişkili süt alerjisinin persistansı için risk faktörü olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bu parametrelerin hastalara klinik yaklaşımda kullanılabileceği düşünülmüştür.

Persistan süt alerjili hastalardan fırınlanmış süt ürünlerini tolere edenleri belirlemek ve tolere eden ve edemeyenler arasında fark olup olmadığını belirlemek önemlidir. Barbosa ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada 22 süt alerjisi olan hastadan 11 tanesi (%50) fırınlanmış sütü tolere etmiştir. Klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, anaflaksi hikayesi) fırınlanmış süt ürünü tolere eden ve edemeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Alfalaktalbumin ve kazein ile olan deri testi ile süt ve kazein spesifik IgE iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Fırınlanmış süt ürünlerinin kullanımı hastalarda süt, kazein, betalaktoglobulin spesifik IgE ve IgG4 değerlerinde başlangıca göre değişikliklere neden olur. Sampson ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmada inek sütü alerjisinden şüphelenilen hastalara alerjenitesi farklı süt formları ile artan dozlarda yüklemeler yapılmıştır. Hastaların başlangıçta IgE ve IgG antikorları ölçülmüş, T regülatör hücreleri flow sitometri ile ölçülmüş, süt solüsyonu ile, taze süt ve kaynatılmış süt ile hastaların deri testleri yapılmıştır. Hastalara muffin, pizza, puding ile yükleme yapılmış ve hastaların bir kısmı bu süt ürünlerine reaksiyon vermiştir. Muffin ve pizzaya reaksiyon veren hastalar yükleme sırasında epinefrine ihtiyaç duymuş ve bu hastalarda diğerlerine göre süt ile anaflaksi oranı daha fazla olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak FSÜ alerjisi olan ve olmayan gruplarda inek sütü ile anaflaksi oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Sampson ve

ark.'nın çalışmasında (90) artan dozlarda fırınlanmış süt ürünü tolere eden hastaların zamanla süt, kazein, betalaktoglobulin IgE, kazein IgE/IgG4 ve kazein IgA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuş ($p<0,05$), süt solüsyonu, taze süt ve kaynatılmış süt ile yapılan deri testleri de istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p<0,05$) azalmıştı.

Kim ve ark.'nın (33) yaptığı çalışmada ortalama yaşları 37 ay (8-75 ay arasında) olan 88 hastayı değerlendirmişlerdir. Bunlardan 23'ü (%26) fırınlanmış süte reaksiyon vermiş, 65 (%74) tanesi tolere etmiştir. Fırınlanmış süt ürünü tolere eden grup etmeyen gruba göre daha fazla oranda sütü tolere etmiştir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ortalama kazein IgG4 seviyesi FSÜ tolere eden grupta belirgin artmıştır; süt spesifik IgE'de belirgin bir değişiklik olmamıştır. Fırınlanmış süt ürünü toleransı geçici IgE ilişkili İSA gösterirken FSÜ reaksiyonu persistan fenotipi gösterir. Bu çalışmada FSÜ'nün diyetle eklenmesinin sıkı bir şekilde süt eliminasyon diyeti yapanlara göre süt toleransını hızlandırdığı bulunmuştur.

İmmünglobulin E düzeyi yüksekliği süt alerjisinin klinik formları ile ilişkilidir. Lin ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada ısı ile denatüre edilmiş proteinlerin sindiriminin süt alerjisinde etkisini göstermek amacıyla 41 hasta ile yaptıkları çalışmada 17 tanesi tüm süt formlarına reaksiyon veren, 16 tanesi fırınlanmış sütü tolere eden, 8 tanesi de alerjisi düzelmekte olan hastalardı. İnek sütü alerjisi olanların düzelenlere göre IgE değeri yüksek saptanmıştır. Fırınlanmış sütü tolere eden grupta IgE seviyeleri alerjisi düzelmiş olan gruba yakın, IgG4 seviyesi alerjisi devam eden hastalara yakın olduğu görülmüştür. Ayrıca IgE yüksek olan hastalarda yüklemde daha şiddetli reaksiyonlar olmuştur. IgG4 düzeyi ve süt alerjisinin klinik formları arasında ilişki bulunmamış. Bu çalışmada IgE düzeyinin yüksekliğinin ve afinitesinin fazla olmasının klinik fenotipler ve süt alerjisinin şiddeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

İnek sütü alerjisinin düzelmeye dönemindeki hastalar, FSÜ'nü tolere eden ve edemeyen hastaların inek sütü ve alt grup proteinlerine olan immünolojik yanıtları farklıdır. Ford ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada 132 hasta alınmış ve FSÜ reaksiyon veren, FSÜ tolere eden ve İSA düzelen olmak üzere üç gruba ayrılmış. Fırınlanmış süt ürünü tolere eden grup daha sonra tolere ettikleri ısıtılmış sütün derecesine göre 3

gruba daha ayrılmıştır. Alerjen spesifik IgE, IgG4, bazofil reaktivitesi için kan örnekleri alınmış, inek sütü solüsyonu ile deri testi yapılmış. Ortalama kazein ve süt spesifik IgE, kazein ve süt spesifik IgG4 ve kazein IgE/IgG4, süt spesifik/süt nonspesifik bazofil aktivasyon oranı, spontan bazofil aktivasyonu ve süt deri testleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Kazein ve süt spesifik IgE, süt spesifik bazofil reaktivitesi ve süt deri testi fırınlanmış süte reaksiyon gösteren hastalarda fırınlanmış süte reaksiyon göstermeyen hastalara göre yüksekmiş. Spontan bazofil aktivasyonunun şiddetli süt reaksiyonu gösteren hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sommanus ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada 27 inek sütü alerjili hastanın tanısı için deri testleri, deri prick testleri ve yükleme testleri yapılmıştır. Hastaların tolerans geliştirdikleri dönemde IL-10, IFN- γ , IL-5, betalaktoglobulin ve kazein spesifik IgG4, betalaktoglobulin ve kazein spesifik IgG4/IgE oranlarına bakılmış. Hastaların tolerans gelişiminde bakılan değerlerinin semptomatik olan döneme göre artmış olduğu saptanmıştır.

Günümüzde tüm alerjik hastalıkların prevalansı arttığı gibi inek sütü alerjisinin de prevalansı giderek artmakta ve inek sütü toleransının gelişimi ileri yaşlara kadar olamamaktadır. İnek sütüne tolerans gelişimi olmayan hastalarda oral immunoterapi hem hastaların hem ailelerinin yaşam kalitesini arttırmak süte tolerans gelişimini sağlamak için aktif bir tedavidir. İlk çift kör plasebo kontrollü oral immunoterapi çalışmasında yaşları 6 ile 21 arasında değişen IgE ilişkili inek sütü alerjili 12 hastaya 5140 mg'a kadar süt verilmiş. IgG4 seviyelerinde artış gözlenmiştir. Oral immünoterapi IgE ilişkili inek sütü alerjilerinde desensitizasyon sağlanması için etkili bir yöntemdir ancak toleransın uzun süre devam etmesi çok net değildir. Oral immunoterapinin en önemli sakıncası çoğu zaman hafif şiddette olan ve kendiliğinden düzelebilen yan etkileridir. Oral immünoterapi için standart protokoller yoktur. Klinik pratikte kullanılabilmesi için daha fazla klinik tecrübeye ihtiyaç vardır (65).

İnek sütü alerjisinin tedavisinde oral immunoterapinin düşünülmesi oral immunoterapi yapılabilecek hastaların belirlenmesi, oral immunoterapi başarısı ile spesifik IgE değerlerinin ilişkisi gibi çalışmaları beraberinde getirmiştir. Kuitinen ve ark.'nın (98) yaptığı oral immünoterapi öncesi klinik sonuçları tahmin edebilmek için

süt proteinlerinin değerlendirilebilmesi amaçlı çalışmada 76 hastadan 55 tanesinde (%72) yükleme dozuna ulaşılmış. Alfalaktalbumin, betalaktoglobulin ve kazein spesifik IgE seviyelerinin yüksek olması oral immünoterapinin düşük dozlarda kalması ile ilişkili olarak bulunmuş. Desensitizasyon gelişen hastalarda alfalaktalbumin, betalaktoglobulin ve kazeine spesifik IgG4 seviyeleri artmış. Tedavi sırasında IgG4 seviyelerinin artması efektif desensitizasyon gösterir.

Sonuç olarak İSA olan hastalarda koyun ve keçi sütlerini kullanmak iyi bir tercih değildir ancak İSA için immünoterapi yöntemlerinin klinik kullanımının yaygınlaşmadığı bu dönemde FSÜ kullanımı hastalarda immünoterapi aracı olarak tolerans gelişimini hızlandırdığından dolayı kullanılabilir. Fırınlanmış süt ürününün de anafilaksi riski olduğundan FSÜ yükleme yapılabilecek hastaların belirlenmesi ve yükleme için cut off değerlerinin belirlenmesi için için daha fazla hasta sayısının olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak

1. İnek sütü alerjisi sonraki yaşlarda ortaya çıkacak alerjik hastalıkların ilk basamağıdır. İnek sütü alerjisi olan hastaların tolerans geliştirmesi giderek geç yaşlara kadar uzamaktadır. İnek sütü toleransının hızlandırabilmek için FSÜ kullanılmalıdır.
2. Çalışmamızda FSÜ kullanımı için ROC analizi yöntemi ile bakıldığında kazein cut off değeri 4,08 KU/L olup istatistiksel olarak anlamlı idi. İnek sütü ve kazein dışında diğer alt grup proteinler alfalaktalbumin, betalaktoglobulin için bulunan cut off değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.
3. İnek sütü alerjisi olan hastalarda koyun ve keçi sütünün kullanımı iyi bir seçenek değildir.
4. Çalışmamızda inek sütü ile anafilaksi öyküsü olan hastalarda keçi sütü prick to prick testi $10,31 \pm 7,96$ mm olup, anafilaksi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,05$)

5. KAYNAKLAR

1. Yadav A, Naidu R. Clinical manifestation and sensitization of allergic children from Malaysia 2015; 5: 78-83.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-646.
3. Sampson HA, Burks AW, Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate S. Adverse reactions to foods. *Middleton's Allergy: Principles and Practice* 2009; 1139-1163.
4. Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 540-547.
5. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 457-461.
6. Burks AW. Childhood Food allergy. *Immunol Allergy Clin N America* 1999; 19: 397-406.
7. Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy* 2001; 978-987.
8. Sanz Ortega J. Incidence of Ig E mediated allergy to cow's milk proteins in first year of life. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 536-539.
9. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Clin Immunol* 2002; 89: 3-10.
10. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 166-173.
11. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report 2010; 126: 1119-1128.

12. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717–728.
13. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981–989.
14. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy mechanism, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 73–96.
15. Prausnitz C, Küstner H. Studies on supersensitivity. *Zentralbl Baktiol* 1921; 86: 160-169.
16. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 500-515.
17. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: 118–125.
18. Reuter A, Lidholm J, Andersson K, Östling J, Lundberg M, Scheurer S, et al. A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clin J Exp Allergy* 2006; 36: 815–823.
19. Ortolani C, Ispano M, Scibilia J. Introducing chemists to food allergy. *J Pediatr* 2001; 56: 5–8.
20. Shreffler WG, Beyer K, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 776–782.
21. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-819.
22. Adalıoğlu G. Besin allerjileri. *Astım Allerji İmmunoloji* 2004; 2: 127-132.
23. Orhan F, Karakaş T, Çakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39: 1027-1035.

24. Yolsal GE. Edirne İl Merkezindeki Kreş ve İlkokullarda Astım ve Alerjik Hastalıkların Prevalansının ve Alerjik Duyarlılığın Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2005.
25. Özdağlı U. Edirne il Merkezindeki Okullarda Eğitim Gören 1.-5. Sınıflardaki Çocuklarda Besin Alerjisi Prevalansı. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
26. Sampson HA. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-27.
27. Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 14-23.
28. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods* 2014; 66: 22-33.
29. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal* 2010; 65-70.
30. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 267-273.
31. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal* 2010; 124-127.
32. Lebovidge JS, Strauch H, Kalish LA, Schneider LC. Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1282–1288.
33. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:125-131.

34. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol today* 1998;173-181.
35. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal* 2010; 61-74.
36. Benhamou AH, Schäppi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med WKLY* 2009; 139: 300-307.
37. Yazıcıoğlu M. Besin alerjilerinde klinik bulgular ve tanı. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 61: 4-14.
38. Book LS. Diagnose celiac disease in 2002: who, why and how. *Pediatrics* 2002; 109: 952-954.
39. Vandenas Y, Greef E. D, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014; 1: 1-5.
40. Wasserman S, Watson W. Food Allergy. *Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7: 7-10.
41. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-229.
42. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID- Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1-58.
43. Orenstein SR, Shalaby TM, Lorenzo DC. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-1430.
44. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 67-73.

45. Tariq S, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by four years of age. *Pediatric Allergy and Immunology* 2000; 11: 162-167.
46. Besler M, Eigenmann P, Schwartz R. H. Sheep's Milk. *Internet Symposium on Food Allergens* 2002; 4: 125-130.
47. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-125.
48. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic Evaluation of Food Related Allergic Diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5: 2.
49. Meltcafe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G. Food Allergy: adverse reaction to foods and food additives, 5th Edition. Wiley-Blackwell, 2014:268-275.
50. Bock SA. Evaluation of IgE-Mediated Food Hypersensitivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 20-27.
51. Wegrzyn A, Assa'ad A, Behna S, Bock S, Sicherer S, Teuber S. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 365-383.
52. Hoffman KM, Sampson HA. Evaluation and management of patients with adverse food reactions. *Allergy, Asthma and Immunology From Infancy to Adulthood*. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW(eds). Philadelphia: WB Saunders, 1996; 665-686.
53. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalance and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008; 63: 354-359.
54. James J. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: A prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *Pediatrics* 2003; 112: 458-459.
55. Fiocchi A, Restani WP, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardiz G, Magazzuk G, et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exper Allergy* 2007; 36: 311-316.

56. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998; 102: 1-6.
57. Kim L, Nevis IFP, Tsai G, Dominic A, Potts R, Chiu J, Kim HL. Children under 15 kg with food allergy may be at risk of having epinephrine auto-injectors administered into bone. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 40.
58. Williams J. The Management of Food Allergy in Children. *Current Pediatrics* 2002; 2: 365-369.
59. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 558-573.
60. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussaz T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exper Allergy* 1997; 38: 611–618.
61. Sicherer SH. The impact of maternal diets during breast feeding on the prevention of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 207–210.
62. Demirel Y. Alerjik hastalıklarda tanı yöntemleri. Aydılek R (Ed). *Alerjik Hastalıklar Bronşial Astım*. İstanbul: Bilimsel Medikal Yayıncılık, 2005: 67-77.
63. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with invivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1031-1035.
64. Isolauri E. Cow milk allergy. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997; 4: 137-141.
65. Paula C, Pereira D. Milk Nutritional composition and its role in human health. *Nutrition* 2014; 30: 619-627.
66. Berry M, Adams J, Voutilainen H, Feustel P, Celestin J, Järvinen K. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 133-138.

67. Mortorell-Aragones A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot- Falcó, et al. Position document: IgE mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol* 2015; 1-20.
68. Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans JA, Cervantes Bustamante R, Gómez M, Molina R A, Montijo Barrios E, et al. Perinatal factors associated with the development of cow's milk protein allergy. *Revista de Gastroenterología de México* 2015; 80: 27-31.
69. Hoogen S, Alma C van de Pol, Meijer Y, Toet J, Klei C, Wit JN. Suspected cow's milk allergy in everyday general practice: a retrospective cohort study on health care burden and guideline adherence. *BMC Res Notes* 2014; 7: 507.
70. Čelakovska J, Bukač J. Analysis of food allergy in atopic dermatitis patients- Association with Concomitant Allergic diseases. *Indian J dermatol* 2014; 59: 445-450.
71. Teymourpour P, Pourpak Z, Fazlollahi MR, Barzegar S, Shokouhi R, Akramian R, et al. Cow' milk anaphylaxis in children first report of Iranian food allergy registry. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012; 11: 29-36.
72. Glez PPR, Barrios-A Y, Matheu V. MIP-1 α , MCP-1, and desensitization in anaphylaxis from cow's milk. *N Eng J Med* 2012; 367: 282-284.
73. Ambroszkiewicz J, Rowicka G, Chelchowska M, Gajewska J, Strucińska M, Laskowska- Klita T. Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. *Arch Med Sci* 2014; 106: 1135-1141.
74. Beaumesnil M, Denery-Papini S, Drouet M, Gaudin J. Allergy to goat/sheep's milk with good tolerance to cow's milk but not to cow's milk cheese; Identification of 1-105 peptide from κ -casein as the molecular basis of reactivity toward cow's milk cheese for two patients. *IBIMA Publishing Research in Immunology: An International Journal* 2013; 168397: 1-7.
75. Ito Y, Shimomura M, Tokunaga F, Meguro T, Seto S, Hashiguchi A, Kimura M. Evaluation of the allergenicity of β casein in Japanese children with cow milk allergy by using the basophil activation test. *Alerugi* 2014; 63: 1330-1337.
76. Muñoz Martín T, de la Hoz Caballer B, Marañón Lizana F, González Mendiola R, Prieto Montaña P, Sánchez Cano M. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins. *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 39-42.

77. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H. and Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191-1194.
78. Spuerger P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of α caseins from cow, sheep, goat. *Allergy* 1997; 52: 293-298.
79. Restani P, Garaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross – reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 997-1004.
80. Vincenzetti S, Foghini L, Pucciareli S, Polzonetti V, Cammertoni N, Beghelli D, Polidori P. Hypoallergenic properties of donkey's milk: a preliminary study. *Vet Ital* 2014; 50: 99-107.
81. Fritsche R, Pahud J, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to betalaktoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 266-273.
82. Vandenplas Y, Elisabeth DG, Devreker T. Treatment of cow's milk allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014; 17: 1-5.
83. Vandenplas Y, Greef D. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatrica* 2014; 103: 243-250.
84. Saltzman R, Kelleher M, Spergel J. Baked milk oral food challenges: a single-center pediatric hospital experience. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 87-90.
85. Mudd K.E, Driggers S.K, Matsui E.C, Wood R.A. Home introduction of baked milk in children with a history of milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 12: 52-58.
86. Kidon MI, Deutch M, Yaron M, Goren A, Siedletzki A, Steinberg S, Reshef A. Baked proteins in the management of cow's milk and egg allergic children, less than 2 years of age: are infants at increased risk of breakthrough reactions? *J Allergy and Clin Immunol* 2012: 100-110.

87. Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, Hesterberg PE. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1215-1216.
88. Nowak-Wegzyn A, Strong B, Fernandez K, Bahnson T, Sampson H. Increasing tolerance to less extensively heat-denatured (baked) milk products in milk allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 234.
89. Hong JC, Knutsen P. The role of skin prick testing and specific IgE to boiled versus unheated cow milk in cow milk allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 77.
90. O'Keefe A, Lejtenyi C, Ben-Shoshan M. Anaphylaxis to baked milk: a case presentation and review of literature. *Emergency Med* 2013; 4: 1-3.
91. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 309–313.
92. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Reaction in the first month of life and a lower eliciting dose are risk factors for persistence of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy and Clin Immunol* 2010; 129: 21-28.
93. Barbosa C, Gushken A, Yonamine G, Castro AP, Pastorino A, Jacob C. Tolerance to baked milk in Brazilian children with persistent cow's milk allergy. *Clinical and Translational Allergy* 2015; 5: 165.
94. Sampson HA, Konstantinou GN, Kattan JD, Masilamani M, Strong BD, Paytner E, et al. Tolerance to extensively heated (baked) milk clinical-immunological phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 131: 2.
95. Lin J, Wang J, Bardina L, Goldis M, Sampson HA. Correlation of IgE affinity with different clinical phenotypes of milk allergy. *J Allergy and Clin Immunol* 2010; 125: 695-702.
96. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Wegzyn A, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size and immunoglobulin levels distinguish degree of cow's milk tolerance. *J Allergy and Clin Immunol* 2013; 131: 180-186.

97. Sommanus S, Kerddonfak S, Kamchaisation W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, Benjaponpitak S. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein intolerance. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32: 171-177.
98. Kuitunen M, Englund H, Remes S, Movérare R, Pelkonen A, Borres MP, Mäkelä MJ. High IgE levels to α -lactalbumin, β -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy* 2015: 1-20.

6. EKLER

EK-A

HASTA GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; inek sütü alerjisi tanısı konulan çocuklarda keçi ve koyun sütü arasındaki çapraz duyarlılığı ve ısıtılmış süt ürünlerine klinik reaktiviteyi değerlendirerek; inek sütü alerjisi tanısı olan çocuklarda alternatif süt ürünlerini belirlemek ve bu çocuklarda koyun, keçi sütü ve ısıtılmış süt ürünü olan peynir ile beslenme durumunda gelişebilecek olası anaflaksi riskini belirlemek, inek sütü proteinlerine spesifik IgE düzeylerine bakarak inek sütü alerjisinin geçici veya kalıcı olabileceğini önceden tespit etmektir.

Bu çalışmada çocuğunuza non travmatize olarak deri prick testi ve atopi yama testi yapılacaktır. Deri prick testi besin alerjisi tanısında uygulanan bir testtir. Uzman ellerde ve acil girişim için gerekli koşulların varlığında uygulanması hemen hiçbir zaman sorun oluşturmaz. Yıllardır bütün ülkelerde uygulanmakta olup sistemik reaksiyon (deri döküntüsü nefes darlığı,şok vb.) gelişen olgu sayısı çok azdır. Test bölgesinde gelişebilecek kızarıklık ve şişliklerin çoğu birkaç saat içinde tümüyle geriler. Bu tip reaksiyonların yaşamsal önemi yoktur.

Çalışmamızın diğer aşamasında çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan sizin rızanızla 2 ml kan alınacaktır. Alınan kan örneğinden kanda inek sütü, koyun sütü, keçi sütü, inek sütü alt grup proteinleri spesifik Ig E düzeyleri çalışılacaktır. Araştırmaya davet edilmenizden nedeni çocuğunuzda inek sütüne alternatif besin ürünlerini belirlemek ve inek sütü alerjisinin kalıcı olup olmadığına bakmaktır.

Çalışmamızın son aşamasında çocuğunuzda inek, koyun, keçi sütlerine olan alerji oral provokasyon testi ile belirlenecektir. Bu test uzman ellerde ve acil girişim için gereken koşulların varlığında verilen her doz sonrasında klinik değerlendirme ve muayene yapılmak suretiyle yapılacaktır. En yüksek doza ulaşıldığında hasta gelişebilecek Ig E aracılıklı reaksiyonlar için en az 4 saat daha klinikte izlenecektir. Hastalar klinikte bulunduğu 4 saat içerisinde herhangi bir semptom gelişmez ise evlerine gönderilecektir. Ancak hastada evde oluşabilecek geç reaksiyonlar açısından 72-96 saat süresince çocuğun takibi için aileler uyarılacak ve bu konuda bilgilendirilecektir. Tüm hastaların aileleri ile test bitiminden 72 saat sonra telefon ile görüşülerek besin alerjisi düşündürecek bulguların varlığı sorulacak

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahiptir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız.

Katılımcının/ailesinin Beyanı

Sayın Doç. Dr. Mehmet KILIÇ başkanlığında Sayın Dr. Lütfiye ÇILKOL tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "İnek sütü alerjisi olan çocuklarda koyun ve keçi sütüne çapraz duyarlılığın bakılması ısıtılmış süt ürünlerine klinik reaktivitenin değerlendirilmesi" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Lütfiye ÇILKOL'a 05052955897 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:
soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Adı soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı

Adres:

Tel:

İmza:

EK-B

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

Ad Soyad:

Tarih:

Dosya No:

Yaş:

Telefon:

Cinsiyet:

Adres:

1. İnek sütü allerjisi semptom başlama yaşı:
2. Hastanın tanı yaşı:
3. Klinik tanısı (astım, atopik dermatit / ürtiker, Allerjik rinit, GIS semptomları)
4. Anne, baba ve kardeşte inek sütü allerjisi var mı? :
5. Ailede diğer allerjik hastalık öyküsü var mı (astım, rinit, atopik dermatit, ürtiker, anjioödem, ilaç allerjisi)
6. Ek gıdaya başlama yaşı:
7. Ek gıdalar :
8. Annenin sigara içme öyküsü :
9. Ailede sigara içen birey var mı:
10. Anne sütü alma süresi :
11. Çocuğun kullandığı multivitamin ve D vitamin preparatlarının ismi, dozu ve süresi:
12. İnek sütü dışında diğer sütleri (koyun, keçi) kullanmış mı? :
13. Peynir ile beslenme öyküsü :
14. Süt çocukluğu döneminde beslenme öyküsü (Anne sütü, Ek gıda) :
15. Eşlik eden süt dışındaki diğer allerjen varlığı:
16. Market ürünü tüketimi :
17. Sosyoekonomik öykü :
18. Kent :
19. Kırsal :
20. Gelir düzeyi :
< 1000 TL :
1000-1500 TL:
1501-2000TL:
2001-3000TL:

> 3000 TL :

21. Kullandığı ilaçlar :
22. Şimdiye kadar hangi besinlere allerji geliştirdi
23. Kaçında hastanede yattı? A)Yoğun bakım:
B) Servis:
24. Kaçında ayaktan tedavi aldı? :
25. Doğum öyküsü: (C/S-NSVY, Miad- hafta, gr)
26. Atopi öyküsü var mı? :

FİZİK MUAYENE:

Vücut ağırlığı: (p) Baş çevresi : (p)

Boy: (p)

LABORATUVAR:

Rutin tetkikler:

Ig E: Hb:

Htc: WBC:

Periferik Eoz % : PLT:

Deri Prick Testi:

Endurasyon Hiperemi Derecesi

İnek sütü

Koyun sütü

Keçi sütü

İnek sütü (prick to prick)

Koyun sütü (prick to prick)

Keçi sütü (prick to prick)

Negatif kontrol

Pozitif kontrol

Besin Yama (Patch) Testi:48.saat72.saat96.saat

İnek sütü

Koyun sütü

Keçi sütü

Besin Spesifik IgE Düzeyi:Besin spesifik IgE düzeyiDerecesi

İnek sütü

Alfalaktalbümin

Betalaktoglobulin

Kazein

Keçi sütü

Koyun sütü

Oral provakasyon testi:NegatifPozitifSemptomlarSemptom gelişme süresi

İnek sütü

Koyun sütü

Keçi sütü

Peynir

7. ÖZGEÇMİŞ

16.01.1986 tarihinde Tokat'ta doğdum. İlköğretimimi Tokat Turhal Yüzüncü Yıl ilkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Tokat Turhal Anadolu lisesinde okudum. 2004–2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi aldım. 2010–2011 yılları arasında Tokat Turhal Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Eylül 2011 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'da Araştırma görevlisi olarak eğitimime başladım. Halen aynı hizmette eğitimimi sürdürmekteyim.