



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

**İNEK SÜTÜ ALERJİSİNİN
DOĞAL SEYRİ**

**Dr. SÜLEYMAN NAZOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. Dr. GÜLBİN BİNGÖL KARAKOÇ**

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Beni yetiştiren ve her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babama, s¼rekli yanýmda olan ve tez hazırlanması esnasında sonsuz sabır gösteren eřim Esin'e ve biricik oğlum Berkay'a, yaramazlığıyla ve tez yapım aşamasında hayatıma yeni bir şekil veren kızım Elife ve tez yapımı ile yazımı aşamasında yardımlarını esirgemeyen aziz dostum Mehmet CİLBİZ ve Dr Tugay TEPE'ye sonsuz teőekk¼rlerimi sunarım.

Uzmanlı eğitimim sırasında yanýmda olan t¼m candan arkadaşlarıma içtenlikle teőekk¼r ederim.

Pediatrici uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gösterdikleri sabırları için t¼m hocalarıma, ayrıca tezimi hazırlarken yön bulmama yardım eden ve özellikle bana gösterdiği sonsuz sabrından dolayı çok değerli hocam Prof. Dr.G¼lbin BİNGÖL KARAKOÇ'a, sonsuz teőekk¼rlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Besin Alerjisinin Epidemiyolojisi	5
2.4.1. İnek sütünün Allerjenleri.....	8
2.4.2. İnek sütündeki Allerjenlerin kimyasal karakterleri:.....	9
2.4.2.1 Alfa-Lactoalbumin (ALA) (Bos d 4)	9
2.4.2.2. Beta-Lactoglobulin (BLG) (Bos d 5)	9
2.4.2.3. Bovine Serum Albumin (Bos d 69)	10
2.4.2.4. Kazeinler	10
2.4.3. Farklı Hayvan Türlerinin Süt Proteinleri Arasında Çapraz Reaktiviteler	10
2.4.4. Isıtma ile İnek Sütü Protein Alerjenitesi	11
2.5. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması	11
2.5.1. Mukozal Bariyer.....	11
2.5.2. Oral Tolerans.....	13
2.6. Besin Alerjisinin Patofizyolojik Mekanizmaları.....	14
2.6.1. IgE aracılı reaksiyonlar	15
2.6.2. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonu (Gecikmiş Hipersensivite)	16
2.6.2.1. Tip II antijen-antikor bağımlı sitotoksik reaksiyonlar	16
2.6.2.2. Tip III Antijen-Antikor Kompleks Aracılı İle Oluşan Reaksiyonlar:	17
2.6.2.3. Tip IV Hücre Aracılı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:	17
2.7. Besin Alerjisinde Tanımlar	18
2.8. Sistemlere Göre Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar.....	20
2.8.1. Besin ilişkili Anaflaksi:.....	20
2.8.2. Gastrointestinal Besin Alerjileri.....	20
2.8.2.1. Ig E aracılı Gastrointestinal Aşırı Duyarlılık	20
2.8.2.2. Eosinofilik özafajit (EoE)	20
2.8.2.3. Eosinofilik Gastroenterit (EG)	20
2.8.2.4. Besin proteini kaynaklı alerjik Protokolit (AP)	21
2.8.2.5. Besin Proteini kaynaklı Enterokolit Sendromu (FPIES).....	21
2.8.2.6.Oral Alerji Sendromu (OAS)	21
2.8.3. Besine Karşı Kutanöz Reaksiyonlar:	23
2.8.3.1. Akut ürtiker:	23

2.8.3.2.	Anjoödem	23
2.8.3.3.	Atopik Dermatit	23
2.8.3.4.	Alerjik Kontakt Dermatit(ACD)	24
2.8.4.	Solunumsal Semptomlar	25
2.8.4.1.	Astım	25
2.8.4.2.	Heiner Sendromu:	25
2.9.	İnek Sütü Alerjisinde Tanı	26
2.9.1.	Öykü ve Fizik Muayene	26
2.9.2.	Eliminasyon Diyeti.....	28
2.9.3.	Deri Prick Testi	29
2.9.4.	Serumda Alerjene Spesifik Ig E Ölçümü	29
2.9.5.	Oral Besin Yükleme Testi (OFC)	30
2.9.5.1.	Açık Besin Yükleme Testi:	32
2.9.5.2.	Tek Körlü Çalışmalar	32
2.9.5.3.	Çift körlü Plasebo kontrollü Besin Testi (DBPCFC).....	32
2.10.	İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular	35
2.10.1.	Ani Alerjik Reaksiyonlar	35
2.10.1.1.	Anaflaksi	35
2.10.1.2.	Gastrointestinal reaksiyonlar:.....	36
2.10.1.3.	Ig E Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar:.....	37
2.10.1.4.	Ig E aracılı Cilt reaksiyonları	37
2.10.2.	Non-Ig E aracılı İnek sütü alerjisinde klinik Bulgular	38
2.10.2.1.	Atopik Dermatit	38
2.10.2.2.	Gastrointestinal reaksiyonlar	39
2.11.	İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir	41
2.12.	İnek Sütü Alerjisinde Tedavi:	43
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1.	Olguların seçimi	45
3.2.	Laboratuar Yöntemleri	46
3.2.1.	Deri Prik Testi	46
3.2.2.	Örneklerde IgE Ölçümü	46
3.2.3.	Besin Spesifik IgE Ölçümü.....	46
3.2.4.	Açık Besin Yükleme Testi Protokolü	47
3.2.4.1.	Besin Yükleme Testi yapılacak Olguların seçimi	48
3.2.4.2.	Besin Yükleme Testi Hazırlık Aşaması	49
3.2.4.3.	Besin Yükleme Testi Protokolü	49
3.2.4.4.	Besin Yükleme Testi Sonunda Gözlenen Bulguların Değerlendirilmesi	50
3.3.	İstatistiksel Analiz	51
4.	BULGULAR	52
4.1.	Demografik Bulgular	52
4.2.	Tanı anında hastaların total IgE, deri testi ve Sp IgE ölçümleri	54
4.3.	İSA Saptanan Hastaların Klinik Bulguları	54
4.4.	Oral Besin Yükleme Testinde Yükleme Bulguları	55
4.5.	Tanı Anında Ek Alerjen Duyarlılığı	56
4.6.	İSA Tanılı Hastalarda Yıllara Göre Düzelleme Oranları	58
4.7.	İnhaler Alerjen Duyarlılığı	59
3.8.	Yılsonunda İSA düzelen hastaların özellikleri	62

3.9. 2. Yılsnunda İSA Düzelen Hastaların Özellikleri	66
3.10. 3. Yılsnunda İSA Duyarlılık Kazanan Hastaların Özellikleri	72
5-TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	86
KAYNAKLAR	88
EKLER	97
EK-1 :Çukurova Üni. Ped. Allerji Ve İmmunoloji Bilim Dalı İSA'li Hastalarının Doğal Seyir Ve Prognoz Tez Anket Formu	97
ÖZGEÇMİŞ	99

TABLO LİSTESİ

Tablo no.	Sayfa no.
Tablo.1 Prevalence of allergy to peanut, milk, egg, egg, fish, and crustacean shellfish	5
Tablo 2. 1. sınıf temel besin alerjenleri.....	7
Tablo 3. 2. sınıf temel besin alerjenleri.....	7
Tablo 4. Sindirilmiş besin antijenlerine karşı gastrointestinal bariyerler	12
Tablo 5. Besine karşı oluşan immunolojik reaksiyonlar ile klinik bulgular.	19
Tablo 6. Besine karşı alerjik gastrointestinal rahatsızlıklar.....	22
Tablo 7. Besine karşı oluşan kütanöz alerjik reaksiyonlar.....	24
Tablo 8. Besine karşı gelişen alerjik solunum yolları rahatsızlıkları.....	26
Tablo 9. Çocuklarda endurasyon çapına göre deri prick testinin tanısal doğruluğu.....	29
Tablo 10. Besin alerjisi tanısında kullanılan besin spesifik Ig E prediktif değerleri.....	30
Tablo 11. Besin yükleme testi yapılmaması gerek durumlar	31
Tablo 12. Besin alerjisine sistematik yaklaşım	34
Tablo 13: inek Sütü Alerjisinde Ig E ile ilişkili bulgular	35
Tablo 14. Miks veya Ig E aracılı olmayan İSA klinik bulgular:	38
Tablo 15. İnek Sütü Alerjisinde Risk Faktörleri	42
Tablo 16. Tolerans Gelişimini hızlandıran faktörler.	43
Tablo 17. Alerjen spesifik IgE için RAST sınıflaması.....	47
Tablo 18. Besin alerjisi ile ilişkili durumlar	48
Tablo 19. Besin yükleme testi için olguların seçimi.....	48
Tablo.20. Besin yükleme testi protokolü	50
Tablo 21. Besin yükleme testinde gözlenen erken ve geç reaksiyonlar.....	50
Tablo 22. Hastaların demografik özellikleri	52
Tablo 23. Ailede alerji öyküsü varlığı ve hastadaki klinik semptom ilişkisi	53
Tablo 24. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçları.....	54
Tablo 25. İSA Saptanan hastaların klinik bulguları	54
Tablo 26. Besin yükleme testi sırasında görülen klinik bulguları	56
Tablo 27. Süt alerjisine eşlik eden ek alerjenler	57
Tablo 28. Süt alerjisine eşlik eden ek alerjenlerin kombinasyonları	57
Tablo 29. İSA tanı hastalarda yıllara göre düzelme durumları.....	58
Tablo 30. İSA tanı hastalarda 3. Yıl sonunda gelişen inhaler alerjileri	59
Tablo 31. Üçüncü Yılın sonunda akar alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları	60
Tablo 32. Üçüncü Yılın sonunda mantar alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları.....	60
Tablo 33. Üçüncü yılın sonunda polen alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları.....	61
Tablo 34. Üçüncü yılın sonunda inhaler alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları.....	61
Tablo 35. 1. Yılda İSA düzelen hastaların demografik özellikleri	62
Tablo 36. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçlarına göre hastaların 1. Yılında İSA düzelme durumları.....	64
Tablo 37. İSA hastaların klinik bulgularına göre hastaların 1. yıl sonunda düzelme durumları ...	64
Tablo 38. Hastaların besin yükleme testi ve ek alerjen varlığı durumlarına göre 1. Yılında İSA düzelme durumları.....	65
Tablo 39. 1. Yılında İSA düzelme durumuna etkileyen ölçümlerin Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi	66
Tablo 40. İkinci yılında İSA düzelen hastaların demografik özellikleri.....	67
Tablo 41. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçlarına göre hastaların 2. Yılında İSA düzelme durumları.....	69
Tablo 42. İSA hastaların klinik bulgularına göre 2. Yılında İSA düzelme durumları.....	69
Tablo 43. Hastaların besin yükleme testi ve ek alerjen varlığı durumlarına göre 2. Yılında İSA düzelme durumları.....	70

Tablo 44. İkinci yılın sonunda İSA duyarlılık gelişme durumlarını etkileyen ölçümlerin Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi	72
Tablo 45. Üçüncü yılın sonunda İSA düzelen hastaların demografik özellikleri.....	73
Tablo 46. Tamı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçlarına göre hastaların 3. Yılsonunda İSA düzelme durumları.....	74
Tablo 47. İSA hastalarının klinik bulgularına göre 3. Yılsonunda düzelme durumları	75
Tablo 48. Hastaların besin yükleme testi ve ek alerjen varlığı durumlarına göre üçüncü Yılsonunda İSA düzelme durumları.....	76
Tablo 49. Üçüncü yılsonunda İSA düzelme durumlarına göre 3. Yılda ölçülen deri test sonuçları .	77
Tablo 50. Üçüncü yılsonunda İSA duyarlılık gelişme durumlarını etkileyen ölçümlerin Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi	77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No.	Sayfa No.
Şekil 1. Ig E aracılı Besin aşırı duyarlılığında mast hücre degranülasyon.....	16
Şekil 2. Ailede alerji öyküsü varlığı ve hastadaki klinik semptom ilişkisi.....	53
Şekil 3. İSA Hastaların klinik bulguları.....	55
Şekil 4. Hastaların Besin yükleme testi klinik bulguları bulguları	56
Şekil 5. İSA eşlik eden ek alerjenler	58
Şekil 6. İSA tanılı hastalarda yıllara göre düzelme oranları	59
Şekil 7. 1. Yıl sonunda İSA düzelme durumuna göre hastaların anne sütü alma süreleri.....	63
Şekil 8. Ailede alerji öyküsü varlığına göre hastaların 1. yıl sonunda İSA düzelme durumları.....	63
Şekil 9. 2. Yılsonunda İSA düzelme durumuna göre hastaların tanı yaşları	68
Şekil 10. 2. Yılsonunda İSA düzelme durumuna göre hastaların ek gıda başlama yaşları.....	68
Şekil 11. Deri testi sonuçlarına göre hastaların 2. Yılsonunda İSA düzelme durumları	71
Şekil 12. Üçüncü yıl sonunda İSA düzelme durumuna göre hastaların ek gıda başlama yaşları	74

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACD	: Alerjik Kontak Dermatit
AD	: Atopik Dermatit
ALA	: Alfa Lactalbumin
AP	: Alerjik Proktolit
AR	: Allerjik Rinit
BLG	: Beta lactoglobulin
BLG	: Beta Lactoglobulin
BSA	: İnek Serum Albumin
DAO	: Dünya Allerji Organizasyonu
DBPCFC	: Plasebo kontrollü çift kör besin yükleme testi
DRACMA	: World Allergy Organisation Diagnosis and Rationale for Action Against
Cow's	Milk Allergy
EG	: Eozinofilik Gastroenterit
EoE	: Eozinofilik Özafajit
EP	: Expert Panel
FDEİA	: Besin Kaynaklı Alerji ilişkili Anaflaksi
FPIES	: Besin Protein Kaynaklı Alerjik Protokolit
GALT	: Gut Associated Lymfoid Tissue
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni Sitimüle Edici Faktör
GÖR	: Gastroözafagial Reflü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
İSA	: İnek Sütü Alerjisi
MHC	: Major histocompatibility complex
OFC	: Oral besin yükleme testi
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
RAST	: Radioallergosorbent test
Sp Ig E	: Spesifik Ig E
SPT	: Cilt Prick Test
TGF-BETA	: Transforme edici growth faktör beta
Th	: T helper
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TRL	: Toll like receptor
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ÖZET

İnek Sütü Alerjisinin Doğal Seyri

Amaç: İnek sütü alerjisi genel popülasyonun %2-%3'ünü etkileyen ve çocuklarda görülen en yaygın besin alerjisidir. İlk üç yılda genellikle tolerans geliştiği için prognozunun iyi olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda amacımız inek sütü alerjisi tanısı almış hastaların doğal gidişatını araştırmak ve inek sütü alerjisine karşı tolerans kazanımına etkili faktörleri belirlemektir.

Olgu ve Yöntem: Bu çalışma besin yükleme testi ile kesin inek sütü alerjisi tanısı alan hastalarda yürütülmüş retrospektif bir çalışmadır. Çalışmada 102 hasta dosyası incelendi ve besin yükleme testi ile inek sütü alerjisi tanısı almış ve takip süreleri en az 3 yıl olan 59 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyeti, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, ailede atopi öyküsü, anne sütü alma süreleri, ek gıdalara başlama yaşı sorgulandı. Total Ig E, süt spesifik Ig E, deri testi sonuçlarına bakıldı. İlk başvuru anında inek sütü alerjisinin neden olduğu klinik semptomlar ile hastalığın tolerans gelişimine etki eden faktörler incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %61 (36) erkek, %39 (23) kızdı. Semptomların başlama yaşı 5 ay (1-48), ortalama tanı yaşı 10 (2-108) aydı. Anne sütü alma süreleri ortalama 8 aydı ve ek gıdalara başlama yaşı ortalama 4'üncü aydı. Hastaların %61'inin (n=36) ailesinde atopi öyküsü mevcuttu. En sık görülen klinik tanı %68 (n=40) hastada atopik dermatit/ürtikerdi. Geri kalan hastaların %20'inde (n=12) bulantı kusma, ishal ile ilgili gastrointestinal semptomlar, %14'ünde (n=8) astım ve %10'unda (n=6) rinit ile ilgili semptomlar vardı. Tanı anında ölçülen süt spesifik Ig E değeri 3,26 kUA/L(0-101), total Ig E 133 IU/ml (6,78-987) idi. Hastaların %46'ında (n=27) deri testi 3*3 cm üzerinde genişliğe sahipti. En sık eşlik eden alerjen %49 (n=29) oran ile yumurta alerjisiydi. Eşlik eden diğer alerjenler 6 (%10) hastada da dana eti alerjisi, 2 (%3) hastada keçi sütü, 1 (%2) hastada soya sütü alerjisi görüldü. Astımlı hastaların %50'sinde akar, %37'sinde mantar alerjisi gelişti. Üçüncü yılın sonunda toplam 9 (%15) hastada inhaler alerji tespit edildi. Hastaların %31'inde (n=18) birinci yılın sonunda, %68'inde (n=40) ikinci yılın sonunda, %83'ünde (n=49) 3 yılın sonunda İSA'inde düzelme görüldü. Çalışma sonunda 10 hastanın 3'üncü yılın sonunda duyarlılıkları devam etmekteydi. İnek sütü alerjisinde duyarlılığın devam etmesinde aile öyküsünün pozitif olması (p=0,048), birlikte dana eti alerjisinin varlığı (p=0,011), süt spesifik Ig E değerinin yüksek olması (p=0,006) ve hastada astım kliniğinin olması etkili faktörlerdi.

Sonuç: Çalışmamızda izlenen 59 hastanın 18'inde (%31) birinci yılın sonunda, 40 hastada (%68) ikinci yılın sonunda, 49 hastada (%83) 3 yılın sonunda düzelme görüldü. Çalışma sonunda 10 hastanın inek sütü alerjisi devam etmekteydi. Ailede atopi öyküsü olması ilk yılın sonunda inek sütü alerjinin düzelmemesini 3,601 kat artırıyordu. Ayrıca astım, hastaların prognozunu daha kötü etkilediği görüldü. Süt spesifik Ig E değeri

yüksek hastalarda prognoz, spesifik Ig E değeri düşük olanlara göre daha kötü ve 3 yılın sonunda düzelmeme üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi. Beraberinde dana eti alerjisinin olması İSA'nin devam etmesinde etkili aktörlerdi. Astım hastalarında 3'üncü yılın sonunda %50'inde akar alerjisi gelişti.

Anahtar Kelimeler: İnek sütü alerjisi, İnek sütü alerjisi doğal seyri,

ABSTRACT

Natural Progress of cow's milk Allergy

Background and aim: Cow's milk allergy is the most common food allergy effecting %2-3 of pediatric population. Due to tolerance growth in first 3 years, prognosis is good. Our purpose in our study was to research natural progress and determines factors affective on tolerance in patients with the prognosis of cow's milk allergy.

Patients and Methods: This study is a retrospective study of patients who was diagnosed cow milk allergy with OFC (Oral Food Challenge). In this study 102 patient files analyzed and patients with certain diagnosis by using OFC and 3 years of follow up were included. Patients' gender, symptom onset age, diagnosis age, family history of atopi, duration of breastfeeding, age at onset of complementary foods were questioned. Ig E, milk spesific Ig E and skin prick test results were analyzed. Clinic symptoms of cow milk allergy at first contact and affecting factors were evaluated. Tolerance and risk factors for the persistence of CMA at the and of the 3rd year were also analyzed.

Results: There were 36 male (61%) and 23 female (39%). %61 (36) of patients had family history of atopy. Mean diagnosis age was 10 (2-108) months. Mean breast feeding duration was 8 months and mean age at onset of complementary foods was 4 months. Most common clinical diagnosis was atopic dermatitis/ urticaria (%68). Patients showed %20 gastrointestinal symptoms, %14(n=8) had asthma, and %10 (n=6) had the diagnosis of rhinitis. Milk specific Ig E levels at the diagnosis was 3,26 kUA/L (0-101), total Ig E level was 133 IU/ml (6,78-987). %46 (27) of patients had skin prick test at over 3x3 cm wheal diameter. Most accompanying allergen to cow milk allergy was egg allergy in and seen 29 (%49) patients. 6 patients (%10) had beef allergy. After 3 years it was detected that %15 (9) patients had grown inhalant allergy. %50 of patients with asthma had mite, %37 of patients had mold allergy. %31 (18) of patients recovered at the end of first year, %68 (40) after 2 years and %83 (49) recovered after 3 years. Positive family history (p=0,048), presence of beef allergy (p=0,011), high levels of milk specific Ig E (p=0,006), skin prick test positivity (p=0,025), presence of asthma clinic were the factors that effected persistent cow milk allergy.

Conclusion: In our study family atopy history increased persistency of CMA 3,601 times at the end of first year. Also it was detected that asthma effected prognosis. Prognosis were poor in the patients with higher milk specific Ig E levels. Positive skin prick test presences of beef allergy were the other factors effective on persistency.

Keywords: Cow's milk Allergy, cow's milk allergy prognosis, cow's milk allergy natural history.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

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 düşmektedir⁽¹⁾. İnek sütü alerjisinin bebeklerde ve çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olduğu ve genel popülasyonun %1-3'ü etkilediği düşünülmektedir⁽²⁾. Bebeklik döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler içinde ilk sırayı inek sütü ve yumurta almaktadır.⁽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 yürüyüşün başlangıcı olarak adlandırılır⁽⁴⁾. İnek sütü alerjisinin ailesinde atopi olan bebeklerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir⁽⁵⁾. Epidemiyolojik çalışmalar İnek sütü alerji sıklığının %1,9-%7,5 arasında değiştiği görülmektedir⁽⁴⁾. Ülkemizde bebeklerde inek sütü alerjisi ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır. Dr. Altıntaş D. ve ark çalışmasında inek sütü alerji sıklığı %1,55 olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. Bu sonuç batılı ülkelerle karşılaştırıldığında ülkemizde inek sütü alerjisi sıklığının daha az olduğunu gösterir.

İnek sütü proteinine karşı gelişen alerjik reaksiyonlar hayatı tehdit eden reaksiyonlardan kronik veya uzun süreli hastalıklara kadar değişik klinik özellikler gösterir. İSA'nın altında yatan mekanizma genellikle Ig E aracılı alerjik mekanizmadır. IgE yapımını Casein (Bos d 8), alfa-laktoglobülin (Bos d 4), beta-laktalbumin (Bos d5) ve bovine serum albumin (Bos d 6) gibi farklı inek sütü proteinleri etkiler⁽⁷⁾. İnek sütü proteine karşı oluşan Ig E aracılı reaksiyonlar ilk 2 saat içinde oluşur. Bu reaksiyonlar deri, solunum sistemi gastrointestinal sistem veya kardiyovasküler sistem ile ilgilidir. Bazı grup vakalarda advers reaksiyonlar hücre aracılığı veya Ig E ve non-Ig E aracılı mekanizmaların birlikte etkileşimiyle olur. Proctolit ve FPIES hücre aracılı

reaksiyonlar tarafından oluşturulur. Atopik dermatit ve eozinofilik gastroenterit gibi rahatsızlıklar IgE ve non-IgE reaksiyonların birlikte etkisiyle oluşabilir⁽⁸⁾.

Birçok çalışma, hastaların çoğunun 3 yaşına kadar İSA'ne karşı düzelme olduğunu bildirmiştir. Bu durum İSA'sinin prognozunun iyi olduğunu göstermiştir^(1,9). Yine de retrospektif raporlar süt alerjisinin geçmesi için daha uzun bir süre gerektiğini göstermektedir. İSA'sine karşı toleransın, ortalama olarak eskiden düşünüldüğü gibi erken okul çağında değil daha çok adolesan döneminde oluştuğu görülmüştür. Ayrıca, inek sütüne karşı tespit edilebilir spesifik IgE düzeyleri yüksek olmayan infantlarda, IgE aracılı İSA olanlara göre daha erken spontan iyileşme oranı vardır⁽¹⁰⁾.

İnek sütü ve ürünlerinin kullanımından kaçınma, hala tüm çocuklarda İSA tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Tedavide formül mamalar veya diğer memeli sütleri kullanılabilir. Nutrisyonel bakış dışında, bu yaklaşım kazayla süt alımı veya farkında olmadan süt veya süt ürünleri içeren gıdaların alımı riskini dışlamaz. Buna ek olarak, diyetten yeniden süt ve süt ve süt ürünlerinin eklenmesinden önce süttan ne kadar süre kaçınılması gerektiğine dair çalışma raporları değişkendir. Genellikle çocukların İSA'ından kurtulduklarını veya devam ettiklerini öğrenebilmek için her yıl yeniden değerlendirilmelidir⁽¹¹⁾.

Diğer yandan, İSA' inde kür sağlamak (veya uzun süreli remisyon oluşturmak) için etkili bir farmakolojik tedavi yoktur. Bu nedenle, en azından ciddi advers reaksiyon riski altında olan hastalara sunulabilecek güvenli, ucuz ve uygulanabilir bir terapötik yaklaşıma ihtiyaç vardır. Bu anlamda, alerjene özgü spesifik immünoterapi veya alerjen desensitizasyonu, respiratuar veya arı venomu alerjisinde olduğu gibi, Ig E aracılıklı immün cevabı modifiye edebilir ve uzun süreli bir koruma sağlayabilir. Bu nedenle, 1980 lerden başlamak üzere immünoterapi yaklaşımı besin alerjisini tedavi etmede ilgi çekici bir strateji olarak kabul edildi. Ancak fıstık ekstresi ile subkütan olarak yapılan ilk girişimler kabul edilemez oranda ciddi advers olaylara yol açmıştır. Bu yüzden, tolerans veya desensitizasyon elde edebilmek için besinlerin oral yolla uygulanması tasarlanmış ve bu özellikle İSA için uygun bir tedavi metodu olarak değerlendirilmiştir.. Bu iddia ile ilgili birçok klinik çalışma mevcuttur. Oral İmmünoterapinin endikasyonlarını, kontrendikasyonlarını ve pratik yönlerini daha iyi tanımlayabilmek için çalışmalar devam etmektedir. Non-Ig E aracılıklı besin alerjileri için kayda değer bir spesifik çalışma henüz yoktur⁽¹²⁾.

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Pediyatrik Alerji ve İmmunoloji polkliniğinde inek sütü alerji tanısı almış hastaların klinik karakteristiklerini tanımlamak, İSA'nin doğal seyrini, prognostik faktörlerini, ve tolerans kazanım sürelerini etkileyen klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnek sütü alımından sonra istenmeyen reaksiyonlar doğum sonrası herhangi bir yaşta görülebilir. Hatta bu durum anne sütü ile beslenen infantlarda da görülebilir. Bu reaksiyonları tümü alerjik doğada değildir. Bu nedenle farklı tanımlamalar yapılmıştır. 2001 yılında Avrupa'da ve daha sonra Dünya Alerji Organizasyonu (DAO) yayınladığı kılavuzda inek sütü hipersensivitesi tanımı non-alerjik hipersensiviteyi inek sütü intoleransı alerjik süt hipersensivitesini ve inek sütü alerjisi (İSA) kapsayan şekilde yapılmıştır. World Allergy Organization Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy'de (DRACMA) ve DAO'da yapılan alerji tanımı spesifik immünolojik mekanizmalarla başlatılan bir hipersensivite reaksiyonudur. İSA'lı çocukların çoğunda süt alerjisi Ig E aracılığıyla ve atopik bünye ile birlikte egzema, alerjik rinit ve/veya astım ile birlikte ortaya çıkabilir. Ancak hastaların bir kısmında süt alerjisi non-Ig E aracılığı olmakta ve bunlarda gastrointestinal (GIS) semptomlarla kendini gösterir ⁽¹¹⁾.

2.2. Tarihçe

İlk kez Hipokrat tarafından yaklaşık 2000 yıl önce besine (süt) bağlı istenmeyen reaksiyonlar tarif edilmiştir. Antik roma söylentileri de, Romalıların, bir çok insan tarafından güvenli bir şekilde tüketilen besinlerin ara sıra diğerlerinden olumsuz reaksiyonları tetiklediklerini bildiklerini göstermektedir. 1921'de Prausnitz ve Kustner kendileri üzerlerinde deney yaparak balığa karşı alerji gelişimini göstermiştir. Balık alerjisi olan Kustner'in serumu Prausnitz'in ön koluna enjekte edildikten sonra, Prausnitz'te pasif olarak duyarlı hale getirilen bölgesinde bir kızarıklık ve ateş olmuştur. ⁽¹³⁾ 1950'den sonra yapılan klinik çalışmalarda inek sütünün diyetten çıkarıldığı olgularda alerji bulgularının ortadan kaybolduğu gözlenmiştir. 1976'da May'in, besin alerjisini tanımlamak için çift kör plasebo kontrollü oral besin yükleme (double blind

placebo controlled food challenge-DBPCFC) testi geliştirmesinden sonra besin alerjisi tanısında yeni döneme girilmiştir.⁽¹⁴⁾

2.3. Besin Alerjisinin Epidemiyolojisi

Besin alerjisinin prevalansı bilinmemekle birlikte son yıllarda giderek arttığı tahmin edilmektedir. Gerçek prevalansı belirlemeyi güçleştiren faktörler, çalışmalarda sadece yaygın besin alerjilerinin kullanılması, Ig E aracılı 170'den fazla besinin dahil edilmemesi, insidansın son 10-20 yılda değişmesi ve çalışmalar arasındaki tutarsızlıktır. Çocuklarda görülen en sık besin alerjisi inek sütü alerjisidir⁽³⁾. Besin alerjisinde olduğu gibi inek sütü alerjisinde de prevalans hakkında gerçek veri yoktur. Toplum taramaları ve coğrafi farklılıklar belirlenmemiştir. Süt alerjisi, tanı konmuş İSA'ya göre daha sıktır⁽¹¹⁾. Genel olarak besin alerjileri pediatrik yaş grubunda erişkine oranla daha sık görülür. Japonya'da yapılan çok merkezli çalışmada İSA prevalansı % 0,21, düşük doğum ağırlıklı prematürlerde (1000 gr altında) % 0,35 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Rona et al tarafından yapılan metanaliz yöntemi ile 51 ülkeden gelen verilerle besin alerjisini 5 farklı besine göre ayrı ayrı sınıflamaktadır. Tablo.1 gösterildiği gibi bu prevalans çocuklarda ve yetişkinlerde sırasıyla %12 ve %13 tür⁽¹⁷⁾.

Tablo.1 : Prevalence of allergy to peanut, milk, egg, egg, fish, and crustacean shellfish

Diagnostic criteria	Overall					
	prevalence	peanut	Milk	Egg	Fish	crustacean shellfish
Self-reported symptoms:Children	12%					
Self-reported symptoms:Adults	13%					
Self-reported symptoms:All ages		0,6%	3%*	1,0%	0,6%	1,2%
Symptoms plus SPT or serum IgE:						
All ages	3%	0,8%	0,6%	0,9%	0,2%	0,6%
Food Challenge: All ages	3%	NE	0,9%	0,3%	0,3%	NE

NE, Not estimated; SPT, Skin prick test

*Greater prevalence in children than adults, not specifically estimated but it appears to be about %6 to %7 in children and %1 to %2 in adults.

Besine karşı alerjiler, yaşamın ilk yıllarında çok yaygındır. Dr.Bock ve arkadaşlarının yaptıkları doğum kohort çalışmasında, 480 bebek doğumdan 3 yaşına kadar takip edilmiş ve poliklinik takibinde aileler ile yapılan anket sonucunda çoğu ilk bir yıl içinde olmak üzere çocukların %28'inin besinlere karşı reaksiyon olduğu ifade edilmiştir. Bu çocukların ancak 38'inde (% 8) oral besin yükleme testinde pozitif sonuç elde edilmiştir⁽¹⁸⁾. Farklı ülkelerde yapılan prospektif çalışmalarda yenidoğan bebeklerin yaklaşık %2,2-2,5'un yaşamlarının ilk yıllarında inek sütüne karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermektedir^(19,20). Ülkemizde bebeklerde inek sütü alerjisi ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Dr. Altıntaş D. ve arkadaşlarının çalışmasında inek sütü alerjisi sıklığı %1,55 olarak bulunmuştur ⁽⁶⁾. Ülkemizde Besin alerjisi sıklığına ilişkin yapılan bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'ne 2002-2007 tarihleri arasında başvuran besin alerjili çocukların dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada bir yaşından küçük çocuklarda en sık inek sütü ve yumurta alerjisi, bir yaş ve daha büyük çocuklarda fındık, fıstık, ceviz, et, ve balık alerjisi tespit edilmiştir. Süt ve yumurta alerjisine yönelik Avrupa çalışmasında; Danimarka kohortunda 1749 çocuk doğuştan 3 yaşına kadar izlenmiştir. Öykü, OFC, SPT, ve spesifik Ig E değerlendirilmiş. Süt alerji %6,7 'sinde saptanmış. %2,2'sinde kesin tanı konmuştur. 39 çocuğun %54'ü Ig E aracılı alerji, kalan %46 non-IgE aracılı diye sınıflandırılmış⁽²¹⁾.

2.4. Besin Alerjenleri

Günlük beslenmede diyet çok farklı besinlerden oluşmasına rağmen bunların pek azı besin alerjisine neden olur. Gastrointestinal yol ile alınan bir besine duyarlılık gelişebilir, ve bu duyarlılığa neden olan besinler 'geleneksel' veya sınıf bir besin alerjisi olarak adlandırılır. Solunum yoluyla alınan alerjen de bir besine karşı çapraz reaksiyon gösterebilir. Bu besinlere de ikinci sınıf besin alerjisi olarak adlandırılır ⁽²²⁾. Birinci sınıf besin alerjenleri olarak tanımlanan esas besin alerjenleri 10 ila 70 kDa arasında değişen moleküler ağırlıkları olan suda çözünen glikoproteinlerdir ve ısı, asit ve proteaz tedavisine karşı dayanıklıdırlar (Tablo.2)⁽²³⁾. İkinci sınıf besin alerjenlerine özgü belirli bir fizyokimyasal özellik yoktur. Genellikle bitki kökenli proteinlerdir. Bunların çoğunluğu ısıya dayanıksızdırlar ve izolasyonları güçtür (Tablo.3)⁽²³⁾.

Tablo.2 1. sınıf temel besin alerjenleri

Protein Fraksiyonu	Toplam besin proteininin yaklaşık olarak %'si	Mol ağırlığı (kDa)	Adlandırması
İnek sütü			
Kazeinler	76-86	19-24	
α_{s1} - kazeini	53- 70	27	Bos d 8
α_s - kazeini	45- 50	23	
β - kazeini	25-35	24	
κ - kazeini	8-15	19	
whey proteini	14- 24		
β - lactoglobulin	7- 12	36	Bos d 5
α - lactoalbumin	2- 5	14	Bos d 4
Bovine serum albumin	0.7- 1.3	69	Bos d 6
Tavuk Yumurtası Beyazı			
Ovomükoid	11	28	Gal d 1
Ovalbümin	54	45	Gal d 2
Ovotransferin	12- 13	78	Gal d 3
Fıstık			
Visilin		63	Ara h 1
Konglutine		17/ 19	Ara h 2
Glisinin		64	Ara h 3
Soya Fasulyesi			
Glisinin G1 asitik zincir		40	
Profilin		20	Gly m 3
Balık			
Parvalbumin		12	Gad c 1
Karides			
Tropomiyosin		36	Pen a 1
Lipid transfer proteinleri (Patojen bağıntılı protein grupları 14)			
Elma		9	Mal d 3
Kayısı		9	Pru ar 3
Şeftali		10	Pru p 3
Erik		9	Pru d 1
Mısır		9	Zea m 14

Tablo.3 2. sınıf besin alerjenleri

Protein	Adlandırması	Protein Fraksiyonu	Mol Ağırlığı (kDa)
Lateks- meyve çapraz reaksiyonu			
Patojen bağıntılı protein 2 grubu			
Lateks	Hev b 2	β -1,3 glukonaz	34/36
Avokado			
Muz			
Ceviz			
İncir			
Kivi			
Patojen bağıntılı protein 3 grubu			
Lateks	Hev b 6.02	Kitinaz	5
Avokado	Pers a 1	Endokitinaz	32
Kestane			
Patojen bağıntılı protein 5			
Elma	Mal d 2	Taumatın- homolog	31

(Tablo 3 devamı)

Kiraz	Pru av 2	Taumatın	23.3
Huş ağacı Bet v 1 homologları (patojen bağıntılı proteinler 10)			
Elma	Mal d 1	Bet v 1 homolog	
Kiraz	Pru av 1	Bet v 1 homolog	
Kayısı	Pru ar 1	Bet v 1 homolog	
Armut	Pyr c 1	Bet v 1 homolog	18
Havuç	Dau c 1	Bet v 1 homolog	
Kereviz	Api g 1	Bet v 1 homolog	16
Maydanoz	pcPR 1 ve 2	Bet v 1 homolog	
Fındık	Cor a 1	Bet v 1 homolog	17
Huş ağacı Bet v 2 homologları (kereviz- misk otu- baharat sendromu)			
Lateks	Hev b 8	Prolifin	14
Kereviz	Api g 4	Prolifin	
Patates		Prolifin	
Kiraz	Pru av 4	Prolifin	15
Armut	Pyr c 4	Prolifin	14
Fıstık	Ara h 5	Prolifin	15
Soya fasulyesi	Gly m 3	Prolifin	14

2.4.1. İnek sütünün Allerjenleri

Yenidoğanın besi düzenine giren ilk yabancı protein, inek sütüdür. Genel olarak IgE aracılı olan ve IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında çocuklarda en sık gözlenen reaksiyon besin alerjisidir⁽²⁴⁾. İnek sütünde insanlarda antikor yapımına neden olabilecek en az 20 protein bileşeni bulunur⁽²⁵⁾. Bunlardan bazıları major, bazıları minör allerjen olarak tanımlanır. Süt proteini fraksiyonları, kazein ve Whey proteini olarak sınıflandırılır. Kazeinler süte ' sütsü' görünüm veren micel komplekslerde bulunur. İnek sütündeki proteinlerin % 80'ini kazein, bununda % 70'ini alfa S1 ve beta kazeindir. β -Laktoglobulin (BLG) insan sütünde bulunmaması nedeniyle geçmişte inek sütünün en önemli allerjeni olarak kabul edilmiştir⁽¹¹⁾. Proteinlerin sindirilebilirlikleri ile allerjenlikleri arasında açık bir ilişki yoktur. Kazein fraksiyonu yağsız süttten pH 4,6 çöktürülebilir. Dört ana kazein proteininden oluşmuştur. Bunlar α_{s1} , α_{s2} , β , ve κ proteinleridir. Whey proteini ise β -laktoglobulin, α -laktalbumin, bovine immunglobulin, sığır serum albumini ve küçük miktarlarda çeşitli proteinler (laktoferin, transferin, lipaz, esteraz) içerir. Süt allerjenlerinin kaynatma, pastörizasyon ve evaporasyon işlemlerinden sonra da biyolojik aktivitelerini korurlar^(11,26).

Goldman ve ark. süt proteinlerinin allerjenlerini ilk olarak incelemiştir. Süt alerjisi olduğu bilinen 85 çocuğa eşit konsantrasyonlarda saflaştırılmış süt proteinleriyle (kazein, α -laktalbumin, betaglobulin ve Bovine serum albumin) deri testi yapılmış, süt

alerjisi olmayan kontrol grubuna da aynı işlem uygulanmıştır. Deri testi sonucu süt alerjisi olduğu bilinen grubun %68 de, kontrol grubunun % 59 da pozitif bulunmuştur. Süt alerjisi olan grupta, deri testi kontrol grubuna göre daha yüksek pozitif saptanmıştır. Aynı çalışmada cilt testinde süte alerjisi tespit edilen 50 çocuğun, 30'unda iki yada daha fazla süt proteinine karşı alerji saptanmıştır⁽²⁷⁾. Aynı çalışmanın ikinci ayağında artırılmış süt proteini verilen 45 çocuğun % 62'i β -lactoglobulin, % 60'ı kazeine karşı, %53'ü α -lactalbumine karşı, % 52'i sığır serum albumine karşı reaksiyon vermiştir⁽²⁸⁾.

2.4.2. İnek sütündeki Alerjenlerin kimyasal karakterleri:

İnek sütü içerisinde duyarlı bireylerde alerjik reaksiyona yol açabilecek pek çok protein bulunur. İnek sütündeki whey ve kazein proteinleri toplamda 5 majör komponent içerir. Uluslararası tanımlamada alerjenler bazı kısaltmalarla isimlendirilir. Aile (büyük harfle başlayan ilk 3 harfin yazıldığı kısaltma), ve tür italik olarak linnean taksonomisinde yazılırken alerjenin tanınip karakterize edildiği sıraya göre arapça bir numara verilir⁽¹¹⁾.

2.4.2.1 Alfa-Lactoalbumin (ALA) (Bos d 4)

Alfa-Laktoalbumin (ALA), lizozim süper ailesine ait bir whey proteindir. Laktoz sentazın düzenleyici bir alt ünitesidir. Meme bezlerinde üretilir ve tüm sütlerde bol miktarda bulunur. Yüksek oranda kalsiyum bağlama özelliği vardır. ALA'nın süt alerjisindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Prevelans çalışmalarında hastaların %0-80'inden ALA proteinine karşı reaksiyon verdiği gözlenmiştir⁽¹¹⁾.

2.4.2.2. Beta-Lactoglobulin (BLG) (Bos d 5)

Beta-Laktoglobulin (BLG), inek sütünde en çok bulunan bir Whey proteindir. İnsan sütünde bulunmaz. Lipocalin alerjen ailesine aittir ve meme bezinde sentez edilir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir ancak retinol transportunda görev aldığı düşünülmektedir. Fizyolojik koşullar altında BLG'nin monomer ve dimer formları

dengeli oranda bulunur. İzoelektrik noktada dimerler daha fazla oktamerlere dönüşür. İnsan sütünde bulunmamasından dolayı İSA'daki en önemli alerjen olduğuna uzun süre inanılmıştır⁽¹¹⁾. Litaratürde alerjik bireylerde bu proteine karşı verilen reaksiyonun % 13-76 arasında olduğu bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

2.4.2.3. Bovine Serum Albumin (Bos d 69)

Bovin serum albumi (BSA) whey'in temel proteini'dir. Temel fonksiyonu kan kolloid basıncın düzenlenmesidir. BSA sadece süt alerjisinde rol almaz, aynı zamanda sığır etine karşı alerjik reaksiyonlardan da sorumludur⁽²⁹⁾. Sığır etine alerjisi bulunan çocuklarda ani alerjik semptomları indüklediği DBPCFC' de gösterilmiştir⁽²⁹⁾. İnek sütünde bu proteine reaksiyon gösterenler % 0-88 olup, % 20 hastada da klinik semptomlar gözlenmiştir⁽¹¹⁾.

2.4.2.4. Kazeinler

Kazeinin çoğu koloidal partiküllerinin bir araya gelmesiyle oluşur ve biyolojik fonksiyonları memelilerin yenidoğanlarına kalsiyum fosfatın transportudur. Kazein 4 farklı protein içerir. Bunlar alfa S1, alfa S2, beta ve kapa kazein. Diğer bir grup gamma kazein sütün içinde çok az miktarda bulunur ve beta kazeinin proteolizinin ürünüdür⁽¹¹⁾. Kazein fraksiyonundaki proteinlerin benzerlikleri düşük olmasına rağmen, bir çok kazeine karşı çoklu sensitizasyon sıklıkla gözlenmiştir. Hastalar hemen daima alfa-kazeine (% 100), kapa kazeine (%91,7) hassastır⁽³⁰⁾.

2.4.3. Farklı Hayvan Türlerinin Süt Proteinleri Arasında Çapraz Reaktiviteler

İmmunoblottik teknikler, inek, keçi ve koyun sütü proteinleri arasında, yapısal benzerlik nedeniyle çapraz bir reaksiyonun varlığını göstermiştir. İnek sütüne alerjik çocukların en az % 90'ının keçi sütüne de tepki verdiği saptanmıştır⁽³¹⁾. Birçok merkezde birbirinden bağımsız olarak in vitro yapılan çalışmalarda farklı memeli

türlerinin süt proteinleri arasındaki çapraz reaktivite gözlenmiştir. Bu durum IgE'nin çapraz reaktivite özelliğinin kalıcı olduğu düşündürmektedir⁽³²⁾.

2.4.4. Isıtma ile İnek Sütü Protein Alerjenitesi

İnek sütü pastörizasyon gibi potansiyel patojen yükünü azaltan teknolojik işlemlere maruz kaldıktan sonra kullanıcılara sunulur. Formül mamalarının üretimi için kullanılan UHT (Ultra-High-Temperature) (ani yüksek ısıtma), evaporasyon (kuru harmanlama veya ıslak karışımli spre y yöntemi ile kurutma) inek sütü proteinlerinin antijenik/alerjik potansiyelleri üzerinde etkisiz veya düşük etkiye sahiptir. Sütün 10 dakika boyunca kaynatılması BSA ve beta-lactoglobuline reaksiyon gösteren hastalarda SPT cevabını düşürürken, kazeine karşı sensitize olan vakalarda vücutta kızarıklık ve döküntü miktarını etkilemez⁽³³⁾. Çeşitli karşılaştırılmalı çalışmalarda çiğ ve ısıtılmış sütlerin alerjenlikleri arasında bir fark gösterilememiştir⁽³⁴⁾. Ayrıca ısıtma işlemi yalnızca konformasyonel epitoplari yüzeylerinde spesifik Ig E antikoruna bağlanacak bölgelerin ısı sonucu azalmasına neden olsa da sekansiyel epitoplari ısıtmadan sonra bile alerjenik potansiyellerini sürdürürler. Günümüzde geçerli sterilizasyon işlemi olarak kabul edilen ısıtma, pastörizasyon işleminden daha fazla kullanılır. Fakat ısıtma ile bazı alerjenik özelliğinin arttığı gösterilmiştir^(11,35).

2.5. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması

2.5.1. Mukozal Bariyer

Gastrointestinal (GI) sistemin ana fonksiyonu, sindirilen besini, enerji ve hücre büyümesi için özümsenebilmek ve kullanılabilir bir forma işlemektir. Bu fonksiyon, intestinal bağışıklık sisteminin zararlı ve zararsız yabancı proteinleri birbirinden ayırma yeterliliğine sahip olmasını gerektirir. Bu süreç esnasında, immünolojik ve immunolojik olmayan mekanizmaların ikisi de zararlı yabancı antijenlerin (bakteri, virüs, parazit, besin proteinleri), vücuda girişini engellemek böylece de gastrointestinal 'mukozal bariyer'i oluşturmak için çalışmalıdırlar. Tablo 4'de⁽¹¹⁾ gösterildiği gibi, birçok

immunolojik ve immunolojik olmayan faktörler antijenleri yok edebilir ya da vücuda girmelerini engelleyebilir.

Besin allejenleri gastrointestinal sistemdeki fizyolojik ve immunolojik engellere karşın dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılabilir. Yaşamın ilk yıllarında bu bariyerler yeterince olgunlaşmamıştır. Yenidoğanlarda mukozal immun sistem besinsel proteinlere ve zararsız bakterilere karşı tolerans oluştururken, aynı zamanda enterik patojenleri tanıyarak cevap oluşturmalıdır. Bu görev vücuttaki en büyük lenfoid organ olan GALT (Gut Associated Lmfoid Tissue) tarafında üstlenilmiştir⁽³⁶⁾. Yapılan çalışmalarda barsak bakterilerini geçen makro moleküllerin çocuklarda atopiye neden olduğu ve buna da mukozal hasarlanma sonucu yiyeceklere karşı oluşan lokal hipersensivitenin neden olduğu sanılmaktadır⁽³⁷⁾. Doğal immun sistemin besin proteinlerine karşı sonradan gelişen (adaptif) immun cevabı, kontrol etme yeteneği vardır. Bu işlemde dentritik hücreler ve toll like reseptörler (TLR) temel rolü oynarlar⁽³⁸⁾.

Tablo 4. Sindirilmiş besin antijenlerine karşı gastrointestinal bariyerler

İmmünolojik bariyerler
Sindirilmiş antijenlerin nüfuzunu engellerler: Bağırsak lümenindeki antijene özgü s-IgA
GI bariyerlerine nüfuz eden antijenleri temizlemek: Serum antijene özgü IgA ve IgG Retikuloendotelial sistem
Fizyolojik bariyerler
Sindirilmiş antijenlerin bozulması: Mide asidi ve pepsinler, Pankreas enzimleri, İnce bağırsak enzimleri, İnce bağırsal epitelyal hücre lizozim aktivitesi
Sindirilmiş antijenlerin nüfuzunu engeller: İnce bağırsak mukus katmanı (glikokaliks), İnce bağırsak mikrovillus membran bileşimi, İnce bağırsak peristalsisi

Barsak lümeninde sindirilmeyen ve işlenmeyen proteinler epitelyum üzerinde mukozal immun sistemle çeşitli yollarla karşılaşır. Barsakta, dentritik hücreler antijenleri sunarlar. Peyer plaklarının üzerinde bulunan M hücreleri antijen partiküllerini alır ve subepitelyal dentritik hücrelere gönderir. Çözünen antijenler muhtemelen hücre içi veya hücrelerarası yollarla geçerek lamina propria'daki T hücreleri veya makrofajlarla karşılaşır. Proteolizden kaçan diyetsel proteinler barsakta intestinal epitelyal hücreler tarafından alınır. Epitelyal hücreler profesyonel olmayan APC'ler 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⁽³⁹⁾.

2.5.2. Oral Tolerans

oral intolerans yenilen zararsız besin antijenlerine karşı olan istenmeyen immün yanıtın baskılanması veya daha önceki beslenmeler sonrasında oluşan antijenlere karşı özel immünolojik tepkisizlik olarak da tanımlanabilir. Tolerans gelişimine neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır⁽⁴⁰⁾. Barsak florası oral toleransın oluşmasında önemli rol oynar. Yapılan çalışmada mikropsuz ortamda yetiştirilen deney hayvanlarında oral toleransın gelişmediği görülmüştür⁽⁴¹⁾. Yine yapılan çalışmalarda yalnızca anne sütü ile beslenmenin, oral tolerans gelişimine yardımcı olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Süte karşı tolerans kazanmanın TH1 aracılı hücresel cevapta değişme ile olduğu düşünülmektedir. Böylece bir yandan mukozayı zararlı immün cevaptan korurken diğer yandan da hassas kişilerde oluşacak istenmeyen reaksiyonların da en aza inmesini sağlanmaktadır. Bu aşamalar, süt alerjenlerinin intestinal mukozaya temasıyla başlar. Burada bulunan mukozal T ve B hücreleri direk olarak veya APC-antijen sunan hücreler (makrofaj, dentritik hücre veya mikrofoid hücresi) aracılığıyla etkilenir. T hücrelerin antijeni tanınması APC'lerin MHC sınıf 1 ve 2'lerini tanıyan T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla olur. Lenfoid folliküllerde bulunan aktive T ve B hücreler folliküllerden lenfatik sisteme doğru göç ederler; daha sonra da GİS, solunum sistemi, deri ve santral sinir sistemi gibi birçok hedef organa giderler ki bu durum yuvaya dönüş olarak adlandırılır. Tolerans mevcut değilse T ve B hücreleri gittikleri bölgelerde spesifik besin antijenlerine karşı aktive olarak çeşitli sitokinler salgılayacaktır. Bu sitokinler vazoaktif peptitler ve antikorlar olup, etkilenen organlardaki inflamatuvar reaksiyonda artışa ve besin hipersensitivitesinin klinik tablolarına yol açacaktır.⁽⁴³⁾

Tolerans ve sensitizasyon arasındaki denge bir çok faktöre bağlıdır. Bu faktörler⁽¹¹⁾,

- Genetik yapı
- Antijen yapısı ve alınan dozu
- Alımın sıklığı
- Antijene ilk maruziyet yaşı

- Alıcının immunolojik durumu
- Anne sütünde antijen transmisyonu

Sindirim sisteminde çözünen proteinlerle rölatif olarak yüksek dozda ve erken zamanda karşılaşmalar hemen her zaman tolerans gelişimini indükler⁽⁴⁵⁾. Rodentler de yapılan çalışmalarda edinilen bilgilere göre süt alerjenlerinin konağa olan etkileri şu faktörlere bağlıdır⁽¹¹⁾:

- Antijenin tipi ve dozu
- Protein sindiriminin etkinliği
- Konağın immatüritesi
- Süt proteinlerinin absorpsiyon oranı
- Barsakta antijenlerin işlenmesi
- Peyzer plaklarındaki immunosupresif çevre

Bütün bu faktörler diyetle alınan proteinlerin sistemik hipersensitivite oluşturmasının engelleyerek periferal toleransı indüklemeyi amaçlar. Bu bağlamda, barsaktaki kommensal floranın da etkisiyle primer immun cevabın temel amacı olan süt spesifik IgE üretimini azalır⁽¹¹⁾.

2.6. Besin Alerjisinin Patofizyolojik Mekanizmaları

Besin alerjisi, alerjiler üzerinde en çok çalışma yapılan ve en iyi tanımlanan alerjik yanıttır. Oral tolerans gelişiminde ortaya çıkan bir yetersizlik, besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. İSA, normal insanların tolere ettiği dozlarda inek sütüne alımından sonra oluşan ve objektif olarak gözlenip tekrarlanabilen semptom ve bulgulardır. İSA, IgE ve hücre aracılığı ile olabilmektedir. Büyük olasılıkla bu iki mekanizmanın her ikisi birden alerjide rol oynamaktadır. Süt alerjisi IgE molekülü aracılığıyla oluşuyorsa atopik besin alerjisi tanımı uygundur. Eğer IgE değil diğer immunolojik mekanizmalar daha baskın olarak bulunuyorsa non IgE aracılı besin alerjisi olarak tanımlanır⁽⁴⁴⁾. İSA Gell ve Coombs tarafından tanımlanan 4 temel tip immunolojik reaksiyon ile ortaya çıkabilir.

a-) Tip 1 veya IgE aracılı hipersensitivite; ürtiker, anjioödem ve/veya anaflaktik şok gibi ani gelişen semptomlara neden olabilir.

b-) Tip 2-sitotoksik reaksiyon; antijen hücre yüzeyine bağlanır ve IgG, IgM ve IgA gibi antikor üretimi ve membran hasarlanmasına yol açar.

c-)Tip 3-Arthus tipi reaksiyon; antijen antikor ve kompleman immun kompleks oluşturarak küçük damarlarda veya böbrek glomerüllerine çökerler.

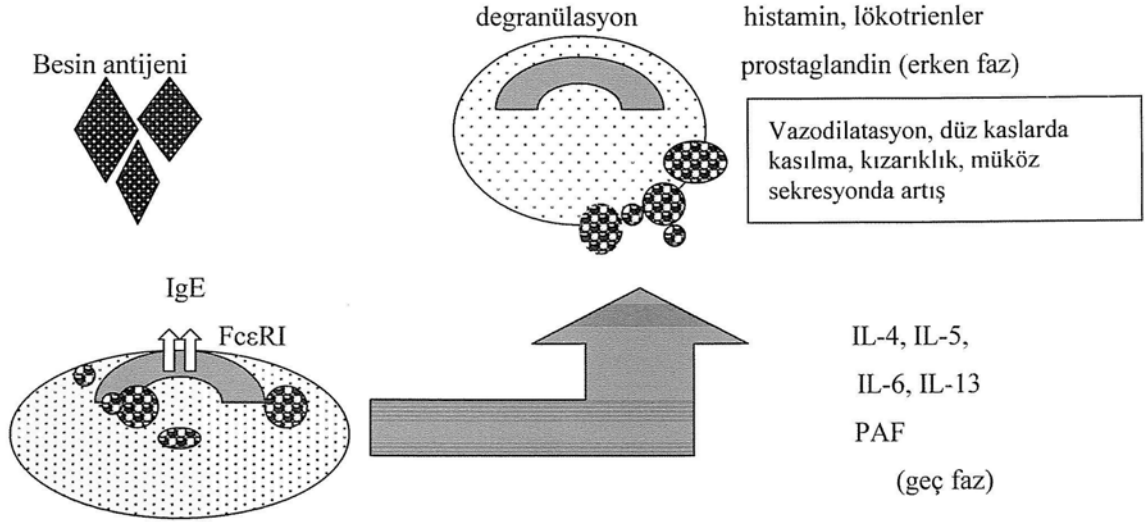
d-) Tip 4-geçikmiş reaksiyon; T lenfositlerin duyarlanması aracılığı ile olur.

Tip 1 reaksiyon en iyi anlaşılan reaksiyon olup en yaygın görülenidir. Klasik alerjik reaksiyon olarak da bilinir. Diğer üç tip reaksiyon ise non IgE aracılı reaksiyonlar olarak bilinir; öyküde sorgulanmaları ve tanınmaları daha güçtür ve mekanizmaları daha az anlaşılmıştır. Alerjisi olan bir kişide, birden çok immun yanıt aktive olabilir. Buna rağmen IgE aracılı reaksiyon diğerlerine göre daha sık oranda gözlenmektedir⁽²³⁾.

2.6.1. IgE aracılı reaksiyonlar

En iyi anlaşılan alerjik besin reaksiyonlarıdır. Oral toleransın gelişmesinde ortaya çıkan bir yetersizlik ve bozukluk sonucu , besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. Bu antikorlar, mast hücreleri ve bazofillerdeki FcεRI reseptörlerine bağlanmada yüksek afinite gösterirler. Bunun yanında makrofaj, monosit, platelet ve lenfositlerde bulunan FcεRII reseptörlerine bağlanma afiniteleri düşüktür. Besin alerjenleri mukozal bariyerlere yayıldıklarında ve mast hücre, bazofil hücre yüzeyine bağlanmış olan IgE molekülleri arasında çapraz bağlanma meydana gelir. Bunun sonucunda mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli mediatörler salgılanması sonucu ani aşırı duyarlılık semptomlarıyla sonuçlanan damar genişlemesi, düz kas kasılması ve mukus sekresyon artışına neden olur. Semptomların ortaya çıkışı hızlıdır. Alerjene maruziyetten sonra dakikalar ile saatler içinde semptomlar ortaya çıktığı için IgE aracılı alerji sıklıkla ani başlayan hipersensivite olarak da bilinir ⁽⁴⁵⁾. Bu olay 2 basamakla gerçekleşir, sensitizasyon olarak bilinen ilk olayda immun sistem süt proteine karşı aşırı miktarda IgE antikorunu üretmeye programlanır. Bu antikorlar mast hücre ve bazofillerin yüzeyine yapışarak alerjen spesifik olayları başlatır. Süt proteinleri ile tekrarlayan karşılaşmalar ise aktivasyon olarak değerlendirilir ⁽¹¹⁾. Besin alerjenlerinin tekrarlayan sindirimi sonucu mononükleer hücreler, 'histamin salan faktör' olarak

bilinen HRF salgılamak için tetiklenirler, bu da bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzeyine bağlı IgE ile etkileşimde olan bir sitokindir ⁽²³⁾.



Şekil 1; Ig E aracılı Besin aşırı duyarlılığında mast hücre degranülasyon

IgE aracılı İSA bir çok organı etkiler :

- Deride ki etkileri; ürtiker anjioödem, ve kaşıntılı morbiliform kurdeşen
- Sindirim sistemi etkileri: Oral alerji sendromu (dudak dil ve damaksal pruritis ve kabarcık), bulantı, kusma, barsaklarda aşırı gaz oluşması ve ishal.
- Solunum sistemi etkileri: Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hırıltılı solunum (wheezing), astım, larinks ödemi, stridor.
- Kardiovasküler sistem etkileri: Hipotansiyon, şok^(46,47).

2.6.2. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonu (Gecikmiş Hipersensivite)

2.6.2.1. Tip II antijen-antikor bağımlı sitotoksik reaksiyonlar

Belirli antikorlar, bir hücreyle bağlantılı bir yüzey antijenine bağlandığında ortaya çıkar. Bütünleyici aktivasyon, doku yaralanmasına neden olarak çok çeşitli

mediatör üretimine ve salgılanmasına katkıda bulunur. Litaratürde bildirilen birkaç raporda sütün sindirimini ardından antikor bağımlı bir trombositopeniyi göstermişlerdir ⁽⁴⁸⁾. Fakat besine karşı oluşan alerjik reaksiyonların oluşumunda tip II reaksiyonunun rolü açısından çok az kanıt bulunur.

2.6.2.2. Tip III Antijen-Antikor Kompleks Aracılı İle Oluşan Reaksiyonlar:

Besin antijen-antikor kompleksleri çeşitli yakınmaları bulunan hastalarda yüksek olarak tespit edilmiştir. Ancak besine karşı aşırı duyarlılık şüphesi olan kişilerde ve normal bireylerde süt alımından 1-3 saat sonra alınan kan örneklerinde serum IgG, IgM ya da IgA değerleri atopik bireylerden daha yüksek olmakla birlikte her iki grupta da yükseklik tespit edilmiştir ⁽⁴⁹⁾.

2.6.2.3. Tip IV Hücre Aracılı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları, özafajit, atopik dermatit ve çölyak hastalığı gibi bir dizi gastrointestinal sistem hastalığına neden olur. ^(50,51)

Non IgE aracılı İSA'da immünolojik mekanizmalar halen kesin olarak açıklanmış değildir. TH1 aracılı reaksiyonlar, kompleman aktivasyonunun öncülük ettiği immun komplekslerin birikimi veya T hücre/mast hücresi/nöron etkileşimlerinin düz kas hareketlerinde ve intestinal motilitede oluşturduğu fonksiyonel değişmeler birtakım mekanizmalardır. Bütün mekanizmalarda T hücresi IL-3,4,5,13 ve GM-CSF salgılayarak eozinofilleri, mastositleri, bazofilleri ve makrofajları aktive etmesi söz konusudur. İnek sütünün protein alerjenleri tarafından aktive olan makrofajlar PAF ve lökotrienler gibi vazoaktif peptitler ile IL-1,6,8, GM-CSF, TNF-alfa gibi hücresele geçirgenliği artıran sitokinler salgılar. Epitelial hücrelerde IL-1,6,8,11,GM-CSF gibi sitokinleri RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaksin gibi kemokinleri ve lökotrienleri, prostoglandinleri, 15-HETE ve endotelin gibi diğer mediatörleri salarlar. Bu mekanizmalar kronik sellüler inflamasyon (sindirim, cilt ve solunum seviyesinde) ve eninde sonunda İSA semptomlarıyla sonuçlanır. Cilt ve sindirim semptomları mevcut İSA'sı olan farklı çocuklarda TNF-alfa salınım paterni gösterilmiştir. Bu TNF sekresyon paterninin İSA'lı çocuklarda oral provokasyon testi gibi hastalığın relapsını

tahmin etmede prediktif bir test olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Ek olarak inek sütü proteinlerinin TH1 ve TH2 lenfositleri hassaslaştırması sonucunda yenidoğanlarda sistemik olarak nekrotizan enterekolit yaptığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

İSA'lı infantların önemli bir kısmı ile erişkinlerin büyük çoğunluğunda kanda süt spesifik IgE ve deri testleri ölçümleri negatif olarak bulunur⁽⁵²⁾. IgE aracılı olmayan reaksiyonda süt alınmasından bir saat sonrasında günler sonrasına kadar olan sürede semptomlar ortaya çıkabilir. Bundan dolayı genel olarak gecikmiş hipersensivite olarak isimlendirilir. Hücresel aşırı duyarlılık ile gelişen besin reaksiyonlarının çoğunluğu özellikle bebek ve çocuklarda ortaya çıkan gastrointestinal sistemle ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır⁽⁵⁰⁾. Bulantı, şişkinlik, intestinal rahatsızlıklar ve ishal gibi bulgular laktoz intoleransının bir çok semptomuna benzer ve bazen yanlış tanı koyulmasına neden olabilir.

Süte karşı olan IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ayrı ayrı değildir, immünolojik mekanizmaların bir karışımıdır. Çocukluk çağı boyunca IgE aracılı İSA'a göre daha fazla doğal iyileşme seyri olması ve erişkinde daha fazla görülmesi IgE aracılı olmayan İSA'nın hayatın ileri dekatlarında ortaya çıktığı sonucu varılmıştır. Ig E aracılı İSA okul yaşlarına kadar sürer ve diğer atopik durumlar içinde risk faktörüdür⁽⁵³⁾.

2.7. Besin Alerjisinde Tanımlar

Mart 2009'da *Joshua Boyce* başkanlığında toplanan koordinasyon komitesi tarafından Expert Panel (EP) düzenlenmiştir. Bu panelde çeşitli tanımlar yapıldı.⁽⁸⁾

Alerji ve alerjik hastalık terimleri IgE ilişkili ve ilişkisiz değişken immun reaksiyonları kapsayan geniş kapsamlı bir terminolojidir.

Bir besine alerji; verilen besine maruz kalıdıktan sonra gelişen immun cevapla ortaya çıkan yan etki olarak tanımlanmıştır.

Besin alerjenleri; karakteristik semptomlara neden olan, alerjene spesifik immun hücreler ve kazanılmış bağışıklık mekanizmaları tarafından tanınan besinlerin bileşenleri veya besin içindeki maddelerdir.

Besin Hipersensivitesi; EP Kılavuzu besin hipersensivitesi terimini IgE ilişkili ani gastrointestinal hipersensivite için kullanmaktan kaçınmıştır. Besin hipersensivite terimini daha çok besin intoleransını da içerecek şekilde diğer tüm besin reaksiyonları

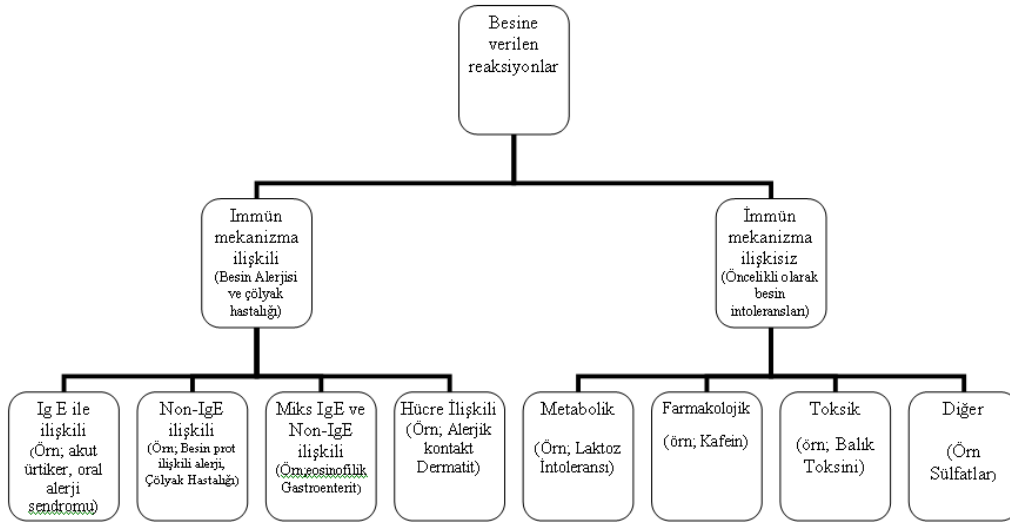
için kullanılmıştır. Çünkü bireyler bu besinlere maruz kaldıklarında klinik göstermeden alerjik duyarlanma gösterebilir. IgE bağlı besin alerjisinde besine maruziyet sonrası spesifik işaret ve semptomların gelişmesi gerekir, yalnızca duyarlanma besin alerjisi tanımını için yeterli değildir. Besin alerjilerinin çoğu besine karşı IgE ilişkili reaksiyonlardan kaynaklanmasına rağmen, EP kılavuzunda besin proteinine bağlı enteropati'yi, Eozinofilik gastrointestinal hastalıkların alevlenmesini ve besinle ilişkili alerjik kontak dermatiti immunolojik ama Ig E ilişkili olmayan mekanizmalarda tanımlanmıştır.

Non-IgE ili ilişkili besin alerjisinin Tanımı: Besin alımıyla semptomların oluşması ve tekrarlaması, besinden kaçınmakla klinik bulguların gerilemesi olarak tanımlanır.

EP kılavuzunda tolere etme terimi aldığı tedavi sonrası besin alımından sonra klinik semptom gözlenmeyen ve besin alerjisi düzelmiş kişilerdeki durumu tanımlamak için kullanılır.

Besine karşı oluşan alerjik reaksiyonlar immun veya non-immun mekanizmalarla farklı klinik bulgulara neden olabilir. (Tablo.5)⁽⁸⁾

Tablo.5. Besine karşı oluşan immunolojik reaksiyonlar ile klinik bulgular.



2.8. Sistemlere Göre Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar

2.8.1. Besin ilişkili Anafilaksi:

Aniden başlayan ve öldürücü ciddi bir reaksiyondur. Tipik olarak Ig E bağımlı allerjidir. Anafilakside duyarlanmış mast ve bazofil hücrelerinden salınan sistemik mediyatörlerin neden olduğuna inanılır.

2.8.2. Gastrointestinal Besin Alerjileri

2.8.2.1. Ig E aracılı Gastrointestinal Aşırı Duyarlılık

Besine bağlı semptomlar üst gastrointestinal sistemde birkaç dakika içinde meydana gelirken, alt gastrointestinal sisteme ait bulgular daha geç ortaya çıkar. Kusma GI sistem bulgularından en sık görülenidir. İmmunolojik ve Ig E ile ilişkili olduğunu gösteren bulgudur. Gastrointestinal sistem semptomları genellikle anafilaksinin bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir.

2.8.2.2. Eozinofilik özafajit (EoE)

Özofagusun eozinofilik infiltrasyonudur. Genellikle besin spesifik Ig E ile ilişkili olmasına rağmen bu durum kesin olarak kanıtlanmamıştır. Hem Ig E ve Hem de non Ig E ilişkili mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.⁽¹¹⁾ Tipik olarak kronik gastroözofagial reflü semptomları gösterir. Küçük çocuklarda besini reddetme, kusma ve karın ağrısı vardır. . Bazı retrospektif çalışmalar besin duyarlılığın ortadan kaldırılması ile EoE'tin iyileştiği gösterilmiştir⁽⁸⁾.

2.8.2.3. Eozinofilik Gastroenterit (EG)

Eozinofilik Gastroenterit (GA) çoğunlukla hem IgE hemde non-IgE ilişkilidir. Kilo kaybı en belirgin bulgudur. Tutulan segmente göre bulgular değişebilir.

2.8.2.4. Besin Proteini Kaynaklı Alerjik Protokolit (AP)

Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar. İnek sütü ya da soya proteinine duyarlılığına ikincil olmasına rağmen bu tip vakaların çoğunluğu anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda meydana gelir⁽²³⁾. Tipik olarak sağlıklı ancak kanlı mukuslu dışkıya sahip infantlarda görülür. Kan kaybı anemiye neden olabilir. Spesifik Ig E genel de negatiftir⁽⁸⁾. Alerjen besinin diyetten çıkarılmasından sonraki 72 saat içinde bariz iyileşme görülür. Barsak patolojisinin düzelmesi 1 ayı bulabilir. Alerjen besinin tekrar vücuda girişi ile birkaç saat ile gün içinde semptomlar tekrar görülür⁽⁵⁴⁾. İnek sütü ve ya soya protein kaynaklı AP 6 ay ile 2 yıl içinde kendiliğinden düzelebilir⁽²³⁾.

2.8.2.5. Besin Proteini kaynaklı Enterokolit Sendromu (FPIES)

Bir hafta ile 3 aylık arasındaki yenidoğanlarda yaygındır. Non Ig E kaynaklı hastalıktır⁽⁸⁾. Semptomlar yaygın olarak inek sütü yada soya proteinine dayalı formüller tarafından tetiklenir. Bazende anne sütünden geçen besin proteinlerinden de kaynaklanabilir. Kronik bulantı, ishal, büyüme geriliği ile kendini gösterir. En sık neden süt ve soya proteinleri içeren besinlerdir. Şüpheli besinlere karşı prick deri testleri negatiftir. Sorumlu alerjenin eliminasyonu ile semptomların 72 saat içinde düzelmesi ve ilgili besinin tekrar diyet listesine eklemesi sonucunda klinik şikayetlerin başlaması ile tanı konur^(15,23).

2.8.2.6. Oral Alerji Sendromu (OAS)

Erişkinlerde besin alerjisinin en sık görülen şeklidir. Polen alerjisi olan hastalarda semptomlar besinin alınmasından sonra dakikalar içinde başlar. Ig E ile ilişkili lokalize semptomlar kompleksidir. Dudak, dil, boğazda şişlik kızarıklık gibi semptomlar görülebilir.

Tablo 6. Besine karşı alerjik gastrointestinal rahatsızlıklar

Rahatsızlık	Yaş Grubu	Özellikler	Tanımlama	Prognoz/Sevir
IgE aracılı				
Akut gastrointestinal aşırı duyarlılığı	Herhangi	Başlangıç: birkaç dakikadan 2 saate kadar; genellikle kütanöz ve/veya solunum yolu semptomları ile birlikte bulantı, karın ağrısı, kusma, ishal,	Geçmiş, pozitif PST ve/veya besin- IgE serumu; tasdik edici OFC	Değişken, besine bağımlı; süt, soya, yumurta ve buğdayda genellikle çabuk geçen, fıstık, ağaç yemişi, tohum ve deniz kabuklularında genellikle devam eden
Polen- besin alerji sendromu (oral alerji sendromu)	Herhangi; genç yetişkinlerde daha yaygındır	Çiğ meyvenin oral mukozayla teması üzerine ani semptomlar: dudaklar, dil, orofarinksde kaşıntı, karıncalanma, kızartı ya da anjiyoödem, boğaz kaşıntısı ya da sıklığı	Geçmiş, çiğ meyve veya sebzelere karşı pozitif prik deri testi, pişmiş olanlarına ise negatif test	Semptomların şiddeti polen mevsimine göre değişebilir, polen immunoterapisiyle hasta grubunda iyileşme görülebilir
IgE aracılı olan ve/veya IgE aracılı olmayan				
Alerjik eozinofilik özofajit	Herhangi; fakat özellikle yeni doğanlar, çocuklar ve ergenlerde	Çocuklar: gastroözofajiyal reflü, kusma, disfaji, karın ağrısı ve irritabilitenin kronik/ aralıklı semptomları. Yetişkinlerde: karın ağrısı, disfaji ve besin emaksiyonu	Geçmiş, pozitif PST ve/veya %50'inde besin IgE'si fakat klinik semptomlarla zayıf korelasyon; alerji testinin yararı olabilir; eliminasyon diyeti ve OFC; endoskopi, biyopsi son tanımlama ve Rx bilgisine tepkiyi mümkün kılar.	Değişkendir, tam olarak bilinmiyor, 6- 8 hafta içinde eliminasyon diyetiyle gelişmeler görülebilir, eleme diyeti gerekli olabilir; bazen yutulan topikal steroidlere karşı tepki verebilir.
Alerjik eozinofilik gastroenteritis	Herhangi	Kronik/ aralıklı karın ağrısı, kusma, irritabilite, zayıf iştah, yutma güçlüğü, kilo kaybı, anemi, protein kaybeden gastroenteroterapi	Geçmiş, pozitif PST ve/veya %50'inde besin IgE'si fakat klinik semptomlarla zayıf korelasyon; eliminasyon diyeti ve OFC; endoskopi, biyopsi son tanımlama ve Rx bilgisine tepkiyi mümkün kılar.	Değişkendir, tam olarak bilinmiyor, 6- 8 hafta içinde eliminasyon diyetiyle gelişmeler görülebilir
Alerjik proktokolitis	Genç yeni doğanlar (<6 ay), sık sık anne sütü ile beslenenler	Kanlı ya da heme ⁺ dışkı dışında sağlıklı görünüm	Geçmiş, alerjen eliminasyonuna karşı ani tepki (48 saat içinde görünen kanın kalmaması); biyopsi sonuçlandırıcı olabilir fakat büyük birçoğunda gerekli değildir	Çoğunluğu 1 yaşından itibaren sütü/soyayı tolere edebilmektedirler
Besin proteini kaynaklı enterokolitis sendromu	Genç yeni doğanlar	Kronik maruziyet üzerine kronik kusma, ishal ve yutma zorluğu; bir eliminasyon sürecinin ardından yeniden maruz kalma üzerine: az süregelen ve tekrar eden kusma, dehidrasyon (%15 şok), ishal	Geçmiş, diyetsetel kısıtlamalar tepki; OFC	Çoğunluğu 1-3 yıl içinde ortadan kalkarlar
Diyetsetel protein kaynaklı enteroterapi	Genç yeni doğanlar	Uzun süren ishal, (steatore), kusma, yutma zorluğu, %40'ında görülen anemi	Geçmiş, endoskopi ve biyopsi; diyetsetel kısıtlamalara tepki	Çoğunluğu 1-2 yıl içinde ortadan kalkarlar
Çelyak hastalığı (glutene duyarlı enteropati)	Herhangi	Kronik ishal, emilim bozukluğu, karında gerilme ve şişlik, yutmada zorluk ya da kilo kaybı, oral ülser ve/veya dermatitis herpetiformis ile ilişkilendirilebilir	Biyopsi tanımlaması: vilus atrofi; IgA antidoku transglutaminaz ve anti gliadin serumu ile tarama	Ömür boyu

2.8.3. Besine Karşı Kutanöz Reaksiyonlar:

Besin alerjisinin en sık görülen prezantasyonudur. Ig E ilişkili (ürtiker, anjioödem, flushing, pruritis) hücre ilişkili (kontak dermatit, dermatitis herpetiformis) ve miks tip (atopik dermatit) reaksiyonları içerir⁽⁸⁾. Yetişkinlerde en sık görülen besin alerjenleri balık, kabuklu deniz ürünleri, fındık ve fıstıklar iken çocuklarda yumurta, süt, fıstık ve fındıktır⁽²³⁾.

2.8.3.1.Akut ürtiker:

Ig E ile ilişkili besin alerjilerinin en sık görülen şeklidir. Lezyonlar besin alımını takiben polimorfik, ya da irregüler şekilli kaşıntılı çizgiler şeklinde görülebilir. Semptomların başlangıcı sorumlu alerjenin sindiriminden dakikalar sonra gelişmesi nedeniyle hangi besine bağlı olduğunun tespiti daha kolaydır.

2.8.3.2.Anjoödem

Çoğunlukla ürtiker ile birlikte görülür ve tipik olarak kaşıntısızdır. Anjioödem besin kaynaklı ise Ig E ilişkilidir. Anjioödem ve akut ürtiker anafilaksinin bir bileşenleridir.

2.8.3.3.Atopik Dermatit

Erken bebeklik döneminin başlarında başlayan bir egzama türüdür. Astım, alerjik rinit, ile ilişkili aşırı kaşıntı, kronik tekrarlayan seyir ile nitelenir⁽⁵⁵⁾. Deri bariyer disfonksiyonu ve alerjenler ile sıkı ilişkisi vardır. Ciltteki profesyonel APC ler olan langerhans hücreleri, atopik dermatit lezyonlarında artmıştır⁽²³⁾. Hastalık şiddeti ile besinin alerjiliği arasında doğrudan bağlantı olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmada 34 atopik dermatitli çocuk içinden besine karşı alerjisi bulunan 17 çocuğa uygun alerjen eliminasyon diyeti uygulanmış. Takip edilen 4 yıllık periyodun ardından bu grubun alerjik olmayan çocuklara ve besine karşı alerjisi olan ancak alerjen

eliminasyon diyeti uygulanmayan çocuklara göre belirgin gerileme ve düzelme saptanmıştır⁽⁵⁶⁾.

2.8.3.4. Alerjik Kontakt Dermatit (ACD)

Alerjik Kontakt Dermatit (ACD) çok sık bir şekilde besinlere temas edenlerde görülür. Egzamanın besinlerdeki kimyasal haptenlere veya doğal olarak bulunan maddelere karşı hücresel aracılı alerjik reaksiyon formudur. Kaşıntılı eritem papül vezikül şeklinde klinik sergiler^(15,23).

Tablo 7. Besine karşı oluşan kütanöz alerjik reaksiyonlar

Rahatsızlık	Yaş Grubu	Özellikler	Tanımlama	Prognoz/Seyir
IgE aracılı				
Akut ürtiker ve anjiyoödem	Herhangi	Sindirimden ardından birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen süre içinde pruritik, gözden kaybolan cilt döküntüsü (kurdeşen) ve kabartısı; sorumlu olarak tanımlanan besinlerin yaklaşık %20'sinde	Geçmiş, pozitif PST ve/veya besin IgE serumu; zorunlu durumlarda OFC yoluyla tasdik edilmelidir	Değişkendir, besine bağlıdır; süt, soya yumurta ve buğday tipik olarak daha çabuk büyür; fıstık, ağaç yemişi, tohum ve kabuklu deniz ürünleri tipik olarak uzun sürer
Kronik ürtiker ve anjiyoödem (nadir)	Herhangi	6 haftadan uzun süre boyunca kurdeşen ve kabartı; çok küçük %'ler besin nedeniyle olmuştur	Geçmiş, pozitif PST ve/veya besin IgE serumu; zorunlu durumlarda OFC yoluyla tasdik edilmelidir	Değişkendir
IgE aracılı olan ve olmayan				
Atopik dermatitis	Yeni doğanlarda ve çocuklarda; %90'ı 5 yaşından önce başlar	Tekrarlayan pruritik vezikülopapular döküntü; yani doğanlarda genelleşmiştir, daha büyük çocuklarda ise fleksör alanlarda lokalleşmiştir; orta dereceli- şiddetli AD'li çocukların ≈%35'inde besin alerjisidir	Geçmiş, PST ve/veya besin IgE serumu, eliminasyon diyeti ve OFC	%60- 80'i ergenlikte önemli ölçüde iyileşir ya da çözülür.
IgE aracılı olmayan				
Kontakt dermatitis	Herhangi, yetişkinlerde daha yaygın	Tekrarlayan pruritik çoğunlukla ellerde ya da yüzde egzematöz döküntü, bazen besin maddeleriyle mesleki temas yoluyla ortaya çıkar	Geçmiş, alerji testi	Değişkendir

2.8.4.Solunumsal Semptomlar

Sistemik alerjik reaksiyonlar arasında bu semptomlara sık rastlanır. Besin alerjisinden sonra gelen akut solunum yolları semptomları tamamen IgE aracılı reaksiyonları temsil eder fakat kronik solunum yolu semptomları hem Ig E aracılı olan ve hem de Ig E aracılı olmayan semptomları temsil eder. Her yaşta görülebilen rinokonjunktivit bir besin alerji göstergesidir ve ortaya çıktığında diğer alerjik semptomlar da kendisine eşlik edebilir. Alerjik besin alımını takiben birkaç dakika ile saatler arasında perioküler eritem, kaşıntı göz yaşarması, burun tıkanıklığı aksırma ve rinore gibi rinokonjunktivit semptomları geliştirebilir.

2.8.4.1.Astım

Besin alerjik reaksiyonlarında tek başına astım bulgularının ortaya çıkması nadirdir. Dr. Oehling ve ark. yaptığı bir çalışmada 284 astımlı çocuğun 24'ünde (%8,5) besinlerin alerjen olarak rol aldığı bulunmuştur⁽⁵⁷⁾. ABD de yapılan 4 farklı çalışmada besin alerjisi ile astım arasında ilişki değerlendirilmiş. Bu çalışmada çıkarılan sonuçlar şunlardır^(58,59):

- Besin alerjisi olan astım hastalarının hastaneye yatış oranları, besin alerjisi olmayan astım hastalarına göre daha yüksektir.
- Süt, buğday, fıstık ve yumurtaya duyarlı astım hastaları (sp Ig E pozitif) duyarlı olmayanlara göre daha fazla steroid kullanılır.
- Besin alerjisi olduğu bilinen astım hastalarında klinik tablo daha ağır seyreder.

2.8.4.2.Heiner Sendromu:

İnfant ve çocuklarda görülen nadir bir hastalıktır. Pulmoner infiltrasyon, üst solunum yolu semptomları, GIS semptomları, büyüme gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi ile karakterizedir. Non-Ig E ilişkilidir. Periferik eozinofili, demir eksikliği anemisi sık görülür. Bazı vakalarda immunglobulin ve C3 eksikliği gözlenebilir.⁽⁴⁾. Süt eliminasyonu sonrası semptomlar günler içinde, pulmoner infiltrasyon bulguları haftalar

içinde düzelme gösterir. Hastalığın patogenezi halen açıklanamamıştır. Süt spesifik IgE' ye ait bir kanıt bulunamamıştır.

Tablo 8. Besine karşı gelişen alerjik solunum yolları rahatsızlıkları

Rahatsızlık	Yaş Grubu	Özellikler	Tanılama	Prognoz/Seyir
IgE aracılı				
Alerjik rinokonjunktivit	Herhangi	Besin sindirimini ya da solunumunu takiben birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen bir süre içinde oküler pruritus, konjunktival enjeksiyon ve sulu akıntı, nazal pruritus, tıkanıklık, rinore, aksırma; genellikle kütanöz ve gastrointestinal göstergeler bunlara eşlik eder.	Geçmiş, PST ve/ veya besin IgE serumu; OFC	Değişkendir
Akut bronkospazm	Herhangi	Besinin sindirimi ya da solunması üzerine öksürük, hırıltılı soluma, dispne; şiddetli anafilaksiler için tehlikeli olabilir; genellikle kütanöz ve gastrointestinal göstergeler bunlara eşlik eder.	Geçmiş, PST ve/ veya besin IgE serumu; OFC	Değişkendir
IgE aracılı olan ve olmayan				
Astım	Herhangi	Kronik öksürük, hırıltılı soluma, dispne; besin alerjisi, astımlı çocuklarda intubasyon için bir risk faktörüdür.	Geçmiş, PST ve/ veya besin IgE serumu; OFC	Değişkendir
IgG aracılı olup IgE aracılı olmayan (farz edilen)				
Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)	Yeni doğanlar, (nadiren) çocuklar	Kronik öksürük, hemoptiz, akciğer infiltratı, hırıltılı solunum, anemi; inek sütüne ve karabuğdaya alerjik çocuklarda açıklanmıştır	Geçmiş, PST, besin IgE- negatif serumu, fakat süt ve karabuğdaya presipitinlerinde pozitif; IgG ve IgA çöküntüleriyle akciğer biyopsisi	Bilinmiyor

2.9. İnek Sütü Alerjisinde Tanı

2.9.1. Öykü ve Fizik Muayene

Besin alerjilerine tanısal yaklaşım öykü ve fizik muayene ile başlar. Tıpta her alanda olduğu gibi, tanı şüphesiyle başlar. Semptomlar anne sütünün yerine mama

verildiğinde başlayabilir. Eğer hastalar süte karşı reaksiyon bildiriyorlarsa, tam bir öykü tanıyı birçok yönden aydınlığa kavuşturabilir. Öyküde önemli noktalar:

- Başlangıç yaşı
- Semptomların özellikleri
- Semptomların ortaya çıkma sıklığı
- Yemek ve semptomların başlangıcı arasındaki süre
- Semptomları provoke etmesi için gereken süt miktarı
- Süt hazırlama yöntemleri
- Reaksiyonların tekrarlanılabilirliği
- Son reaksiyondan bu yana geçen zaman
- Dış etkenlerin reaksiyonların tekrarındaki etkisi (hormonal değişiklikler, duygusal stres veya egzersiz gibi)
- Büyüme kayıtları
- Geçmiş beslenmesi ile ilgili detaylar (anne sütü alma süresi, mama türü, ek besin ile karşılaşma zamanı)
- Diğer diyetlerin etkisi (soya, tedavi için kullanılan mamalar, anne-sütü alırken annenin diyeti)

Hastadan alınan anamnez İSA olasılığını dışlamıyorsa, tanı amaçlı hastaya ilk uygulanması gereken diyetten şüpheli besinin uzaklaştırılması ve takiben tekrar diyetine eklenmesidir. Eğer uzak durduğu süre ile semptomsuz süre çakışıyorsa, tekrar verildiğinde semptomlar oluşuyorsa alerjeni saptamada yararlı olur. Bu dönemde başka bir olası araçta kronolojik olarak tükettiği tüm yiyecek ve içeceklerin ve ortaya çıkardığı semptomların eksiksiz yazıldığı 'süt semptom günlükleridir. Bu uygulamaların sonucu hasta uyum sorunu yüzünden çoğu zaman yanıltıcıdır. Genelde uzmanlık seviyesinde anamnezden hemen sonra uygulanan süt sensitizasyon testleri yapılır. Bu testler; deri testleri ve serum spesifik Ig E ölçümleridir.

Sensitizasyon testleri süte veya içerdiği proteinlerden birine karşı spesifik IgE bulunup bulunmadığını gösterebilir. Ama tek başlarına tanı koydurmazlar. Çünkü bir takım süte sensitize hastalar inek sütü alımına reaksiyon göstermezler. Spesifik Ig E varlığının % 100 tanı koydurmaması şaşırtıcı değildir. Bu durum bize inek sütü alerjisinin altında yatan mekanizmalarının heterojenitesini gösterir⁽¹¹⁾.

Sonuçta İSA tanısının klasik yöntemi eliminasyon, provakasyon ve tekrar eliminasyondur.

2.9.2. Eliminasyon Diyeti

Eliminasyon diyet uygulaması, besin alerjisinden sorumlu olduğunu düşündüğümüz besinin hastanın diyetinden çıkararak hastanın klinik durumunun gözlenmesi esasına dayanır. Eliminasyon diyeti, bir veya daha az besin şüpheli ise ve özellikle non-IgE aracılı besin alerjilerinin tanısında oldukça yol göstericidir. Eliminasyon diyeti hazırlanırken hedefler inek sütü ile semptomlar arasında kesin bağlantı bulmak, hastanın durumuyla ilgili iyileşme sağlamak ve tanı için yapılan testlerdeki potansiyel yanlışlıkları minimize etmektir. Bu diyetin başarısı alerjenlerin doğru tanınmasına, hastanın diyet yeteneğine ve diyet boyunca hastadaki benzer semptomlara neden olabilecek diğer faktörlerin tetiklemediği varsayımına bağlıdır. Laboratuvar testlerinin negatif olduğu ve besin yükleme testlerinin hayatı tehdit edici reaksiyonlara neden olabileceği durumlarda tanıda ilk başvurulacak yöntemdir. Eliminasyon süresi en az hastanın semptomsuz geçirdiği en uzun dönem kadar olmalıdır. Kronik veya ağır gastrointestinal vakalarda bu süre bir veya daha fazla hafta olabilir İSA'de eliminasyon diyeti, hastanın alerji durumu aşağıda belirtilen durumlar devam ettikçe eliminasyon diyeti sürdürülmelidir.

- Tanı için kanıtlanmış şüphe devam ettikçe
- Şüphelenilen alerjenin sürekli alımındaki farklı etkileri belirlemiş olmak,
- Prick deri testi sonucunda inflamasyonun azalmış olduğunu göstermek.

Uzun süreli ve fazla miktarda besini içeren eliminasyon diyetlerinin şiddetli malnütrisyona neden olabileceği unutulmamalıdır. Eliminasyon diyeti yaparken aşağıdaki durumlar göz önünde bulundurulması hasta için ideal bir diyet yaklaşımıdır;

- a.İnek sütü proteinlerinin yanlışlıkla sindirilmesinden korunma
- b.İnek sütünün inhalasyonundan veya deri ile temasından korunma
- c.Çapraz reaksiyon oluşturabilecek proteinlerden kaçınma (koyun, keçi, sığır sütü)
- d.Yeterli beslenme, özellikle uzun dönem eliminasyon reçetelenmiş çocuklarda,
- e.İyi bir hasta eğitimi ve uyumun cesaretlendirilmesi.

2.9.3. Deri Prick Testi

İnek sütü alerjisinde alerji deri prick testi (SPT) tanıda ilk yapılacak olan testtir. Ig E aracılı besin alerjilerinde besine karşı duyarlılığı taramak için sıklıkla başvuru olan güvenli ve kullanışlı bir yöntemdir⁽⁸⁾. Bununla birlikte SPT tek başına besin alerjisi için tanı koydurucu değildir. Çünkü pozitif belirleyici özelliği % 50 oranındadır ve o besine karşı alerji olabileceğinin göstergesidir⁽⁶⁰⁾. Bunun yanında yüksek oranda duyarlılığı ve negatif belirleyici değeri vardır⁽⁸⁾. Çeşitli çalışmalarda negatif belirleyici özelliği % 95 ile % 100 oranında bulunulmuştur. Yani inek sütüne karşı alerji deri testi negatif olması şüpheli olguların %95-%100 olasılıkla inek sütü alerjisi olmadığını gösterir. Deri prick testinin uygulanışı ve sonuçlarının değerlendirilmesi konusunda uluslararası bir standartın olmamasına rağmen besin alerjisi tanısında kullanılan bir yöntemdir⁽⁶¹⁾. Testin pozitifliği 3 milimetreden geniş kabarıklık oluşmasıdır⁽⁶²⁾ (tablo-9). Pozitif deri prick testi kutanöz mast hücre yüzeyine bağlı spesifik IgE ile ilişkilidir. Kabarıntı çapı ne kadar büyükse klinikten sorumlu olan alerjenin o olma olasılığı o kadar yüksektir. Oral alerji sendromunun tanısında ticari besin alerjen ekstraktlarının stabil olmaması nedeniyle deri prick test için taze meyve ve sebzelerin kullanılması daha doğru sonuçlar vermektedir⁽⁸⁾ (prick to prick).

Tablo.9. Çocuklarda endurasyon çapına göre deri prick testinin tanısal doğruluğu

Besinler	2 yaş üstü çocuklarda	2 yaş altı çocuklarda
Süt	≥ 8 mm	≥ 6 mm
Yumurta	≥ 7 mm	≥ 5 mm
Yer fıstığı	≥ 8 mm	≥ 4 mm

2.9.4. Serumda Alerjene Spesifik Ig E Ölçümü

Besine spesifik Ig E ölçümü RAST (Radialergosorbant), CAP system FEIA (Pharmacia & Upjohn Bridgewater, NJ) yöntemleri ile ölçülmektedir. RAST radyonükleid ile işaretlenmiş anti-Ig E antikorları kullanılarak spesifik Ig E düzeyini kantitatif olarak değerlendiren bir testtir. Duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif prediktif değeri düşüktür. Son yıllarda yerini belirleyici değeri daha yüksek olan

fluoroenzimeimmunoassay yöntemi olan CAP sistem FEIA yöntemine bırakmıştır. Sensivitesi deri prick testine benzer. Spesifik Ig E düzeyi alerjik duyarlılığı gösterir, alerjinin olması gerekmez. Bir çok çalışmada spesifik Ig E düzeyi ne kadar yüksek ise o besinin tüketiminde alerjik reaksiyona yol açma ihtimalinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾. Besin alerjisi kuvvetle düşünülen fakat negatif spesifik Ig E değerleri saptanabilen olgularda, besine karşı alerjik olmadığını ve besini tüketebileceğini belirtmeden önce ileri araştırma gereklidir. (besin yükleme testi gibi). Besin spesifik Ig E ölçümü özellikle ağır atopik dermatit, dermografizm varlığı, antihistaminik tedavinin kesilemediği durumular da önemlidir.

Tablo 10. Besin alerjisi tanısında kullanılan besin spesifik Ig E prediktif değerleri⁽¹³⁾

Alerjen	kUA/l	Duyarlılık	Özgünlük	*PPV	**NPV
Yumurta					
> 2 yaş	7	61	95	98	38
< 2 yaş	2			95	
Süt					
> 2 yaş	15	57	94	95	53
< 2 yaş	5			95	
Fıstık	14	57	100	99	36
Balık	20	25	100	99	89
Soya fasulyesi	30	44	94	73	82
Buğday	26	61	92	74	87
Ağaç yemişleri	15			95	

* pozitif belirleyici değer.
** negatif belirleyici değer.

2.9.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)

İnek sütü alerjisinde OFC in vivo tanı testidir. İnek sütü alerji şüpheli vakalarda kesin tanı için kullanılır. Yakın zamanda OFC endikasyonları şöyle sıralanmıştır⁽¹¹⁾.

- Akut reaksiyonlardan sonra İSA'nın ilk tanısında
- İnek sütü proteinlerine toleransın düzeyinin değerlendirilmesinde
- İnek sütü alerjisinin klinik olarak takibinde
- Cilt prik test pozitif, anne sütü alan ve henüz inek sütü proteiniyle karşılaşmamış infantın toleransının değerlendirilmesinde,

- Akut dermatit, alerjik eozinofilik özafajit gibi kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması,
- Subjektif yakınmaları olan multipl diyet kısıtlaması olan hastada inek sütü reaktivitesinin değerlendirilmesinde,
- Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesinde (sığır eti, süt, keçi sütü gibi)
- İşlenmiş besinlerin tolerans değerlendirilmesinde. (örn: sığır eti pişirilince tolere edilebilir.)

OFC yapılmadan önce hastanın hazırlığı yapılmalıdır. Şüpheli besinler besin yükleme testinden 7-14 gün önce (non-Ig E reaksiyonu olan gastrointestinal besin aşırı duyarlılık reaksiyonunda bu süre daha uzun olmalıdır) hastanın diyetinden çıkarılmalıdır. Besin yükleme testini etkileyebilecek olan ilaçlar (antihistaminik gibi) kesilmelidir. Uygulama sırasında sorumlu olduğu düşünülen besinin ve plasebonun aynı tat ve kompozisyonda uygun araçla verilmesi gereklidir. Acil yardımın hazır olduğu koşullarda düşük dozdan başlayarak artan dozlarda verilir. Hayatı tehdit eden anafilaksi öyküsü veren hastaların tanılarını öykü ve laboratuvar testleriyle konulamıyorsa, besin yükleme testleri yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır.

Çoğu Ig E aracılı rahatsızlarda farklı besinler için denemeler her 1-2 günde bir yapılabilir ancak non-IgE reaksiyonlarda yeni besinlerle denemeler arasında en az 3-5 gün olmalıdır⁽⁸⁾.

Besin yükleme testi bazı durumlarda yapılmamalıdır. Tablo 11 de verilmiştir⁽¹⁵⁾.

Tablo 11: Besin yükleme testi yapılmaması gerek durumlar

<p>I- Pozitif deri prick testi ve spesifik Ig E ile birlikte besinin çok az miktarda alınması ile tekrarlayan reaksiyonların olması.</p> <p>II- Yakın zamanda şiddetli sistemik reaksiyon ve ya anafilaksi öyküsü olması.</p> <p>II- Beta bloker kullanan veya epinefrin kullanımını kontrendike olan hastalar</p> <p>IV- Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında</p>

OFC üç yolla yapılabilir

1-Açık besin yükleme testi (open food challenge): getirilen süttten hem hasta, hemde doktor haberdardır.

2-Tek kör besin yükleme testi: getirilen süttten sadece doktor haberdardır.

3-Çift körlü besin yükleme testi (DBPCFC): getirilen besinden hem hastaya hem doktor bilhaberdır.

2.9.5.1. Açık Besin Yükleme Testi:

İnek sütü alerjisi en çok bir yaşında ve küçük bebeklerde görüldüğü için ve bu gruba çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testini (altın standart kabul edilmesine rağmen) uygulamak pratikte çok zorluklar içerdiğinden bebeklere açık besin yükleme testi tercih edilen bir yöntemdir⁽⁶³⁾. Açık besin yükleme hastanede acil koşullar altında yapılmalıdır. Oluşacak reaksiyonlar için adrenalin, solbutamol inhaler ve oksijen hazır bulundurulmalıdır. Bebeğe bu koşullar altında, inek sütü veya inek sütü bazlı mama 5 ml başlayarak 10-20-50-100 ml olarak her yarım saatte bir verilir. Klinik gözlem son süt dozundan yaklaşık 2 saat sonra akut semptomlar için yapılmalıdır.

2.9.5.2. Tek Körlü Çalışmalar

Bu testte doktor hastaya ne verdiğini bilir, hasta bilmez.

2.9.5.3. Çift körlü Plasebo kontrollü Besin Testi (DBPCFC)

Besin yükleme testleri içinde altın standart kabul edilmektedir. DBPCFC ilk olarak 1937 yılında bronşial astımı olan çocuklarda yiyeceklere alerji varlığını değerlendirmede kullanılmıştır⁽¹¹⁾. Besin alerjisi tanısında tek kör veya açık besin yükleme testlerinin sonunda objektif semptomlar gözleniyor ve bu semptomlar öykü ve laboratuvar testleri ile destekleniyor ise de tanıyı doğrulamak için mutlaka DBPCFC yapılmalıdır.

İg E ile ilişkili İSA'de test sonrası öneriler⁽¹¹⁾

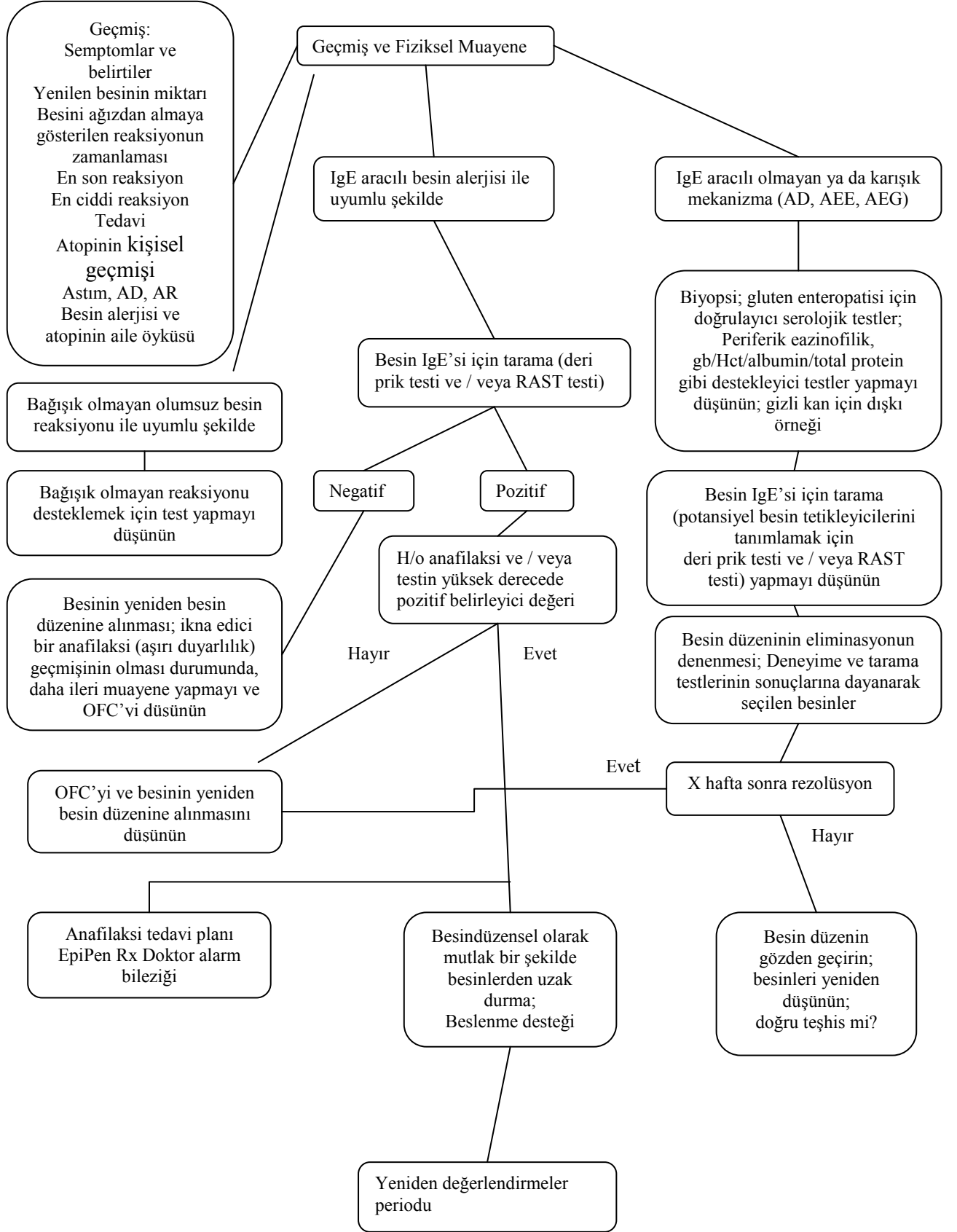
- 1) Total doz her seferde maksimum, harcanan miktara göre veya hastanın ağırlığına göre hesaplanmalı
- 2) Hep aynı çeşit sütü kullanılmalıdır ve negatif test ihtimaline karşı her gün bunu tüketmeli

- 3) En az alerjik plaseboyu sec ,pozitif test ihtimalinde seçilen süt her gün hastaya verilmelidir
- 4) Tahmini eşik dozundan daha düşük bir dozla başla,mesela hastanın daha önce reaksiyon verdiği bir dozdan daha düşük bir doz kullanılsın.
- 5) Genellikle bir damla ve ya 0.1 mL doz başlangıç için uygundur, fakat yüksek riskli gruplarda 1 damla inek sütü 1:100 sulandırılarak kullanılır..
- 6) Her 20-30 dk da bir doz verilir, bu uygulama ciddi alerjik reaksiyon riskini azaltarak ve en düşük provoke eden dozun tespitine imkan sağlar.
- 7) Doz logaritmik olarak artırılmalı
- 8) Tanısal dozlarda plaseboyu farklı günlerde ver.
- 9) Objektif semptomların başlangıcında ya da testten sonra semptom gelişmezse prosedürü kes.
- 10) Prosedürü kestikten 2-3 saat sonra reaksiyonlar görülebilmektedir.
- 11) Negatif bir prosedürü acık inek sütü verilmesiyle tamamlayınız.

OFC testinde pozitif kabul edilen objektif semptomlar:

Sütle yapılan OFC testi ilk objektif semptom görüldüğünde sonlandırılır. Bu semptomlar şunlardır; jeneralize ürtiker, eritematöz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapsirik atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm, öksürük, wheezing, davranış değişiklikleri, hipotansiyon (kan basıncında % 20 den fazla azalma), anafilaksi dir.

Tablo 12. Besin alerjisine sistematik yaklaşım⁽²³⁾



2.10. İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

İSA'lı kişilerde semptomlar geniş bir yelpazede görülmektedir. İnek sütüne karşı olan istenmeyen reaksiyonlar Ig E veya non IgE aracılı immun reaksiyon olabilmekte beraber primer veya sekonder laktaz eksikliği non immünolojik reaksiyonlarda olabilir. İnek sütüne karşı alerjik reaksiyonlar immun aracılı, Ig E aracılı olan ani reaksiyonlar ve geç başlangıçlı olan non-Ig E aracılı olarak sınıflanabilir.

2.10.1. Ani Alerjik Reaksiyonlar

inek sütü alerjisi bulunan hastalar süt alımını takiben dakikalar içinde eritem, ürtiker, anjioödem veya bulantı, kusma gibi gastrointestinal ani reaksiyonlar gösterebilir. Bazı infantlar süt buharını soluma sonrası astım görülebilir. Tipik olarak bu hastalarda Ig E aracılı reaksiyonlar ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. Ig E aracılı bu reaksiyonlar tablo 13 da belirtilmiştir⁽¹¹⁾.

Tablo 13: inek Sütü Alerjisinde Ig E ile ilişkili bulgular

I- Ig E ile ilişkili sistemik reaksiyon (Anaflaksi)
a-akut başlangıçlı reaksiyonlar
b-geç başlangıçlı reaksiyonlar
II- Ig E aracılı Gastrointestinal reaksiyonlar
a-Oral alerji sendromu
b-Ani başlangıçlı gastrointestinal reaksiyonlar
III- Ig E aracılı solunum reaksiyonları
a-süt içimi sekonder oluşan astım ve rinit
b-süt inhalasyonuna sekonder oluşan astım ve rinit
IV- Ig E aracılı cilt reaksiyonları
a-Akut başlangıçlı reaksiyonlar
1-Akut ürtiker veya anjioödem
2-Kontakt ürtiker,
b-Geç başlangıçlı reaksiyonlar
-Atopik dermatit.

2.10.1.1 Anaflaksi

İnek sütü alerjisinin en ağır formu inek sütünün indüklediği anafilaksidir. Sütün alımından sonra dudakta şişme, oral kaşıntı, dilde şişme gibi ani gelişen oral alerji

semptomlarına benzer semptomlar ortaya çıkabilir. Gastrointestinal semptomlar tüm ağızdan anüse kadar tüm sistem boyunca bulgu verebilir. Üst gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, kolik tarzında karın ağrısı yaparken, üst gastrointestinal sistemde ishal, karın ağrısı ve kanlı dışkılamaya neden olabilir. Besin alerjileri hastanelerin acil servislerinde görülen anafilaksinin önde gelen nedenidir⁽⁶⁴⁾ ve epinefrin kullanımına neden olan besinlerin başında süt anafilaksisi gelmektedir⁽⁶⁵⁾. Anafilakside cilt ve mukozayı ilgilendiren beraberinde bronkospazm, stridor, hipoksemi gibi solunum bulguları ile birlikte hipotansiyon, şok, kusma kolik tarzda karın ağrısı olması tanısall kriterlerdir. Bir anafilaksik reaksiyonlar şunları içerir;

a- Palmoplantar, perioral, periorbital kaşıntı, ürtiker.

b- Nasal semptomlardan astım atağına kadar tariflenen solunum semptomları

c- Oral alerji sendromu, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar.

d- Tremor, mental konfüzyon, bayılma ve nöbetin görüldüğü nörolojik semptomlar.

e- kan akımında azalmaya bağlı vasküler kolaps, hipotansiyon, şok gibi kardiyovasküler bulguları içerir.⁽¹¹⁾

Şiddetli reaksiyonlar ile ilişkilendirilen faktörler, astım varlığı, geçmişte anafilaksi öyküsünün olması ve tedaviye geç başlama sayılır. Anafilaksi bazen bifazik veya gecikmiş şekilde olabileceği gibi bazı olgularda da besin kaynaklı egzersizle ilişkili anafilaksi (FDEIA) tanımlanmıştır. FDEIA'da hasta bir besini sindirimini ardından 2-4 saat içinde egzersiz yaptığında ortaya çıkar, ve aynı zamanda da egzersiz yapılmadığında herhangi bir reaksiyon görülmez⁽⁶⁶⁾. FDEIA'in daha önceden İSA'sı olan çocuklarda, tolerans geliştikten sonrada gözlenmiştir⁽⁶⁷⁾.

2.10.1.2. Gastrointestinal reaksiyonlar:

A-) Oral Alerji Sendromu

Erişkinlerde taze meyve ve sebze alımını takiben görülen bir durumdur. Pediatrik yaş grubunda nadir görülür. Semptomlar dudak, dil, damak ve boğazda başlayan ani başlangıçlı anjioödem ve kaşınma duygusundan ibarettir. Klinik tablo

olguların büyük kısmında ilk 5 dakika içinde gelişir ve ortaya çıkışından kısa süre sonra, semptomlar kendiliğinden kısa sürede düzelir.

B-) Ani Gastrointestinal Alerji

İnek sütü alerjisi olan çocuklarda sütün içilmesinden kısa süre sonra kusma semptomları oluşabilir. Diyare genelde geç görmeyi beklediğimiz bir bulgu olmasına rağmen ani olaraktan ortaya çıkabilir. Ig E aracılı gastrointestinal semptomlar bir yaşından sonra izole olarak ortaya çıkmaları nadirdir⁽⁶⁸⁾. Bazı yenidoğanların formül mama ile beslenmelerinden 24 saat sonra oluşan kanlı dışkılamaları, inek sütü proteinlerine karşı gelişen Ig E aracılı reaksiyon ile ilişkilendirilmiştir⁽¹¹⁾.

C-) İSA hastaların kısa barsak sendromu

Konjenital veya kazanılmış nedenlerden dolayı yapılan intestinal rezeksiyon yapılan hastaların sonrasında % 50'inden fazlasında İSA olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

2.10.1.3. Ig E Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar:

İnek sütü alımına ikincil gelişen astım ve rinit nadiren tek başlarına ortaya çıkmalarına rağmen, solunumsal semptomların varlığı kliniğin daha ciddi olduğu anlamına gelmektedir. Anafilaksiden yakınan çocuklarda prognozu en çok kötüleştiren klinik durum astım varlığı olarak raporlanmıştır⁽¹¹⁾.

Bazı çocuklarda kaynayan sütün buharının da solunması sonucu ciddi solunum reaksiyonları gözlenmiştir.

2.10.1.4. Ig E aracılı Cilt reaksiyonları

A-) Akut ürtiker veya anjiödem: İnek sütüne karşı olan anaflaktik reaksiyonların çoğunda ürtiker mevcuttur. Besin alımı dışında inhalasyon veya deri teması sonucu da görülebilir.

B-) Temas ürtikeri: Süt ile temas sonrası iritan kontak dermatitten, alerjik kontak dermatite kadar bir dizi reaksiyon şekli ortaya çıkabilir. Hassas kişilerde sütün

alımını takiben sistemik kontakt dermatit olarak bilinen generalize ekzamatöz döküntüye neden olabilir⁽¹⁾.

2.10.2.Non-Ig E aracılı İnek sütü alerjisinde klinik Bulgular

Geç başlangıçlı İSA'nın semptomları Ig E aracılı değildir ve genelde sütün alımını takiben semptomlar saatler veya günler içinde ortaya çıkar. Geç başlangıçlı İSA tanısı koymak için hiçbir güvenilir laboratuvar testi yoktur. Süt spesifik Ig E ve deri testi negatiftir⁽⁶⁹⁾. Semptomlar Ig E aracılı reaksiyonlar gibi tüm sistemleri ilgilendirebilir, fakat sıklıkla gastrointestinal veya dermatolojiktir. (Tablo14)⁽¹¹⁾

Tablo 14. Miks veya Ig E aracılı olmayan İSA klinik bulgular:

1-Atopik dermatit
1-1 akut başlangıçlı reaksiyonlar
1-2 geç başlangıçlı reaksiyonlar
2-Ig E aracılı olmayan Gastrointestinal reaksiyonlar
2-1 Gastroözafajial reflü hastalığı
2-2 Krikofaringeal Spazm
2-3 pilor stenozu
2-4 Alerjik eozinofilik özafajit
2-5 kabızlık
2-6 kolik
2-7 besin protein kaynaklı gastroenterit ve proktolit
3-Ig E aracılı olmayan Solunumsal reaksiyonlar.
3-1: heiner sendromu

2.10.2.1. Atopik Dermatit

Atopik dermatit egzemanın genellikle erken bebeklik döneminde başlayan bir formu olup tipik dağılım, aşırı kaşıntı, kronik olarak tekrarlayan ataklarla giden astım ve alerjik rinit ile ilişkisi olan bir hastalıktır⁽⁷⁰⁾. Atopik dermatit nedeniyle çocuk dermatoloji kliniğinde takip edilen hastalarda Amerika'da 3, İsviçre'de 2'inci sıklıkla neden olan besin inek sütüdür⁽¹¹⁾. Ekzemalı infantlarda alerjinin başlangıç yaşının erken olması inek sütüne karşı spesifik IgE seviyesinin yüksekliği ile yakından ilişkilidir⁽⁷¹⁾. Dr. Sampson ve arkadaşlarının yaptıkları geniş bir çalışmada besin aşırı duyarlılığı zemininde gelişen atopik dermatitli çoğu çocuk 400 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda total serum Ig E konsantrasyonu 3400 IU/ml bulunmuş, %95'inde pozitif aile

öyküsü saptanmış %45'inde değerlendirme sırasında allerjik astım ve rinit bulunmuş⁽⁷²⁾. Bir çok vakada görülen periumblikal veya umblikal eritemin atopik dermatitin lokalize bir formu olduğu ve süt alerjisi ile ilişkilidir⁽¹¹⁾.

2.10.2.2 Gastrointestinal reaksiyonlar

İnek sütü alerjisi olan infantlar kusma, kronik ishal, malabsorbsiyon ve gelişme geriliği şikayetleri ile başvururlar. İyi bilinen Ig E tipi gastrointestinal alerjiye ek olarak, süt alerjisinin geniş klinik spektrumu arasında GÖR, kolik, enteropati, ve kronik kabızlık gibi geç başlangıçlı klinik semptomlarda görülmektedir⁽⁷³⁾. Bu semptomlar IgE mekanizmalı değillerdir.

A-) Gastroözafagial Reflü (GÖR)

GÖR tanısı alan hastaların % 40'ında inek sütü proteinlerine karşı alerji vardır. inek sütüne duyarlı, infantlarda inek sütünün gastrik boşalmayı geciktirdiği ve bu yüzden de reflü hastalığının semptomlarının artmasına ve refleks kusmalara neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Bir vaka çalışmasında klinik ve özafagial biyopsi spesmen incelemesi ile GÖR tanısı alan hastalarda inek sütü alerjisi oral besin yükleme testi ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada, non-IgE aracılı inek sütü alerjisinin GÖR'nün daha ciddi formları ile ilişkili olduğu ve testle doğrulanan hastaların %50'inde özafajitin histolojik kanıtlarının saptanması yanında non-Ig E aracılı inek sütü alerjisinin GÖR'un daha ciddi formlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur⁽⁷⁴⁾.

B-)Krikofaringeal spazm

Faringeal kasların ve üst özafagial sfinkterin senkronize olmayan kontraksiyonlarıyla ilgili bir hastalıktır. İnek sütü alerjisi olan infantlarda alerjiyle ilgili olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

C-) Alerjik Eozinofilik Özafajit

Yutma güclüğü, infantın beslenmesinde güçlük, kilo kaybı ile giden ve antireflü tedavisine yanıtı kötü olan özafagusun allerjik inflamatuvar bir hastalığıdır. Periferal kanda %50 eosinofili bulunması ile karakterizedir. Diğer görülen semptomlar;

postprandial kusma, daire ve kan kaybıdır. Daha ciddi vakalarda hipoproteinemi ve protein kaybettiren enteropati nedeniyle infantlarda demir eksikliği anemisi gözlemlenebilir. Kesin tanı endoskopik biyopsi ile konur⁽¹¹⁾.

D-) Besin Proteini ile İlişkili Enterokolit Sendromu: (FPIES)

FPIES, inek sütü proteini alımından 1-3 saat sonra başlayan projektıl kusma, hipotoni, solukluk ve bazen de ishal ile seyreden akut, nadir görülen bir bozukluktur⁽⁷⁵⁾. Süt veya soya bazlı formüllerin alımından sonra ortaya çıkar. Bazı vakalarda sıvı kaybına bağılı dehidratasyon ve şok görülebilir. FPIES, diyetteki inek sütü proteinleri ile ilk karşılaşmadan sonra ortaya çıkar. İnek sütü alımını takiben hızlı gelişen bir reaksiyon olsa da Ig E aracılı değildir⁽¹¹⁾.

E-) İnek sütü proteini ilişkili Enteropati

Ani başlangıçlı reaksiyondur. Daire, büyüme ve gelişme geriliğı, kusma, bazende hipoalbuminemi görülebilir. Klinik bulgular akut olmasına rağmen reaksiyon non-IgE aracılığı ile olmaktadır.

F-) Konstipasyon

Kronik kabızlık 8 haftadan daha uzun süre boyunca sert ve kümeli gaitanın pasajda bulunması ve gayta yapma sıklığının azalmasıyla birlikte fekal inkontinans ve ağırlı defekasyon bulunması olarak tanımlanır. Kronik konstipasyonu olan vakaların % 70'inde inek sütü alerjisi olduğı bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Kronik kabızlığı olan çocukların araştırmalarında immunolojik bir bozukluk gösteriliyorsa diyetlerinden inek sütünün uzaklaştırılmasına iyi cevap verdiğı gösterilmiştir⁽⁷⁶⁾. İnek sütü ilişkili konstipasyon genelde anal fissür ve rektal eozinofili ile ilişkilidir.

G-) İnfantil Kolik: (ciddi iritabilite)

Açıklanamayan iritabilite, huzursuzluk ve ağlama ataklarının haftada 3 gün veya en az 3 hafta süreyle her gün 3 saatten fazla olması infantil kolik olarak tanımlanır. İnfantların hayatın ilk aylarında görülür. İnfantil kolik tanısında hipoalerjenik formula ile beslenme sonrasında semptomlar kayboluyorsa, tekrar eski beslenme şekline

geçildiğinde semptomlar oluyorsa bu durum büyük olasılıkla besin nedenli infantil koliktir denilebilir. Ig E aracılı bir reaksiyon değildir⁽¹¹⁾.

2.11. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir

İSA genellikle erişkin döneme kadar devam etmez. İSA'si alerjik yürüyüşün ilk adımıdır ve genel populasyonun %2-3 etkiler . Yenidoğan döneminde başlayabilir ve yaşamın ilk yılında pik yaparak giderek hafifleme eğilimi gösterir. Kesitsel çalışmalar inek sütü alerjisinin en çok süt çocukluğu döneminde geliştiğini gösterir⁽⁷⁷⁾ ve yaşamın ilk yılı içinde seyrine devam ettiğini gösterilmiştir⁽⁷⁸⁾. Bir kohort çalışmasında popülasyondaki İSA'ı hastaların ilk yıl içinde % 56'nın, ikinci yılda % 77'inin, üçüncü yılda % 87'inin, beşinci ve on yıl arasında % 92'inin ve on beşinci yılda %97'inin alerjilerinin düzeldiğini yayınlanmıştır⁽⁷⁹⁾. İSA'nin evrensel bir öyküsü yazılamaz, çünkü aynı alerjik semptom dizesini sergilemediği, Ig E düzeyi, genetik, değerlendirme yöntemi, hasta seçim kriterleri, tekrar yükleme sıklığı çalışma dizaynı ve bildirim standartları değişkenlik gösterir⁽¹¹⁾. 1990 yılında Host A. ve Halken S. tarafından Danimarkalı çocuklarda yapılan kohort çalışmasında hastanede doğan tüm bebekler çalışmaya alınmış ve toplam 1749 bebek bir yıl süreyle takip edilmiştir. Birinci yılın sonunda bebeklerde Ig E ölçümü, deri testi ve açık besin yükleme testi uygulanmış. Bu testler sonucunda inek sütü alerjisi tanısı doğrulanmıştır. Üç yıl boyunca her yıl bu testler tekrarlanmış. Birinci yılın sonunda %56'sı, ikinci yılın sonunda %77'si , üçüncü yılın sonunda % 87'si tamamen düzeldiği yayınlanmıştır⁽⁸⁰⁾.

Yapılan çalışmalarda hastaların % 80'inin 3 ila 4 yaşında inek sütü alerjisine karşı tolerans kazandığını işaret etmektedir. Retrospektif çalışmalarda İSA karşı tolerans gelişim süresinin farklı olacağı bildirilmiştir. Üç aydan az anne sütü ile beslenen ve İSA'a bağlı alerjik proktitit ile başvuran bebeklerde 6 ile 23 ay arasında tolerans geliştiği bildirilmiştir⁽⁸¹⁾. İnek sütü alerjisi olan hastaların başlangıcında solunum semptomları erken dönemde geliştirse, birden çok besine karşı alerjisi varsa ve inhalen alerjenlere karşı erken duyarlanma mevcutsa bu hastalarda toleransın daha uzun sürede gelişeceği bildirilmiştir⁽⁸²⁾. İSA'nın seyrini etkileyen faktörlerden biride genetik olduğu düşünülse de bununla ilgili çalışma bulunmamaktadır⁽¹¹⁾. Yapılan bir kohort çalışmasında inek sütü alerjisine sahip olan hastaların ortalama İSA süresi 23 ay iken hastaların %23'ünde

tanıdan 13 ay sonra % 75'inde 43 ay sonra tolerans geliştiği bildirilmiştir⁽⁸²⁾. Yapılan başka bir çalışmada ise, yaşamlarının ilk 9 ayı içinde Ig E aracılı İSA tanısı konulan çocukların % 50'inden azında tolerans gelişmiştir⁽⁸³⁾. Saarinen KM ve ark. yaptığı bir çalışmada non-Ig E olanların İSA'si, Ig E aracılı olanlara göre daha erken tolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada Ig E negatif grubun tamamı beş yaşında tolerans geliştirirken, Ig E pozitif grubun ise sadece %74'ü tolerans geliştirmiştir. Aynı çalışmada Ig E pozitif hastaların 8,6 yaşında halen % 15'i İSA hastası olarak devam ettiği bildirilmiştir⁽⁸⁴⁾.

Ailede atopik astım, rinit, ekzama, cilt ve/veya gastrointestinal semptomlarla birlikte erken respiratuvar semptomlar veya ağır semptomlar persistan İSA için risk faktörleridir. Taze süt ile birlikte SPT'de daha geniş kabarıklık çapı İSA süregenliği ile anlamlı korelasyon gösterir. (Tablo 15)⁽⁸⁵⁾

Tablo 15. İnek Sütü Alerjisinde Risk Faktörleri⁽⁸²⁻⁸⁵⁾

1-Ailede atopi öyküsü, rinit ve ekzema varlığı.
2-Erken respiratuvar semptomlarla birlikte cilt ve/veya gastrointestinal semptomlar.
3-Tanı anında ağır semptom varlığı
4-Şiddetli ve erken başlangıçlı atopik dermatit varlığı
5-Taze süt ile yapılan SPT' de kabarıklık çapının daha büyük olması
6-Oral besin yükleme testinde semptomları açığa çıkartıcı dozdaki düşüklük

İnek sütü spesifik Ig E düzeyleri zamanla değişir ve bu da İSA süresiyle ilişkilidir⁽⁸³⁻⁸⁶⁾. Yapılan bir çalışmada persistan İSA'li hastaların, hayatlarının ilk iki yılında tolerans geliştirenlere göre daha yüksek süt spesifik Ig E seviyelerine sahip olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada Ig E pik düzeyi ile prognoz arasında bağlantı saptanmış olup; Ig E düzeyi 5 kU/l nin altında olan çocuklar en iyi prognoza sahipken, 20 kU/l üzerinde olan çocukların prognozu daha kötü olarak takip edildiği bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾. Özellikle de kazeine karşı spesifik IgE düzeyi, hastanın yaşından bağımsız olarak persistan İSA ile ilişkilidir⁽²⁶⁾. Yapılan bir çalışmada farklı inek sütü proteinlerine karşı gelişen serum Ig G ve Ig A antikor düzeyleri ile klinik korelasyon arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak serum Ig E yüksekliğinin ve anti-alfa kazein Ig G antikor yüksekliğinin inek sütü alerjisine karşı toleransın daha ileri yaşlarda gelişeceğinin bir göstergesi olarak bildirilmiştir⁽⁸⁷⁾.

Düşük süt spesifik IgE düzeyleri toleransın erken başlaması ile bağlantılıdır ve 12 ay içinde spesifik IgE konsantrasyonunda % 99'luk bir azalma, bu süre içerisinde inek sütü proteinine karşı % 94'lük tolerans kazanma oranına karşılık gelir⁽⁸⁸⁾.

Tolerans kazanmayı kolaylaştıran faktörler tablo 16 de özetlenmiştir.

Tablo 16. Tolerans Gelişimini hızlandıran faktörler⁽⁸⁵⁾.

1-Düşük süt spesifik Ig E seviyeleri,
2-Serum spesifik Ig E konsantrasyonunun ilk 12 ayda azalması
3-Azalmış konsantrasyonlarda Ig E ve azalmış alfa-kazein bağlayan Ig G epitoplar.
4-Süt spesifik Ig A konsantrasyonunda artma,
5-Sürekli yükselen Süt spesifik Ig G4 konsantrasyonunun varlığı
6-T hücre kazein epitop konsantrasyonunda azalma.

2.12. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi:

İnek sütü alerjisinin de ilk yapılacak olan, inek sütü proteinlerinin bebeğin diyetinden eliminasyonudur⁽⁸⁹⁾. Bu amaçla anne ve babalara gerekli eğitim verilmelidir. İnek sütü ve inek sütü bazlı mamaların dışında pek çok besinde inek sütü proteinleri bulunmaktadır. Anne ve babalar gıda paketlerinin üzerindeki yazıları dikkatli bir şekilde okumalıdır. Gıda ambalajları üzerinde aşağıdaki ifadeler olan besinler inek sütü proteini içerdiklerinden kesinlikle verilmemelidir. Artifiyel tereyağı sarısı, tereyağı, her türlü süt (süt tozu, yağı alınmış süt, evapore süt, keçi sütü, koyun sütü, kazein, kazeinat peynir, krema, laktalbumin, laktalbumin fosfat, laktoglobulin, puding, laktuloz, whey,) yoğurt. ayrıca bazı besinlerinde içerisinde süt olabileceği söylenmelidir⁽⁹⁰⁾.

İnek sütü alerjisi bulunan hastaların diyetleri formül mamalarla düzenlenirken, bireysel temelde amaç dengeli kalori elde etmektir. Diyetteki protein ve aminoasit bileşimi ve kalsiyum içeriği yeterli ve dengeli olmalıdır⁽¹¹⁾. Anne sütü ile beslenen infantlarda emziren annenin diyetinden tüm süt ve süt ürünlerinin çıkartılması gerekmektedir. Biberon ile beslenen inek sütü alerjisi olan bebeklerin beslenmesi hipoallerjik formüllerle değiştirilmelidir⁽⁸⁹⁾. Eozinofilik gastroenterit ve anaflaksi riski olan hastalar hariç ilk seçenek kapsamlı hidrolize mamalardır. İlk 6 ay içerisinde soya formülleri reçete edilmemeli ve şayet mevcut ise pirinç tabanlı hidrolizatları, hidrolize inek sütü proteinlerinin yerini alabilir⁽¹¹⁾. Şubat 2002 de Journal of Pediatrics'de yayınlanan bir araştırmada Dr. Klemola ve arkadaşları inek sütü alerjisi saptanan 170

bebek randomize olarak iki gruba ayrılır. 80 bebek soya bazlı formülayla, 9 bebek yoğun hidrolize mama ile beslenir. Sonuçta inek sütü alerjisi olan 1 yaşından küçük 80 bebeğin 8'inde (%10) soya alerjisi saptanırken, tam whey hidrolizatl mama ile beslenen 90 bebeğin 2'inde (%2,2) bu mamaya karşı alerji olduğu görülür. Çalışma onucunda olguların %70'inin soya bazlı formülayı tolere ettiğini belirterek ve soya bazlı formülayla beslenmeyle şiddetli allerjik reaksiyonlar meydana gelmediği, 6-12 ay arası bebeklerde soya bazlı formülayı ucuz olması ve tadının daha güzel olması nedeniyle birinci seçenek olarak önermektedir⁽⁹¹⁾. Başka bir çok yazar inek sütü alerjisinde inek sütünden kaçınmanın yanında hipoalerjik formülaların kullanımını önermektedir. Bu mamalar yoğun hidrolizatl mamalar olarak isimlendirilmektedir. Parsiyel hidrolizatl mamaların kullanılmasını ise önerilmemektedir^(92,93,94).

Non-IgE aracılı gastrointestinal İSA ve ağır atopik egzamalı çocukları içeren bazı hastalar kazein ve whey proteinine zıt olarak aminoasit bazlı formüllerle beslenmeye daha iyi sonuç verebilirler. Yoğun hidrolizatl formülayı tolere edemeyen çocuklara aminoasit bazlı formüller kontrollü ve kısıtlı verilmelidir⁽⁹⁵⁾.

Sonuç olarak inek sütü alerjisi olan bebekler için ilk seçenek yoğun hidrolizatl mamalardır. Soya bazlı formüla ikinci seçenek olarak değerlendirilmelidir. Bu iki mamaya karşı tolerans veya alerji gelişirse kazein hidrolizatl veya aminoasit bazlı formülalar kullanılabilir. Son yıllarda diğer bir tedavi yöntemi oral desensitizasyon tedavi yöntemidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların seçimi

Bu çalışmada Ocak 2006-Ocak 2010 yılı arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinde İnek Sütü Alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları hazırlanan anket formuna göre incelendi. Hazırlanan anket formu EK 1 de sunulmuştur. Bu çalışmada İSA semptomları olan 102 hastanın dosyası incelendi. OFC testi ile İSA tanısı konan 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların takip süreleri 3 yıl olanlar çalışmaya dahil edilirken, çalışmaya polikliniğimize 1 kez müracaat eden daha sonra takibe gelmeyenler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma ile ilgili yazışmalar tamamlanarak etik kurul onayı alındı.

Hastalara ait demografik ve klinik bulguları belirlemek için aşağıda belirtilen araştırma başlıkları incelendi;

- ❖ Adı
- ❖ Soyadı
- ❖ Cinsiyet
- ❖ Semptomların Başlama yaşı
- ❖ Tanı yaşı
- ❖ Klinik tanısı (astım, atopik dermatit/ürtiker, A.rinit, GIS semptomları)
- ❖ Deri testi
- ❖ Anne sütü alma Süresi
- ❖ Ailede alerji öyküsü
- ❖ Ek gıdalara başlama yaşı
- ❖ Annenin sigara içme öyküsü
- ❖ Kırsal/kent yaşam koşulları
- ❖ Keçi sütü, soya sütü kullanımı
- ❖ Total Ig E düzeyi
- ❖ Spesifik Ig E ölçümü
- ❖ Süt yükleme testi sonuçları
- ❖ Eşlik eden farklı alerjen varlığı

- ❖ Takip eden 3 yıl sonrasında yapılan deri testinde inhalar alerjisi varlığı

3.2. Laboratuvar Yöntemleri

3.2.1 Deri Prik Testi

Çalışma hastaları, " atopik olup olmadıklarını saptamak için "deri-delme" test yöntemi ile major inhalan alerjenlere (ağaç, mantar karışımı, polen, Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea), besinlere (süt, yumurta, buğday, fıstık, kakao) karşı duyarlılıkları değerlendirildi (Allergopharma, Almanya). Deri testi yapılırken 10 gün süresince antihistaminik almamış olmasına dikkat edildi. Standardı sağlamak için Allergopharma prick lanset kullanılarak ön kol volar yüze prik test uygulandı. Pozitif kontrol olarak 10mg/ml'lik histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testi reaksiyonu 15. dakikada aynı kişi tarafından değerlendirildi. Deri testi reaksiyonu endürasyon çapına göre değerlendirildi. Endürasyonun 3mm'nin, üzerinde olması pozitif kabul edildi. En az bir alerjene pozitif yanıt verenler atopik olarak kabul edildi.

3.2.2. Örneklerde IgE Ölçümü

Hastaların serum örneklerinde total IgE düzeyleri fluoroenzymeimmunoassay yöntemiyle (ImmunoCAP, Pharmacia) ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ölçümler Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı ve sonuçlar kU/l birimiyle verildi.

3.2.3. Besin Spesifik IgE Ölçümü

Serum örneklerinde besin karışımı (süt, yumurta, buğday, fıstık, soya, balık) spesifik IgE, Pharmacia CAP Sistem RAST FEIA yöntemi ile bakıldı. Serum örneklerinden 50'şer mikrolitre ve DP ve DF capleri kuyucuklara yerleştirildi. Referans olarak 6 çift standart kullanıldı. 'Cap'ler ön yıkamadan geçirildi. Serumların üzerine yerleştirilerek yarım saat inkübe edildi. Bu sırada diğer kuyucuklara 50 mikrolitre enzim anti-IgE kondu. İnkübasyon sonunda 'cap'ler yıkandı, hazırlanan enzim anti-IgE üzerine eklendi

ve 2,5 saat inkübe edildi. Diğer boş kuyucuklara gelişim solüsyonu kondu, yıkanmış 'cap'ler bu solüsyonun üzerine eklendi ve 10 dakika beklendikten sonra okuma plate'ine geçildi. Durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Flourocoun'tan okunan sonuçlar IgE standart kalibratörüne göre kU/l olarak değerlendirildi. Buradaki allerjen spesifik antikor yerine kullanılarak 0,35 kU/l ve üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif veya okunamayacak kadar az antikor varlığının kanıtı olarak kabul edildi. RAST sınıflandırması bu değerlendirmeye göre Tablo 17deki gibi yapıldı. 0,35 kU/l üzerinde saptanan değerlerde süt, yumurta, buğday, fıstık, soya ve balık spesifik IgE sonuçları değerlendirildi.

Tablo 17. Alerjen spesifik IgE için RAST sınıflaması.

RAST SKORU	kUA/l	YORUM
0	0,35 ve altı	Yok veya çok düşük
1	0,35-0,69	Düşük pozitif
2	0,7-3,4	Orta pozitif
3	3,5-17,4	Yüksek pozitif
4	17,5-49	Çok yüksek
5	50-99	Çok yüksek
6	100 ve üstü	Çok yüksek

3.2.4. Açık Besin Yükleme Testi Protokolü

Oral besin yükleme testi yapılacak bebeklere, 15 gün eliminasyon diyeti uygulandı. Şüpheli besin ve değişik miktarlarda içinde bulunduğu bütün besinler bebeklerin diyetinden çıkarıldı, anne sütü alan bebeklerin annelerinin diyetinden de bu besinler elimine edildi. Eliminasyon diyeti sırasında inek sütü alerjisi şüphesi olan bebeklere aminoasit bazlı hidrolize mama desteği yapıldı. Bu süre içinde antihistaminik kullanılmadı. Teste başlamadan önce bebekler Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde muayene edildi. Fizik muayene bulguları normal olan bebeklere gözlem altında şüpheli besin artan miktarlarda günlük bir öğün miktarına ulaşana kadar 20 dakika ara ile verildi. Bebekte gelişen reaksiyonlar kaydedildi. Reaksiyon geliştiğinde şüpheli besinin verilmesi durdurularak teste

son verildi. Hafif deri reaksiyonları için oral antihistaminikler, solunum sistemi ile ilgili reaksiyonlar için salbutamol nebulizasyonu uygulandı. Dört saat hastanede gözlenen bebekler evine gönderildi. Test pozitif olduğunda inek sütü hastanın diyetinden tamamen çıkarıldı ve inek sütü alerjisi pozitif kabul edildi.

3.2.4.1. Besin Yükleme Testi yapılacak Olguların seçimi

Besin yükleme testi yapılacak olgularda aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin olması arandı⁽¹⁵⁾. (Tablo 18)

Tablo 18 . Besin alerjisi ile ilişkili durumlar

1) Besin spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/l üzerinde olması (Belli bir besin alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
2) Besin ile pozitif prik test varlığı (Belli bir besin alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
3) Besin alımını takiben 2 saat içinde yukarıda belirtilen besin alerjisi düşündürecek bulgu tariflenmesi
4) En az 2 kez besin alımını takiben subjektif bulgu tariflenmesi
5)Yukarıda tariflenen besin alerjisi düşündüren bulguların eliminasyon diyeti ile azalması veya kaybolması

Besin yükleme testi yapılacak olgularda aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin olması arandı⁽⁸⁾. (Tablo 19).

Tablo 19. Besin yükleme testi için olguların seçimi

1-) Besin spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/l üzerinde olması (Belli bir besin alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
2-) Besin ile pozitif prik test varlığı (Belli bir besin alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
3-)Besin alımını takiben 2 saat içinde yukarıda belirtilen besin alerjisi düşündürecek bulgu tariflenmesi
4) En az 2 kez besin alımını takiben subjektif bulgu tariflenmesi
5)Yukarıda tariflenen besin alerjisi düşündüren bulguların eliminasyon diyeti ile azalması veya kaybolması

3.2.4.2. Besin Yükleme Testi Hazırlık Aşaması

Oral besin yükleme testi öncesi hastalar aşağıda tariflendiği gibi hazırlandı:

1) Besin yükleme testi planlanan hastaların eşlik eden hastalıkları (çoklu tetiklenen wheezing, egzema) kontrol altına alındı, herhangi bir enfeksiyon bulgusu olanlar tedavi edildi,

2) Test öncesinde bebeklere 15 gün eliminasyon diyeti uygulandı. Şüpheli besin ve değişik miktarlarda içinde bulunduğu bütün besinler bebeklerin diyetinden çıkarıldı, anne sütü alan bebeklerin annelerinin diyetinden de bu besinler elimine edildi.

a. Eliminasyon diyeti sırasında inek sütü alerjisi şüphesi olan bebeklere aminoasit bazlı hidrolize mama desteği yapıldı.

b. Bu süre içinde antihistaminik ve steroid tedavisi kesildi ve/veya kullanılmadı.

3.2.4.3. Besin Yükleme Testi Protokolü

Besin yükleme testi aşağıda anlatıldığı gibi planlandı ve uygulandı:

- 1) Teste başlamadan önce bebekler Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde muayene edildi.
- 2) Besin yükleme testine başlamadan önce testin uygulanışı ve riskleri anlatıldı, ailelerden onam alındı,
- 3) Test sırasında herhangi bir reaksiyon geliştiğinde uygulanacak ilaçlar ve malzemeler (antihistaminikler, enjektöre çekili adrenalin, oksijen tüpü ve resusitasyon malzemeleri) hazırlandı,
- 4) Fizik muayene bulguları normal olan bebeklere gözlem altında şüpheli besin az miktarda başlanıp artan miktarlarda günlük bir öğün miktarına ulaşana kadar 20 dakika ara ile verildi (Tablo 20).
- 5) Reaksiyon geliştiğinde şüpheli besinin verilmesi durdurularak teste son verildi. Bebekte gelişen reaksiyonlar kaydedildi.
- 6) Hafif deri reaksiyonları için oral antihistaminikler, solunum sistemi ile ilgili reaksiyonlar için salbutamol nebulizasyonu ve oksijen uygulandı.
- 7) Alerjen olarak saptanan besin bebeğin diyetinden tamamen çıkarıldı ve besin alerjisi olarak kabul edildi.

- 8) Test sırasında herhangi bir reaksiyon gelişmeyen hastalar geç reaksiyonlar (GIS bulguları veya egzema) hakkında bilgilendirildi ve 4 saat gözlem altında tutulduktan sonra eve gönderildi.
- 9) Tüm hastaların aileleri ile test bitiminden 72 saat sonra telefon ile görüşülerek besin alerjisi düşündürecek bulguların varlığı araştırıldı

Tablo.20. Besin yükleme testi protokolü

Doz	İnek sütü	Yumurta	Et proteini	Buğday unu
0.1 ml	* 0.5 gr	150 mg	125 mg	1/32
0.5 ml	* 1.0 gr	300 mg	250 mg	1/16
1.0 ml	3.0 gr	600 mg	500 mg	1/8
3.0 ml	6.0 gr	1200 mg	1500 mg	1/4
10 ml	10 gr	2400 mg	2500 mg	1/2
30 m	15 gr	4800 mg	5000 mg	1
50 ml	16 gr	-	-	-
100 ml	-	-	-	-

* Besin alımı ile ciddi bir reaksiyon öyküsü yoksa bu basamaklar atlandı

3.2.4.4. 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⁽¹⁵⁾(Tablo 21).

Tablo 21. Besin yükleme testinde gözlenen erken ve geç reaksiyonlar

Erken reaksiyonlar	Geç reaksiyonlar
<ul style="list-style-type: none"> * Cilt: Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjioödem * Solunum: Burun tıkanıklığı, akıntısı ve kaşıntısı, hırıltı, nefes darlığı, ses kısıklığı, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, * GİS: dil, dudak ve damakta şişlik, kaşıntı, bulantı, kusma İshal, karın ağrısı, reflü * Sistemik:Taşikardi, hipotansiyon, baş dönmesi, bayılma * Göz: Kaşıntı, kızarıklık, yaşarma, şişlik 	<ul style="list-style-type: none"> * Cilt:Kızarıklık, kaşıntı, morbiliform döküntü, anjioödem, egzematöz döküntü * Solunum: Öksürük, hırıltı, nefes darlığı, * GİS: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, * Göz: Kaşıntı, kızarıklık, yaşarma, şişlik

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. İSA duyarlılık gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi; sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi (Student's T testi), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İSA duyarlılık gelişmesini belirlemede kullanabilecek ölçümleri saptamada Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Süt Sp IgE değeri için İSA duyarlılık gelişimini belirlemede kullanmak amacıyla kesim noktası belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya oral besin yükleme testi yapılmış ve sonucu pozitif çıkan 59 hasta çocuk alınmıştır. Bu hastalar ile ilgili demografik bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların 36'sı (%61) erkek, 23'ü (%39) kız iken, semptom başlama yaş ortalamaları $7,85\pm 9,09$ ay ve tanı yaşı ortalamaları $16,68\pm 19,56$ ay olarak tespit edilmiştir. Hastaların 36'sının (%61) ailesinde alerji öyküsü varken, ortalama anne sütü alma süreleri $8,93\pm 4,85$ ay ve ek gıda başlama yaşları $4,25\pm 2,19$ ay olarak elde edilmiştir. Hastaların 8'i (%14) kırsal alanda yaşadığını belirtirken, 14 (%24) anne ise gebelikte sigara içtiği ifade etmiştir.

Tablo 22. Hastaların demografik özellikleri

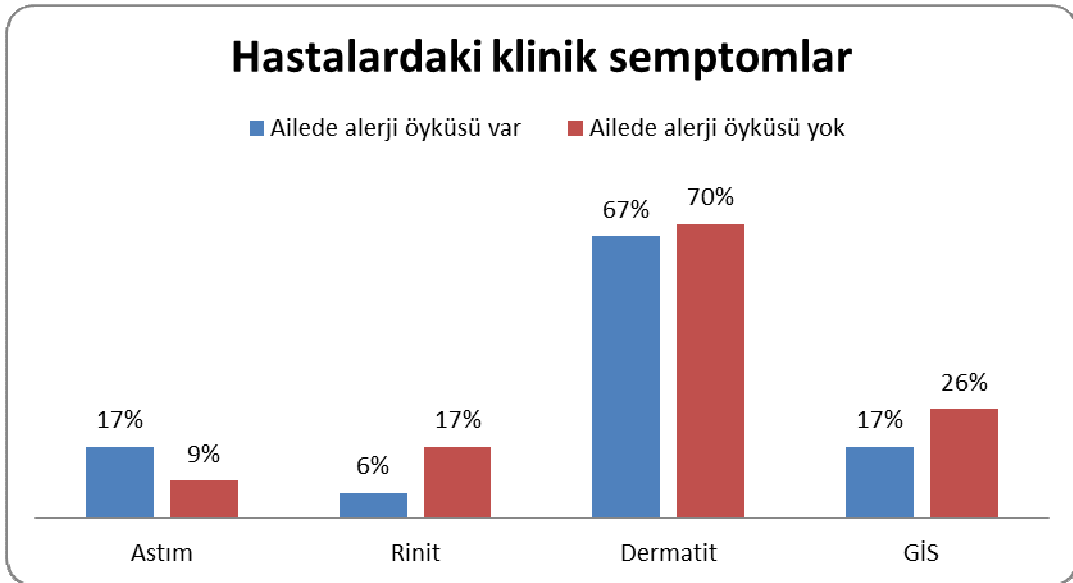
Ölçümler	Özet Ölçüt*
Cinsiyet	
Erkek	36 (%61)
Kız	23 (%39)
Semptomların başlama yaşı (ay)	$7,85\pm 9,09$ 5 (1-48)
Tanı yaşı (ay)	$16,68\pm 19,56$ 10 (2-108)
Ailede alerji öyküsü varlığı	
Hayır	23 (%39)
Evet	36 (%61)
Anne sütü alma süresi (ay)	$8,93\pm 4,85$ 8 (0-24)
Ek gıdalara başlama yaşı (ay)	$4,25\pm 2,19$ 4 (2-12)
Gebelikte sigara kullanımı	
Yok	45 (%76)
Var	14 (%24)
Yaşadığı yer	
Kentsel	51 (%86)
Kırsal	8 (%14)

* Özet ölçüt; cinsiyet, alerji öyküsü, sigara kullanımı ve yaşadığı yer için sayı (yüzde) olarak, diğer ölçümler için ortalama \pm s.sapma, medyan (min-mak) olarak alınmıştır.

Tablo 23. Ailede alerji öyküsü varlığı ve hastadaki klinik semptom ilişkisi

Ölçümler	Ailede alerji öyküsü varlığı		P
	Hayır	Evet	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Astım			
Yok	21 (%91)	30 (%83)	0,383
Var	2 (%9)	6 (%17)	
Rinit			
Yok	19 (%83)	34 (%94)	0,142
Var	4 (%17)	2 (%6)	
Dermatit			
Yok	7 (%30)	12 (%33)	0,816
Var	16 (%70)	24 (%67)	
GIS			
Yok	17 (%74)	30 (%83)	0,381
Var	6 (%26)	6 (%17)	

Hastaların ailelerindeki alerji öyküsü varlığı ile hastadaki klinik semptomların varlığı incelendiğinde, genetik geçiş ile ilgili istatistiksel bir bilgiye rastlanmamıştır.



Şekil 2. Ailede alerji öyküsü varlığı ve hastadaki klinik semptom ilişkisi

4.2. Tanı anında hastaların total IgE, deri testi ve Sp IgE ölçümleri

Tanı anında ölçümü yapılan total IgE değerinin ortalaması 595,3±1538,15 IU/ml olarak elde edilmiştir. Yapılan deri testi sonuçlarına göre 27 (%46) hastanın sonucu 3x3 değerinin üzerinde bulunarak, pozitif kabul edilmiştir. Süt için yapılan spesifik IgE ölçümleri sonucunda hastaların sp IgE ortalamaları 12,57±20,4 kUA/L olarak elde edilmiştir. Sp IgE ölçümlerinde 6 (%10) hastanın ölçüm değerinin 0,35 değerinin altında olduğu saptanmıştır.

Tablo 24. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçları

Ölçümler	Özet Ölçüt*
Süt Sp IgE (kUA/L)	12,57±20,4 3,26 (0-101)
Deri testi	
Negatif	32 (%54)
Pozitif	27 (%46)
Total IgE (IU/ml)	595,3±1538,15 133 (6,78-9817)

* Özet ölçüt; deri testi için sayı (yüzde) olarak, IgE için ortalama±s.sapma, medyan (min-mak) olarak alınmıştır.

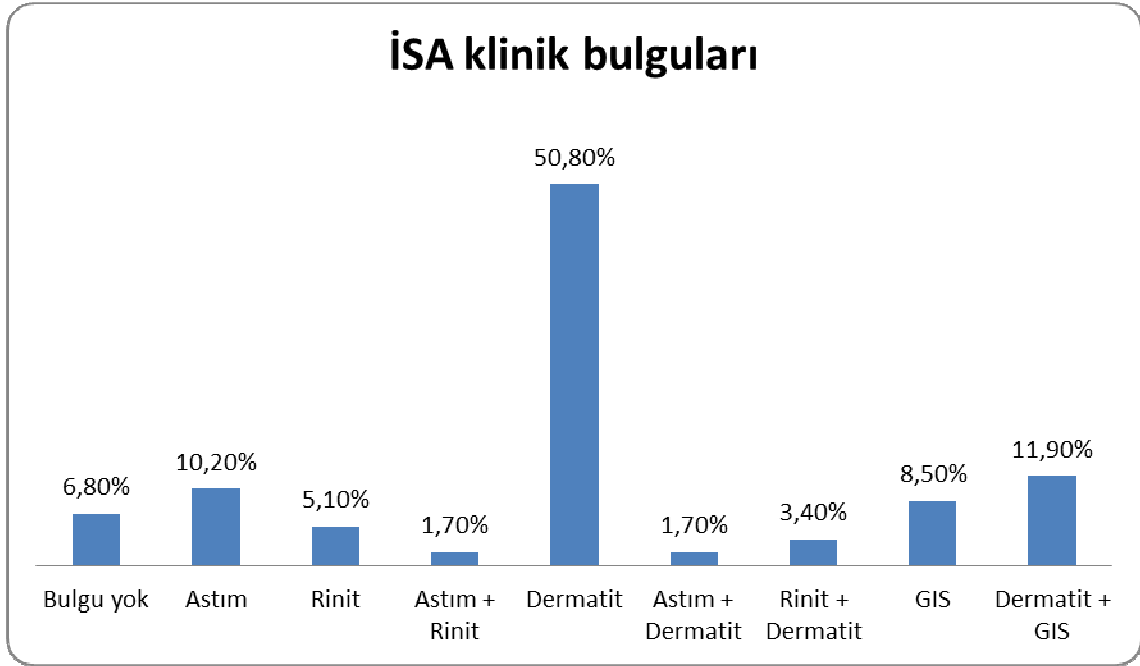
4.3. İSA Saptanan Hastaların Klinik Bulguları

Tablo 25. İSA Saptanan hastaların klinik bulguları

Ölçümler	Sayı (%)
İSA klinik bulguları	
Solunum sistemi Bulguları	
Astım	8 (%14)
Rinit	6 (%10)
A. Dermatit ve/veya Ürtiker	40 (%68)
GIS semptomları	12 (%20)

İSA olan hastaların klinik bulguları incelendiğinde, 8 (%14) hastada astım, 6 (%10) hastada alerjik rinit, 40 (%68) hastada akut dermatit ve/veya ürtiker ve 12 (%20)

hastada GIS rahatsızlıkları görülmüştür. Bu bulgular içinde ikili kombinasyon olarak en sık görüleni 7 (%12) hastada dermatit ve GIS kombinasyonu ve 2 (%3) hastada rinit ve dermatit kombinasyonu olduğu saptanmıştır.



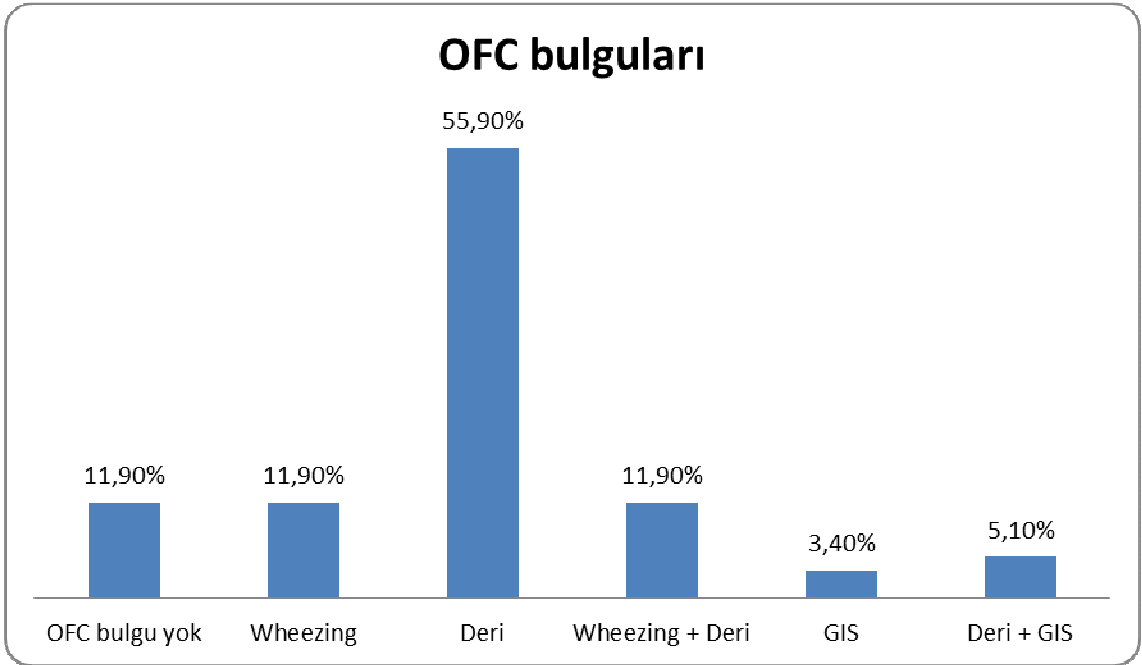
Şekil 3. İSA Hastaların klinik bulguları

4.4. Oral Besin Yükleme Testinde Yükleme Bulguları

Açık yükleme olarak yapılan oral besin yükleme testi sonucunda tüm hastalarda test sonucu pozitif çıkmıştır. Bu hastalarda yükleme bulgusu olarak, 14 (%24) hastada wheezing, 43 (%73) hastada deri, 5 (%8) hastada da GIS semptomları pozitif çıkmıştır. Bu bulgular içinde de ikili kombinasyonlar incelendiğinde, en sık 7 (%12) hastada wheezing ve deri pozitifliği, 3 (%5) hastada ise deri ve GIS pozitifliği görülmüştür.

Tablo 26. Besin yükleme testi sırasında görülen klinik bulguları

Ölçümler	Sayı (%)
Wheezing	
Negatif	45 (%76)
Pozitif	14 (%24)
Deri	
Negatif	16 (%27)
Pozitif	43 (%73)
GIS	
Negatif	54 (%92)
Pozitif	5 (%8)



Şekil4. Hastaların Besin yükleme testi klinik bulguları bulguları

4.5. Tanı Anında Ek Alerjen Duyarlılığı

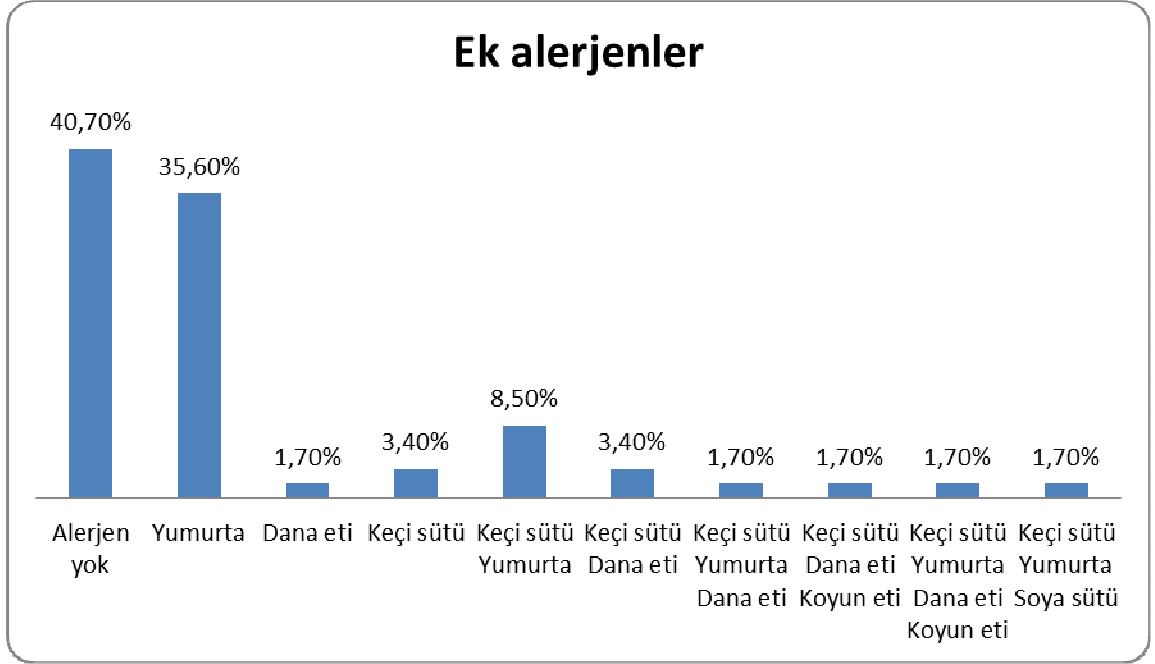
Hastaların tanı anında ek alerjen duyarlılıkları incelendiğinde, 29 (%49) hastada yumurta, 6 (%10) hastada dana eti, 2 (%3) hastada koyun eti, 13 (%22) hastada keçi sütü, 1 (%2) hastada soya sütü alerjisi saptanmıştır. Ek alerjen duyarlılığı hiç olmayan 24 hasta (%41) olduğu dikkate alınarak, inek sütü alerjisine eşlik eden ikinci bir alerjen duyarlılık oranı %59 olarak elde edilmiştir. Ek alerjenler arasındaki kombinasyonlar incelendiğinde en sık (5 hastada) yumurta ve keçi sütü alerjisi birlikteliği görülmektedir.

Tablo 27. Süt alerjisine eşlik eden ek alerjenler

Ölçümler	Sayı (%)
Yumurta	
Yok	30 (%51)
Var	29 (%49)
Dana eti	
Yok	53 (%90)
Var	6 (%10)
Koyun eti	
Yok	57 (%97)
Var	2 (%3)
Keçi sütü	
Yok	46 (%78)
Var	13 (%22)
Soya sütü	
Yok	58 (%98)
Var	1 (%2)

Tablo 28. Süt alerjisine eşlik eden ek alerjenlerin kombinasyonları

Ölçümler	Sayı (%)
Yumurta + Keçi sütü	5 (%8,5)
Dana eti + Keçi sütü	2 (%3,4)
Yumurta + Dana eti + Keçi sütü	1 (%1,7)
Dana eti + Koyun eti + Keçi sütü	1 (%1,7)
Yumurta + Dana eti + Koyun eti + Keçi sütü	1 (%1,7)
Yumurta + Keçi sütü + Soya sütü	1 (%1,7)



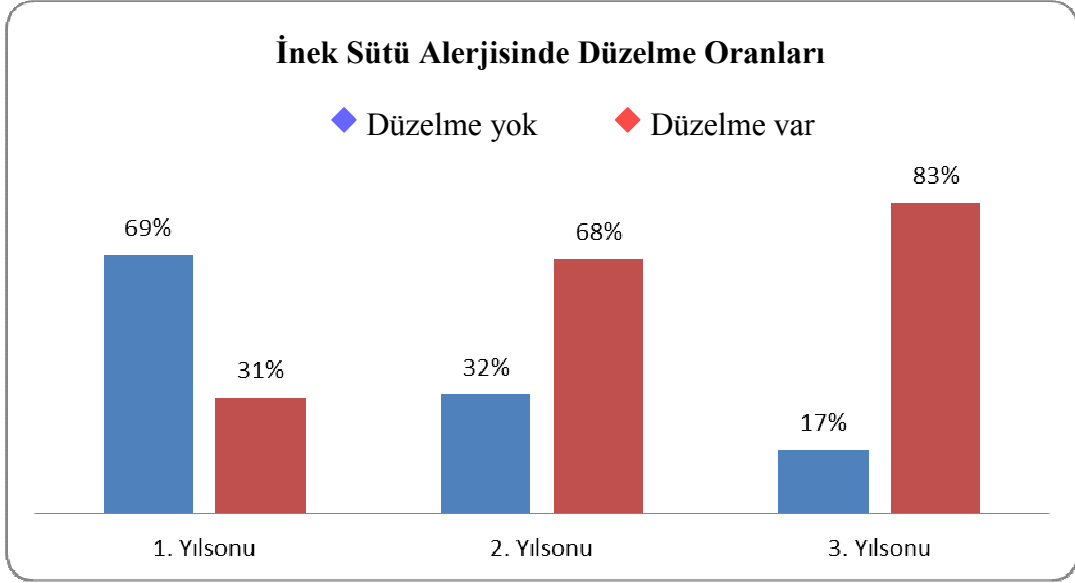
Şekil 5. İSA eşlik eden ek alerjenler

4.6. İSA Tanılı Hastalarda Yıllara Göre Düzeltme Oranları

Tablo29. İSA tanılı hastalarda yıllara göre düzeltme durumları

Ölçümler	Özet Ölçüt
1. Yılsonunda düzeltme	
Hayır	41 (%69)
Evet	18 (%31)
2. Yılsonunda düzeltme	
Hayır	19 (%32)
Evet	40 (%68)
3. Yılsonunda düzeltme	
Hayır	10 (%17)
Evet	49 (%83)

3 yıllık takip sonucunda 49 hastada (%83) inek sütü alerjisinde düzeltme gelişirken, 10 hastada (%17) duyarlılığının devam ettiği gözlenmiştir. Yıllara göre düzeltme oranları ilk yılda %31 ve ikinci yılda %68 olarak elde edilmiştir. Bu rakamlardan hareketle, inek sütü alerjili her üç çocuktan ikisi tanıdan sonraki ikinci yıl itibariyle alerjilerinin düzeldiği saptanmıştır.



Şekil 6. İSA tanılı hastalarda yıllara göre düzeltme oranları

4.7. İnhaler Alerjen Duyarlılığı

İSA tanılı hastalarda üçüncü yıl sonunda inhaler alerji duyarlılıkları incelendiğinde, toplam 9 (%15) hastada inhaler alerji geliştiği görülürken, bu alerjilerin 3'ü akar, 1'i mantar, 1'i polen, 1'i akar ve mantar ve 3'ü de akar, mantar ve polen alerjisi olduğu saptanmıştır.

Tablo 30. İSA tanılı hastalarda 3. Yıl sonunda gelişen inhaler alerjileri

Ölçümler	Özet Ölçüt
Akar alerjisi	3 (%5,1)
Mantar alerjisi	1 (%1,7)
Polen alerjisi	1 (%1,7)
Akar + Mantar alerjisi	1 (%1,7)
Akar + Mantar + Polen alerjisi	3 (%5,1)

Tablo 31. Üçüncü Yılın sonunda akar alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları

Ölçümler	Akar		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	48 (%94)	3 (%6)	0,004
Var	4 (%50)	4 (%50)	
Rinit			
Yok	47 (%89)	6 (%11)	0,548
Var	5 (%83)	1 (%17)	
Dermatit			
Yok	16 (%84)	3 (%16)	0,670
Var	36 (%90)	4 (%10)	
GIS			
Yok	40 (%85)	7 (%15)	0,326
Var	12 (%100)	0 (%0)	

Hastaların başlangıç tanısına göre inhaler alerjen duyarlılıkları gelişme durumları incelendiğinde, akar alerjisi ile astımın, mantar alerjisi ile astım ve dermatitin ilişkili olduğu görülmüştür. Buna göre, astımlı hastaların %50'sinde akar ve %37'sinde mantar alerjisi görülmüştür. Mantar alerjisi ile dermatit arasındaki ilişki ise, dermatit tanımlı hastalarda mantar alerjisinin daha düşük oranda görülmesi şeklindedir. Dermatiti olmayan hastaların %21'inde mantar alerjisi varken, aynı oran dermatitli hastalarda %2'dir.

Tablo 32. Üçüncü Yılın sonunda mantar alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları

Ölçümler	Mantar		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	49 (%96)	2 (%4)	0,015
Var	5 (%63)	3 (%37)	
Rinit			
Yok	49 (%92)	4 (%8)	0,427
Var	5 (%83)	1 (%17)	
Dermatit			
Yok	15 (%79)	4 (%21)	0,033
Var	39 (%98)	1 (%2)	
GIS			
Yok	43 (%91)	4 (%9)	0,999
Var	11 (%92)	1 (%8)	

Tablo 33. Üçüncü yılın sonunda polen alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları

Ölçümler	Polen		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	49 (%96)	2 (%4)	0,085
Var	6 (%75)	2 (%25)	
Rinit			
Yok	50 (%94)	3 (%6)	0,357
Var	5 (%83)	1 (%17)	
Dermatit			
Yok	17 (%89)	2 (%11)	0,588
Var	38 (%95)	2 (%5)	
GIS			
Yok	43 (%91)	4 (%9)	0,572
Var	12 (%100)	0 (%0)	

Tablo 34. Üçüncü yılın sonunda inhaler alerjisi gelişen hastaların başlangıç tanıları

Ölçümler	İnhaler alerjisi		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	46 (%91)	5 (%9)	0,014
Var	4 (%50)	4 (%50)	
Rinit			
Yok	45 (%85)	8 (%15)	0,999
Var	5 (%83)	1 (%17)	
Dermatit			
Yok	15 (%79)	4 (%21)	0,450
Var	35 (%88)	5 (%12)	
GIS			
Yok	39 (%91)	8 (%9)	0,295
Var	11 (%100)	1 (%0)	

Hastaların başlangıç tanısına göre tüm inhaler alerjen duyarlılıkları gelişme durumları incelendiğinde ise astımlı hastaların %50'sinde, astım olmayan hastaların ise %9'unda, 3. Yılsonunda inhaler alerjisi geliştiği görülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Diğer tanılarla inhaler alerjisi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanamamıştır.

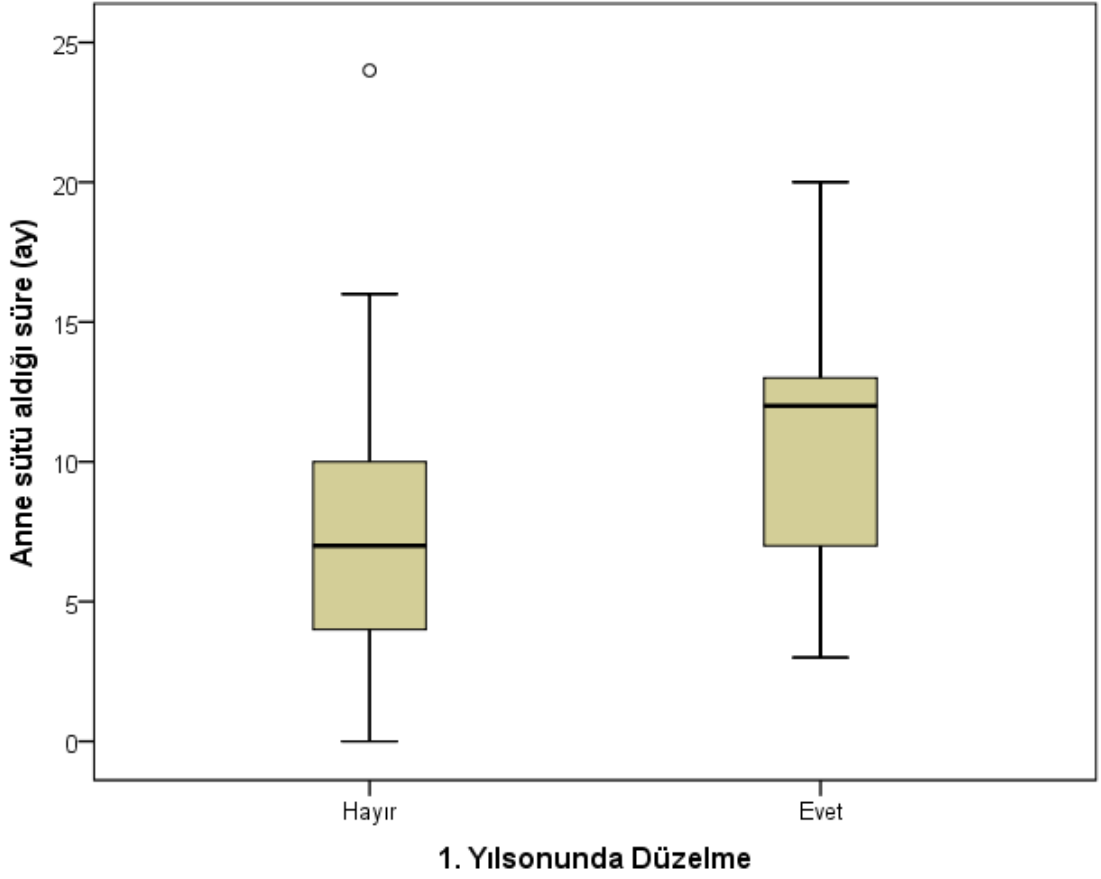
3.8. Yılsonunda İSA düzelen hastaların özellikleri

Hastaların birinci yılsonunda düzelme durumuna göre demografik özellikleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tablodan görüldüğü kadarıyla, ailede alerjisi olan ve anne sütünü daha kısa süre alan hastalarda 1'inci yılsonunda düzelme görülme ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Ailede alerji öyküsü olmayan hastalarda %48 oranında İSA düzelme görülürken, ailede alerji öyküsü olanlarda bu oran %19 olarak elde edilmiştir. Ayrıca 1 yılsonunda düzelme görülmeyen hastaların anne sütü alma süreleri ortalama $8\pm 4,72$ ay iken, İSA düzelme görülen hastalarda bu süre ortalaması $11,06\pm 4,58$ ay olarak elde edilmiştir.

Tablo 35. 1. Yılsonunda İSA düzelen hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	1. Yılsonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet			
Erkek	23 (%64)	13 (%36)	0,385
Kız	18 (%78)	5 (%22)	
Semptomların başlama yaşı (ay)	7,88±9,96 5 (1-48)	7,78±6,96 5,5 (1-24)	0,836
Tanı yaşı (ay)	17,07±21,84 10 (2-108)	15,78±13,48 11 (3-48)	0,552
Ailede alerji öyküsü varlığı			
Hayır	12 (%52)	11 (%48)	0,041
Evet	29 (%81)	7 (%19)	
Anne sütü alma süresi (ay)	8±4,72 7 (0-24)	11,06±4,58 12 (3-20)	0,017
Ek gıdalara başlama yaşı (ay)	4,27±2,12 4 (2-12)	4,22±2,39 4 (2-12)	0,775
Gebelikte sigara kullanımı			
Yok	31 (%69)	14 (%31)	0,999
Var	10 (%71)	4 (%29)	
Yaşadığı yer			
Kentsel	34 (%67)	17 (%33)	0,414
Kırsal	7 (%88)	1 (%12)	

* Özet ölçüt; cinsiyet, alerji öyküsü, sigara kullanımı ve yaşadığı yer için sayı (yüzde) olarak, diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-mak) olarak alınmıştır.



+

Şekil 7. 1. Yıl sonunda İSA düzelme durumuna göre hastaların anne sütü alma süreleri



Şekil 8. Ailede alerji öyküsü varlığına göre hastaların 1. yıl sonunda İSA düzelme durumları

Tablo 36. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçlarına göre hastaların 1. Yılı sonunda İSA düzelme durumları

Ölçümler	1. Yılı sonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Süt Sp IgE (kUA/L)	13,15±18,63 4,37 (0,04-69,3)	11,22±24,51 1,52 (0-101)	0,152
Deri testi			
Negatif	20 (%63)	12 (%37)	0,262
Pozitif	21 (%78)	6 (%22)	
Total IgE (IU/ml)	677,7±1759 164,9 (19-9817)	407,61±859,12 74,65 (6,78-3635)	0,211

Hastaların 1'inci yıl sonunda İSA'nin düzelme durumuna IgE ölçümlerinin ve deri testi sonuçlarının etki etmediği saptanmıştır. Ayrıca tanı anındaki İSA klinik bulguları ile 1'inci yıl sonunda düzelme arasında da istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 37. İSA hastaların klinik bulgularına göre hastaların 1. yıl sonunda düzelme durumları

Ölçümler	1. Yılı sonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	33 (%65)	18 (%35)	0,092
Var	8 (%100)	0 (%0)	
Rinit			
Yok	37 (%70)	16 (%30)	0,999
Var	4 (%67)	2 (%33)	
Dermatit			
Yok	15 (%79)	4 (%21)	0,370
Var	26 (%65)	14 (%35)	
GIS			
Yok	33 (%70)	14 (%30)	0,999
Var	8 (%67)	4 (%33)	

Tablo 38. Hastaların besin yükleme testi ve ek alerjen varlığı durumlarına göre 1. Yılsonunda İSA düzelme durumları

Ölçümler	1. Yılsonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Yumurta			
Yok	21 (%70)	9 (%30)	0,999
Var	20 (%69)	9 (%31)	
Dana eti			
Yok	35 (%66)	18 (%34)	0,164
Var	6 (%100)	0 (%0)	
Koyun eti			
Yok	39 (%68)	18 (%32)	0,999
Var	2 (%100)	0 (%0)	
Keçi sütü			
Yok	31 (%67)	15 (%33)	0,735
Var	10 (%77)	3 (%23)	
Soya sütü			
Yok	40 (%69)	18 (%31)	0,999
Var	1 (%100)	0 (%0)	
Akar			
Yok	41 (%71)	17 (%29)	0,305
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Mantar			
Yok	41 (%71)	17 (%29)	0,305
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Polen			
Yok	41 (%71)	17 (%29)	0,305
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Wheezing			
Yok	28 (%62)	17 (%38)	0,044
Var	13 (%93)	1 (%7)	
Deri			
Yok	12 (%75)	4 (%25)	0,753
Var	29 (%67)	14 (%33)	
GIS			
Yok	39 (%72)	15 (%28)	0,160
Var	2 (%40)	3 (%60)	

Hastaların 1'inci yılsonunda İSA duyarlılık gelişme durumlarına OFC bulgularında Wheezing bulgusunun etki ettiği görülmüştür. Wheezing bulgusu olmayan hastalarda 1'inci yıl sonunda düzelme oranı %38 iken, wheezing bulgusu olan hastalarda bu oran %7 olarak elde edilmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 39. 1. Yılsönunda İSA düzelme durumuna etkileyen ölçümlerin Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi

Ölçümler	P	Odds Ratio (OR)	OR için %95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır
Ailede alerji öyküsü varlığı	0,048	3,601	1,009	12,852
OFC'de wheezing varlığı	0,038	10,528	1,194	92,797

Yapılan univariate analizler sonucunda 1'inci yılısonunda İSA düzelme durumuna etkisi olduğu saptanan ölçümlerle, etkisi olma ihtimali bulunan (univariate analizlerde p değeri 0,100 altında bulunan) ölçümleri içeren bir modelle Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde elde edilen sonuçlar yukarıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloya göre, ailede alerji öyküsü varlığı ve OFC yükleme bulgularında Wheezing varlığı hastanın 1'inci yılısonunda İSA düzelme olmaması yönünde etkilediği görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre,

- Ailede alerji öyküsü varlığı hastanın 1'inci yılısonunda İSA düzelmeme riskini 3,601 kat (%95 GA:1,009-12,853) arttırdığı,
- OFC yükleme bulgularında Wheezing varlığı hastanın 1. yıl sonunda İSA düzelmeme riskini 10,528 kat (%95 GA:1,194-92,797) arttırdığı bulunmuştur.

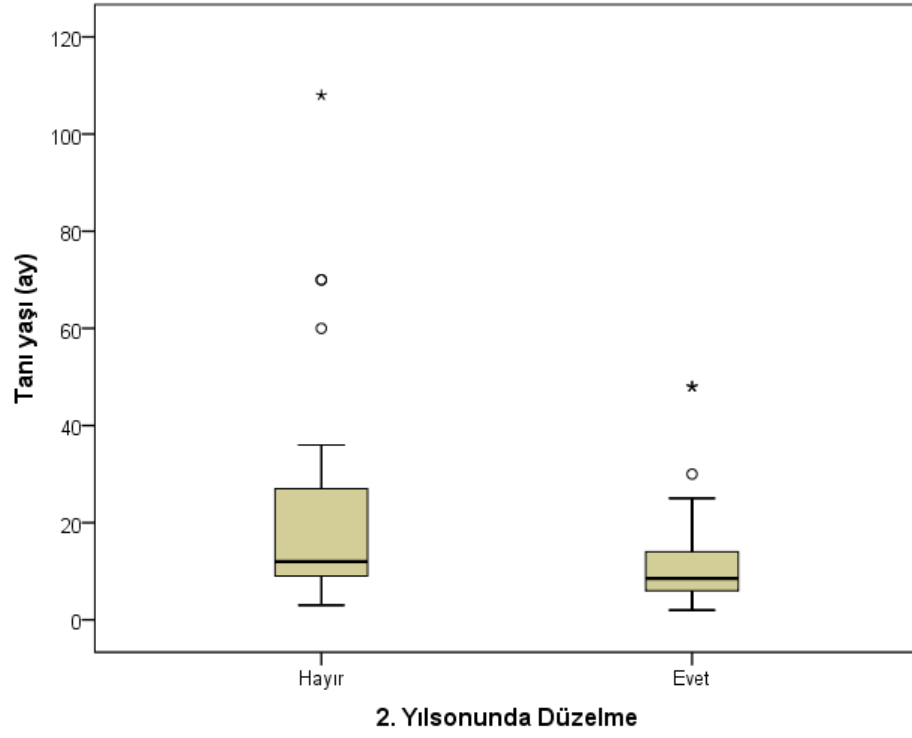
3.9. 2. Yılsönunda İSA Düzelen Hastaların Özellikleri

Hastaların 2'inci yılısonunda İSA'si düzelme durumuna göre demografik özellikleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tablodan görüldüğü kadarıyla, 2'inci yıl sonundaki düzelmeyen hastaların demografik özellikleri etki etmemektedir. Ancak burada istatistiksel önem düzeyine oldukça yakın p değerlerinin olması ilgili ölçümlerin 2'inci yıl sonundaki düzelmeye etkisi olabileceklerini düşündürmektedir. Bu ölçümler arasında tanı yaşı ve ek gıdaya başlama yaşı bulunmaktadır. Düzelme görülen hastalarda tanı yaşları daha küçük ve ek gıda başlama zamanları daha erken olduğu görülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak kabul edilmiştir.

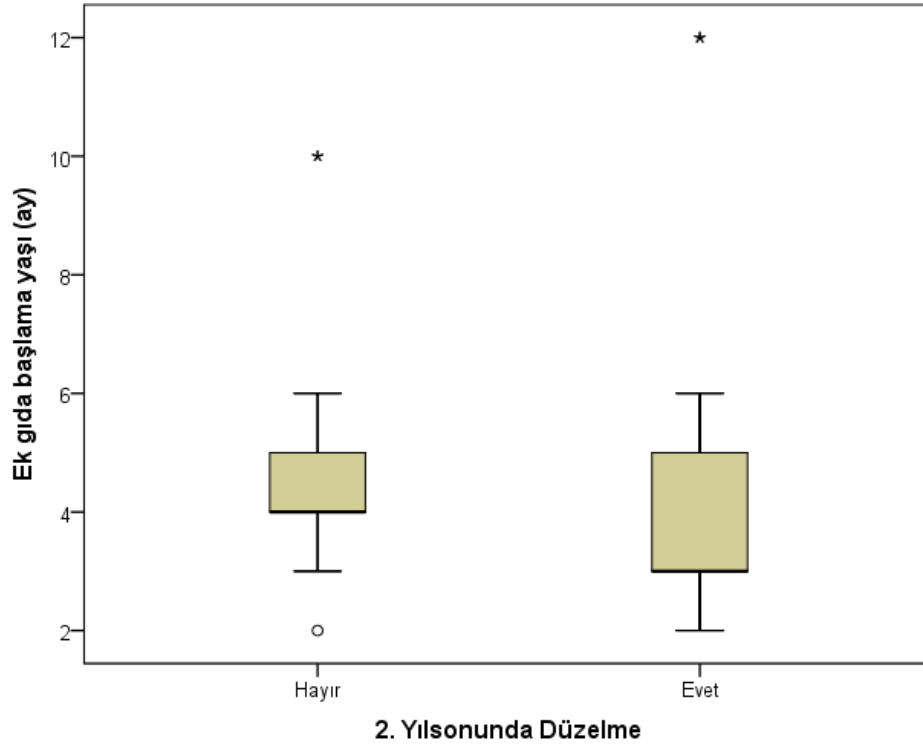
Tablo 40. İkinci yılsonunda İSA düzelen hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	2. Yılsonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet			
Erkek	11 (%31)	25 (%69)	0,780
Kız	8 (%35)	15 (%65)	
Semptomların başlama yaşı (ay)	10,63±13,55 6 (2-48)	6,52±5,7 5 (1-24)	0,224
Tanı yaşı (ay)	25,74±29,36 12 (3-108)	12,38±10,59 8,5 (2-48)	0,075
Ailede allerji öyküsü varlığı			
Hayır	5 (%22)	18 (%78)	0,254
Evet	14 (%39)	22 (%41)	
Anne sütü alma süresi (ay)	7,84±4,95 8 (0-16)	9,45±4,78 8,5 (3-24)	0,313
Ek gıdalara başlama yaşı (ay)	4,74±2,1 4 (2-10)	4,03±2,21 3 (2-12)	0,060
Gebelikte sigara kullanımı			
Yok	13 (%29)	32 (%71)	0,345
Var	6 (%43)	8 (%57)	
Yaşadığı yer			
Kentsel	15 (%29)	36 (%71)	0,416
Kırsal	4 (%50)	4 (%50)	

* Özet ölçüt; cinsiyet, allerji öyküsü, sigara kullanımı ve yaşadığı yer için sayı (yüzde) olarak, diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-mak) olarak alınmıştır.



Şekil 9. 2. Yılsununda İSA düzelme durumuna göre hastaların tanı yaşları



Şekil 10. 2. Yılsununda İSA düzelme durumuna göre hastaların ek gıda başlama yaşları

Tablo 41. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçlarına göre hastaların 2. Yılısonunda İSA düzelme durumları

Ölçümler	2. Yılısonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Süt Sp IgE (kUA/L)	15,79±18,25 7,68 (0,1-62,6)	11,04±21,39 1,75 (0-101)	0,064
Deri testi			
Negatif	6 (%19)	26 (%81)	0,025
Pozitif	13 (%48)	14 (%52)	
Total IgE (IU/ml)	622,87±1367,72 285 (19-6090)	582,2±1629,3 124,5 (6,78-9817)	0,581

Hastaların 2'inci yılısonunda İSA Düzelmeye durumlarına Total IgE ölçümünün etki etmediği, ancak deri testi sonuçlarının etki ettiği saptanmıştır. Deri testi sonucu negatif olan hastaların %81'i 2'inci yılısonunda İSA düzelme görülürken, deri testi pozitif olan hastalarda bu oran %52 seviyesinde kalmıştır. Süt Sp IgE ölçümünde ise istatistiksel olarak sınırda anlamlılık söz konusudur. 2'inci yılısonunda düzelme görülen hastalarda süt Sp IgE değeri, düzelmeye görülmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur.

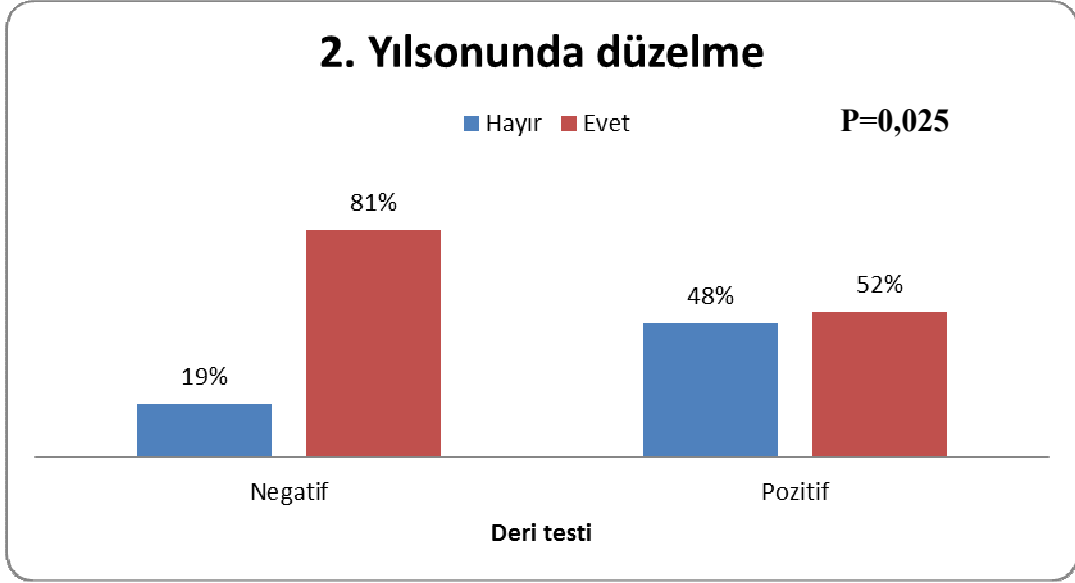
Tablo 42. İSA hastaların klinik bulgularına göre 2. Yılısonunda İSA düzelme durumları

Ölçümler	2. Yılısonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	15 (%29)	36 (%71)	0,416
Var	4 (%50)	4 (%50)	
Rinit			
Yok	19 (%36)	34 (%64)	0,163
Var	0 (%0)	6 (%100)	
Dermatit			
Yok	6 (%32)	13 (%68)	0,999
Var	13 (%33)	27 (%67)	
GIS			
Yok	15 (%32)	32 (%68)	0,999
Var	4 (%33)	8 (%67)	

Tanı anındaki İSA klinik bulguları ile 2'inci yılsonunda düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde bir ilişki saptanamamıştır. OFC yükleme bulguları ile 2'inci yılsonunda düzelme arasında ise sadece dana eti alerjisi bulgusunda istatistiksel bir anlamlılık bulunmuştur. Dana eti alerjisi saptanan hastalarda 2'inci yılsonunda düzelme oranı (%17), dana eti alerjisi olmayan hastalara (%74) göre daha düşük elde edilmiştir.

Tablo 43. Hastaların besin yükleme testi ve ek alerjen varlığı durumlarına göre 2. Yılsonunda İSA düzelme durumları

Ölçümler	2. Yılsonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Yumurta			
Yok	12 (%40)	18 (%60)	0,267
Var	7 (%24)	22 (%76)	
Dana eti			
Yok	14 (%26)	39 (%74)	0,011
Var	5 (%83)	1 (%17)	
Koyun eti			
Yok	17 (%30)	40 (%70)	0,100
Var	2 (%100)	0 (%0)	
Keçi sütü			
Yok	13 (%28)	33 (%72)	0,314
Var	6 (%46)	7 (%54)	
Soya sütü			
Yok	19 (%33)	39 (%67)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Akar			
Yok	19 (%33)	39 (%67)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Mantar			
Yok	19 (%33)	39 (%67)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Polen			
Yok	19 (%33)	39 (%67)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Wheezing			
Yok	12 (%27)	33 (%73)	0,117
Var	7 (%50)	7 (%50)	
Deri			
Yok	6 (%38)	10 (%62)	0,755
Var	13 (%30)	30 (%70)	
GIS			
Yok	17 (%32)	37 (%68)	0,653
Var	2 (%40)	3 (%60)	



Şekil 11. Deri testi sonuçlarına göre hastaların 2. Yılsnunda İSA düzelme durumları

Tablo 44. İkinci yılın sonunda İSA duyarlılık gelişme durumlarını etkileyen ölçümlerin Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi

Ölçümler	P	Odds Ratio (OR)	OR için %95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır
Tanı yaşı	0,029	1,068	1,007	1,134
Deri testi pozitifliği	0,010	9,288	1,686	51,160
Dana eti alerjisi varlığı	0,005	43,097	3,053	608,394

1. Yılsonunda İSA düzelme durumu için yapılan Lojistik Regresyon analizi benzer şekilde 2'inci yılsonundaki düzelme için de yapılmıştır. Bu analizde, ailede tanı yaşının yüksekliği, deri testi pozitifliği ve dana eti alerjisi varlığı hastanın 2. Yılsonunda İSA düzelmesi yönünde etkilediği görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre,

- Tanı yaşındaki her birim artışın 2'inci yılsonunda İSA düzelmeme riskini 1,068 kat (%95 GA:1,007-1,134) arttırdığı,
- Deri testi pozitifliğinin hastanın 2'inci yılsonunda İSA düzelmeme riskini 9,288 kat (%95 GA:1,686-51,160) arttırdığı,
- Dana eti alerjisi varlığının hastanın 2'inci yılsonunda İSA düzelmeme riskini 43,097 kat (%95 GA:3,053-608,394) arttırdığı bulunmuştur.

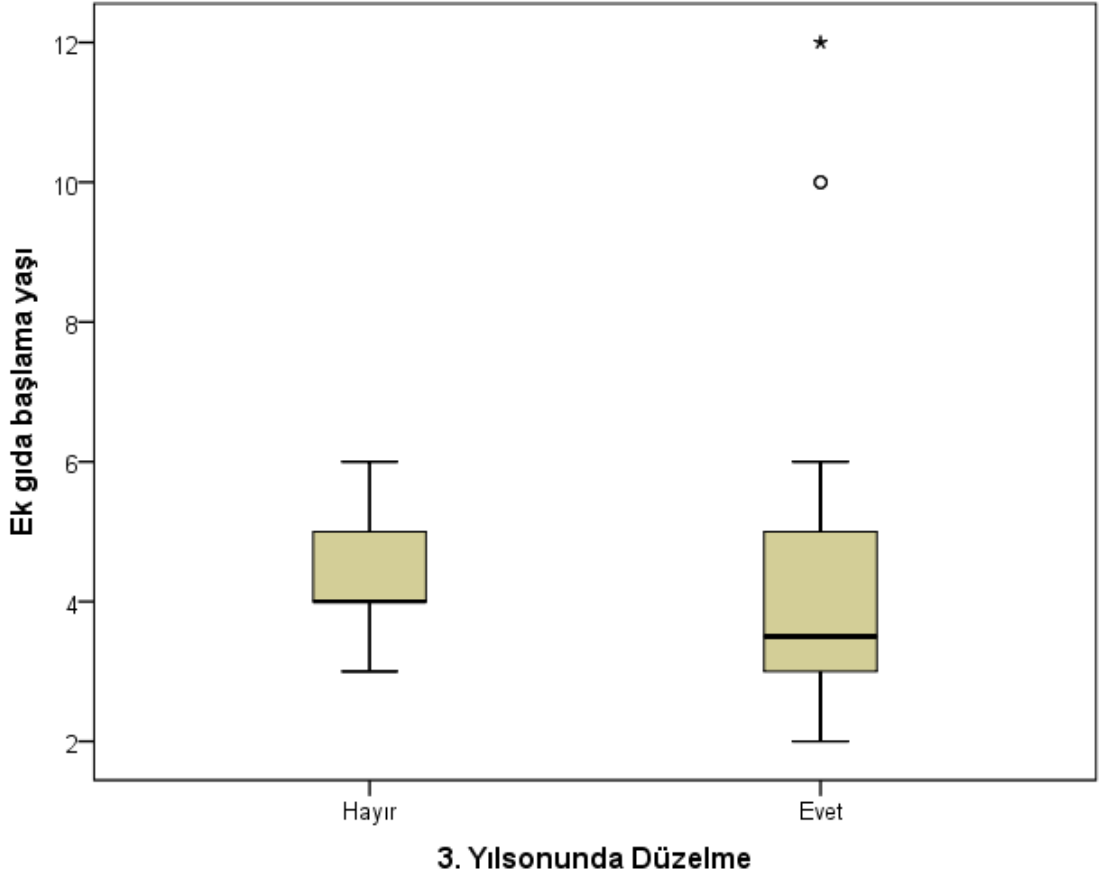
3.10. 3. Yılsonunda İSA Düzelen Hastaların Özellikleri

Hastaların 3'üncü yılsonunda İSA düzelme durumuna göre hastaların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tablodan görüldüğü kadarıyla, 3'üncü yılsonundaki düzelmeye hastaların demografik özellikleri etki etmemektedir. Ancak bir önceki bölümde de olduğu gibi, ek gıdaya başlama yaşı sınırdan anlamlı olacak şekilde 3'üncü yılsonundaki düzelmeye etki ettiği söylenebilir. 3'üncü yılsonunda düzelme görülen hastalarda ek gıda başlama zamanları daha erken olduğu görülmüştür.

Tablo 45. Üçüncü yılın sonunda İSA düzelen hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	3. Yılda düzelen		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet			
Erkek	8 (%22)	28 (%88)	0,288
Kız	2 (%9)	21 (%91)	
Semptomların başlama yaşı (ay)	5,7±2,36 5,5 (2-9)	8,29±9,88 5 (1-48)	0,879
Tanı yaşı (ay)	14,6±16,19 10,5 (5-60)	17,1±20,3 10 (2-108)	0,919
Ailede allerji öyküsü varlığı			
Hayır	3 (%13)	20 (%87)	0,725
Evet	7 (%19)	29 (%81)	
Anne sütü alma süresi (ay)	7±4,97 7,5 (0-16)	9,33±4,78 9 (3-24)	0,252
Ek gıdalara başlama yaşı (ay)	4,5±0,97 4 (3-6)	4,2±2,36 4 (2-12)	0,085
Gebelikte sigara kullanımı			
Yok	9 (%20)	36 (%80)	0,425
Var	1 (%7)	13 (%93)	
Yaşadığı yer			
Kentsel	9 (%18)	42 (%82)	0,999
Kırsal	1 (%13)	7 (%87)	

* Özet ölçüt; cinsiyet, allerji öyküsü, sigara kullanımı ve yaşadığı yer için sayı (yüzde) olarak, diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-mak) olarak alınmıştır.



Şekil 12. Üçüncü yıl sonunda İSA düzeltme durumuna göre hastaların ek gıda başlama yaşları

Tablo 46. Tanı anında ölçülen Sp IgE, deri testi ve Total IgE sonuçlarına göre hastaların 3. Yılsonunda İSA düzeltme durumları

Ölçümler	3. Yılsonunda düzeltme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Süt Sp IgE (kUA/L)	24,23±20,75 22,3 (0,1-62,6)	10,18±19,7 1,81 (0-101)	0,006
Deri testi			
Negatif	5 (%16)	27 (%84)	0,999
Pozitif	5 (%19)	22 (%81)	
Total IgE (IU/ml)	295,02±366,6 209 (19-1250)	656,58±1676,6 126 (6,78-9817)	0,952

Hastaların 3'üncü yılsonunda İSA düzeltme durumlarına total IgE ölçümünün ve deri testi sonucunun etki etmediği, ancak süt sp IgE ölçümünün etki ettiği saptanmıştır. 3'üncü yılsonunda düzeltme görülmeyen hastalarda tanı anında ölçülen süt sp IgE

değerinin, düzelme görülen hastalarda ölçülen değerlerin oldukça üstünde bir değere sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 47. İSA hastalarının klinik bulgularına göre 3. Yılda düzelme durumları

Ölçümler	3. Yılda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Astım			
Yok	10 (%20)	41 (%80)	0,329
Var	0 (%0)	8 (%100)	
Rinit			
Yok	10 (%19)	43 (%81)	0,577
Var	0 (%0)	6 (%100)	
Dermatit			
Yok	2 (%11)	17 (%89)	0,476
Var	8 (%20)	32 (%80)	
GIS			
Yok	8 (%17)	39 (%83)	0,999
Var	2 (%17)	10 (%83)	

Tanı anındaki İSA klinik bulguları ile 3'üncü yılda düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde bir ilişki saptanamamıştır. OFC bulguları ile 3'üncü yılda düzelme arasında ise sadece dana eti alerjisi bulgusunda istatistiksel bir anlamlılık bulunmuştur. Dana eti alerjisi saptanan hastalarda 3'üncü yılda düzelme oranı (%33), dana eti alerjisi olmayan hastalara (%89) göre daha düşük elde edilmiştir.

Tablo 48. Hastaların besin yükleme testi ve ek alerjen varlığı durumlarına göre üçüncü Yılsonda İSA düzelme durumları

Ölçümler	3. Yılsonda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Yumurta			
Yok	6 (%20)	24 (%80)	0,731
Var	4 (%14)	25 (%86)	
Dana eti			
Yok	6 (%11)	47 (%89)	0,006
Var	4 (%67)	2 (%33)	
Koyun eti			
Yok	9 (%16)	48 (%84)	0,313
Var	1 (%50)	1 (%50)	
Keçi sütü			
Yok	6 (%13)	40 (%87)	0,204
Var	4 (%31)	9 (%69)	
Soya sütü			
Yok	10 (%17)	48 (%83)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Akar			
Yok	10 (%17)	48 (%83)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Mantar			
Yok	10 (%17)	48 (%83)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Polen			
Yok	10 (%17)	48 (%83)	0,999
Var	0 (%0)	1 (%100)	
Wheezing			
Yok	7 (%16)	38 (%84)	0,688
Var	3 (%21)	11 (%78)	
Deri			
Yok	3 (%19)	13 (%81)	0,999
Var	7 (%16)	36 (%84)	
GIS			
Yok	9 (%17)	45 (%83)	0,999
Var	1 (%20)	4 (%80)	

Tablo 49. Üçüncü yılsonunda İSA düzelme durumlarına göre 3. Yılda ölçülen deri testi sonuçları

Ölçümler	3. Yılsonunda düzelme		P
	Hayır	Evet	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Deri test kontrolü (3 yıl)			
Negatif	4 (%40)	26 (%90)	0,001
Pozitif	6 (%60)	3 (%10)	
Akar			
Yok	9 (%90)	43 (%88)	0,841
Var	1 (%10)	6 (%12)	
Mantar			
Yok	10 (%100)	44 (%90)	0,291
Var	0 (%0)	5 (%10)	
Polen			
Yok	10 (%100)	45 (%92)	0,349
Var	0 (%0)	4 (%8)	
Semptomlar yogur ile oluyor mu			
Hayır	2 (%20)	20 (%44)	0,154
Evet	8 (%80)	25 (%56)	

3 yıl kontrollerinde yapılan deri test sonuçları yukarıdaki tabloda sunulmuştur. Buna göre, 3'üncü yılın sonunda düzelme görülen hastaların %90'unda deri test negatif çıkarken, düzelme görülmeyen hastalarda deri test pozitiflik oranı %60 olarak saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Tablo 50. Üçüncü yılsonunda İSA duyarlılık gelişme durumlarını etkileyen ölçümlerin Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi

Ölçümler	P	Odds Ratio (OR)	OR için %95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır
Dana eti alerjisi varlığı	0,004	15,667	2,348	104,555

3'üncü yılın sonunda İSA düzelme durumu için yapılan Lojistik Regresyon analizi sonucunda, sadece dana eti alerjisi varlığı hastanın 3'üncü yılın sonunda İSA düzelmemesi yönünde etkilediği görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, dana eti alerjisi varlığının hastanın 3'üncü yılın sonunda İSA düzelme riskini 15,667 kat (%95 GA:2,348-104,555) arttırdığı bulunmuştur.

5-TARTIŞMA

İnek sütü alerjisi, genellikle bebeğin yaşamında meydana gelen ilk alerjik reaksiyon olduğu için alerjik hastalık gelişiminde alerjik yürüyüşün başlangıcı olarak kabul edilmektedir⁽⁴⁾. Besine karşı alerjiler yaşamın ilk yıllarında çok yaygındır. İnek sütü alerjisi genel populasyonun %2-3'n etkileyen, infant ve geç çocukların en yaygın görülen besin alerjisidir⁽⁸⁶⁾. Ülkemizde Dr. Altıntaş ve ark 1993'te Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde yaptıkları çalışmada hastanede doğan 1348 bebek 2 yıl süreyle inek sütü alerjisi semptomları açısından izlenmiş, semptomları olan olgulara alerji deri testi uygulanmış, inek sütü spesifik Ig E çalışılmış, inek sütü açık yükleme testi uygulanmıştır. 1348 olgudan 21 çocukta inek sütü alerjisi (%1,55) saptanmıştır⁽⁶⁾. Dr Doğruel ve ark yaptığı doğum kohort çalışmasında doğumdan sonra takip edilen bebeklerde İSA oranı %1,47 ile görülmektedir⁽⁹⁷⁾.

Yapılan farklı çalışmalarda İSA hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; Skripak ve arkadaşlarının yaptığı restrospektif çalışmada %65 erkek ve %35 kız oranına sahipti⁽⁸⁶⁾. 2012 yılında Çukurova Üniversitesi Pediatrik Alerji polikliniğinde Dr. Doğruel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada besin alerjisi bulunan hastaların kız erkek oranı sırasıyla % 69,7 ile %30,3 oranı olduğunu bildirildi⁽⁹⁷⁾. Bizim çalışmamız da benzer özelikte idi. Çalışmamızda hastaların % 61 erkek ve % 23 kız cinsiyetindeydi.

Atopik hastalıklarda annede var olan atopik hastalığın genetik geçiş gösterme özelliği babaya göre daha fazla olduğu bilinmektedir. İspanya'da bir yaşını geçmemiş 1657 bebek üzerinde yapılan çalışmada İSA prevalansı %0,36 bulunurken, ailesinde atopik hastalık olan bebekler arasında bu oran %3,8 olarak bulunmuştur⁽⁵⁾. Suh J. ve ark. yaptığı Koreli atopik dermatitli İSA olan 115 ocuk çalışmaya alınmış ve hastalar 24 ile 114 ay arasında takip edilmiş. Tüm hastaların %49,6'ında ailesinde atopi öyküsü saptanmış⁽⁹⁸⁾. Ülkemizde yapılan çalışmada ise Altıntaş ve arkadaşları inek sütü alerjisi görülen bebeklerin %47,6'sında ailesel atopi saptamıştır⁽⁶⁾. Dr Doğruel ve arkadaşları besin alerjisi olan hastaların %36'sının annesinde %12,1'inin babasında ve %21,2'inde kardeşte atopi öyküsü olduğunu bildirmişlerdir⁽⁹⁷⁾. Bizim alışmamızda aileler atopik

hastalık yönünden incelendiğinde %61 hastanın ailesinde atopik hastalık öyküsü mevcuttu.

Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmasında İSA alerjisi olan çocukların %60 da gastrointestinal semptomlar, %50-60 arasında cilt bulguları %20-30 arasında solunum yolu semptomları, %9 'unda anaflaksi gelişmiştir⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾. Norveç kohortunda ise infantların %48 de ağrı, %32 'inde gastrointestinal semptomlar, %27'inde solunumsal problemler % 4,5 da atopik dermatit saptanmıştır⁽¹⁰¹⁾. Hidvegi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık semptom 37/50 oranında cilt, 23/50 hasta ile gastrointestinal bulgular 20/50 oranında solunum sistemi ile ilgili semptomlardan oluşmaktaydı⁽⁸⁷⁾. Başka bir çalışmada Skripak ve ark. en yaygın semptom cilt bulguları %85, (ürtiker, anjiyoödem egzema) ikinci sıklıkla % 46 oranı ile kusma, ishal kanlı dışkılama ve/veya GÖR gibi semptomlarla gastrointestinal rahatsızlıklar, üçüncü sıklıkla %14 oran ile Wheezing, öksürük, stridor yada solunum zorluğu ile alt solunum rahatsızlıklarını % 6 oranı ile rinit ve nazal konjesyon rahatsızlıkları ile üst solunum şikayetleri olduğunu tespit etmişlerdi⁽⁸⁶⁾. Dr Doğruel ve ark yaptığı çalışmada besin alerjisinde en sık klinik bulgu %37 ile cilt bulguları, %18 ile gastrointestinal sistem bulguları ve %5 oranı ile solunum sistemi bulguları tespit edilmiştir⁽⁹⁷⁾. Kim ve ark'nın doğum kohort çalışmasında aileler tarafından bebeklerde besin alımı ile birlikte en sık cilt (ürtiker, kaşıntı, kızarıklık), ardından gastrointestinal sisteme ait bulguların meydana geldiği bildirilmiştir⁽¹⁰²⁾. Bizim çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak hastalarda %68 en sık oranında cilt bulguları (atopik dermatit ve/veya ürtiker) görüldü. Diğer klinik semptomlar ise % 20 oranında gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, kanlı dışkılama), %14 oranında astım, %10 oranında alerjik rinit şikayetleri ile ilgili rahatsızlıklar görüldü.

Besin alerjisi tanısında DBPCFC altın standart olarak kabul edilmektedir⁽⁸⁾. Yapılan çalışmalarda besin alerjisinden şüphelenen hastaların DBPCFC ile yalnızca üçte birinde gerçek alerji saptandığı gösterilmiştir⁽¹⁰³⁾. Majamaa ve ark. İnek sütü alerjisi olan atopik dermatitli olgulara 143 yükleme testi yapılmış 72 olguda testi pozitif bulmuşlar⁽¹⁰⁴⁾. Eller ve ark'nın kohort çalışmasında 120 besin yükleme testi yapılmış ve bunların 39'unda (%32,5) besin alerjisi tespit edilmiş⁽¹⁰⁵⁾. Hollanda'da yenidoğanlarda yapılan bir kohort çalışmasında 1158 infant prospektif olarak takip edilmiş. 211 çocukta alerjik olduğu şüphelenilerek bunlara DBPCFC testi uygulanmış. Test sonucunda 26 çocuğa (%2,24) inek sütü alerjisi tanısı doğrulanmıştır⁽¹⁰⁶⁾. Dr. Bock ve arkadaşlarının

yaptıkları doğum kohort çalışmasında, anket ile değerlendirilen bebeklerin % 28 besinlere karşı alerjisi olduğunu sözel olarak belirtmişlerdir. Ancak bunların sadece % 8 oral besin yükleme testinde pozitif sonuç vermiştir⁽¹⁸⁾. Bizim çalışmamızda İSA şikayeti ile başvuran hastalardan 104 hastaya açık besin yükleme testi yapıldı ve bu hastalardan 59 (%56,73) hastada pozitif bulgu elde edildi. OFC' de pozitif sonuç elde edilen hastalarda en sık görülen semptom %73 hastada deri bulguları, %24 hastada solunum yolu şikayetleri (Whezing) % 8 hastada gastrointestinal bulgular (kusma, ishal, besini red etme) görüldü.

Besin alerjileri en sık 0-3 yaş arasında görülmektedir⁽¹⁰⁷⁾. Bu yaş grubunda en sık olarak inek sütü, yumurta alerjisi görülmektedir⁽¹⁰⁸⁾. ABD'de yapılan bir çalışmada küçük çocuklarda en sık inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), buğday (%0,4), soya (%0,4) ağaç fındıkları (%0,2) balık (%0,1) alerjisi saptanmıştır⁽⁶⁹⁾. Ülkemizde besin alerjisi sıklığına ilişkin Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'nde 2002-2007 tarihleri arasında başvuran besin alerjili çocukların dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada bir yaşından küçük çocuklarda en sık inek sütü ve yumurta alerjisi saptanmıştır⁽¹⁰⁹⁾. Skripak ve ark çalışmasında hastaların %91 oranında en az bir besini alerjisine sahiplerdi ve en sık eşlik eden ikinci alerjen % 79 oranı ile yumurta olduğu belirtilmiş⁽⁸⁶⁾. Bizim çalışmamız literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görüldü. İnek sütü alerjisine eşlik eden en sık alerjen %49 oranla yumurta idi. Keçi sütü % 22, dana eti %10, koyun eti %3, soya sütü alerjisi % 2 hastaya eşlik etmekteydi.

İSA genellikle erişkin döneme kadar sürmez. Alerjik yürüyüşün ilk basamağıdır. Neonatal dönemden itibaren gelişebilir ve yaşamın ilk yılına doğru pik yapar⁽¹¹⁾. Daha önceki çalışmalarda %80 hastada 3 ile 4 yaş civarında tolerans geliştiği göstermektedir⁽⁸²⁾. Bizim çalışmamızda 3 yıllık takip sonunda %83 hastada İSA karşı düzelme geliştiği, %17 hastanın 3'cü yılın sonunda İSA karşı duyarlılıklarını halen devam ettiği görüldü. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada gecikmiş reaksiyona sahip çocuklar, ani reaksiyon gelişenlere göre toleransın daha geç geliştiği bildirilmiştir⁽¹¹⁰⁾. Danimarka merkezli bir kohort çalışmasında 1990 yılında Host A. ve Halken S. tarafından hastanede doğan tüm bebekler çalışmaya alınmış ve toplam 1749 bebek bir yıl süreyle takip edilmiştir. Birinci yılın sonunda bebeklerde Ig E ölçümü, deri testi ve açık besin yükleme testi uygulanmış. Bu testler sonucunda İSA tanısı doğrulanmıştır. Üç yıl boyunca her yıl bu testler tekrarlanmış. Birinci yılın sonunda %56'sı, ikinci yılın

sonunda %77'si, üçüncü yılın sonunda % 87'si tamamen düzeldiği yayınlanmıştır⁽⁸⁰⁾. İtalya'da inek sütü alerjisi için DBPCFC yapılan pediatrik grup çocuklarda ortalama İSA süresi 23 ay olurken bu çocukların % 23'ünde tolerans kazanma süresi tanı konulduktan sonra 13 ay, %75'inde tanı konulduktan sonraki 43 ay olarak saptanmıştır⁽⁸²⁾. Saarinen KM ve ark. yaptığı bir çalışmada non-Ig E olanların İSA'si, Ig E aracılı olanlara göre daha erken tolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada Ig E negatif grubun tamamı beş yaşında tolerans geliştirirken, Ig E pozitif grubun ise sadece %74'ü tolerans geliştirmiştir. Aynı çalışmada Ig E pozitif hastaların 8,6 yaşında halen % 15'i İSA hastası olarak devam ettiği bildirilmiştir⁽⁸⁴⁾.

İSA'nin devam etmesinde birçok farklı risk faktörü etkili olmaktadır. Bu faktörlerden biri de ailede atopi öyküsü önemli rol oynamaktadır. Suh J ve ark yaptığı çalışmada İSA karşı tolerans gelişen hastalarda atopi öyküsü %34, tolerans kazanmayan hastalarda ise bu oran %60,3 olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur⁽⁹⁸⁾. Bizim çalışmamızda ailede alerji öyküsü varlığı hastaların birinci yılsonunda düzelmeme riskini 3,601 kat artırmaktaydı. Ailede alerji öyküsü varlığı İSA'nin duyarlılığının düzelmemesi arasında istatistikî olarak anlamlı ilişki saptadık (p:0,041). Ayrıca çalışmamızda ailede alerjik öyküsü olanlarda astım oranı %17, alerji olmayanlarda ise bu oranın %9 gibi düşük olması buradaki genetik geçişin muhtemel varlığından söz edebiliriz. Ayrıca tanı amaçlı yapılan besin yükleme testinde vizing gelişen hastalarda 1'inci yılın sonunda düzelme oranı %7 iken vizing gelişmeyen grupta %38 gibi yüksek oranda düzelme görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,044)

Skripak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada persistan İSA'ne sahip olanlar hayatlarının ilk iki yılında inek sütüne karşı duyarlılık geliştirenlere göre daha yüksek süt spesifik Ig E düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 0-23 ay da İSA'yi düzelen hastaların süt spesifik Ig E oranları 1,8 kU/L, İSA'ine karşı duyarlılıkları devam eden grupta bu oran 19,0 kU/L olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Ig E pik düzeyi ile prognoz arasında bağlantı saptanmış olup; Ig E düzeyi 5 kU/l nin altında olan çocuklar en iyi prognoza sahipken, 20 kU/l üzerinde olan çocukların prognozuun daha kötü olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾. Hidvegi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İSA tanılı 50 hastanın total Ig E, süt spesifik Ig E yine aynı çalışmada alfa-casein, BSA, B-lactoglobulin gibi farklı inek sütü proteinlerine karşı oluşan Ig A ve Ig G türü antikorların tespiti yapılmış. İSA'si olan grupta ortalama süt spesifik Ig E oranı 0,51

kU/L (0,13-1,99) kontrol grubuna göre önemli ölçüde 0,35 kU/L (0,2-0,6) yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada bakılan total Ig E düzeyi 11 kU/L (0,8-21,2) kontrol grubuna göre 4,3 kU/L (0,7-26,1) oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda total Ig E ve serum süt spesifik Ig E arasında yakın korelasyon olduğu, total Ig E yüksekliğinin hastalığın uzun süreli seyrini gösterebileceğini ve İSA'ne karşı tolerans gelişiminin spesifik Ig E antikorlarında düşüş ile birlikte olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁷⁾. Farklı bir çalışmada Santos A. ve ark tarafından Portekiz'de İSA'li bir grup üzerinde yapılan retrospektif çalışmada 1997-2006 yılları arasında İSA tanısı konan hastalar Çocuk Alerji Polikliniğinde takip edilmiştir. Bu çalışmada 2 yaşına kadar tolerans gelişen hasta grubu ile 2 yaşından sonra tolerans gelişen veya çalışma sonuna kadar tolerans kazanamayan grup karşılaştırılmış. (Çalışmaya ilk 2 yaş içerisinde tolerans kazanmayan hastalar alınmamış). Çalışma sonucunda deri testi şiddeti ve süt spesifik Ig E yüksekliği tolerans gelişimini olumsuz etkileyen faktörler olduğu bildirilmiştir⁽¹¹¹⁾. Bizim çalışmamızda tanı anında bakılan spesifik Ig E oranı 3,26 (12,57±20,4) kUA/l, total Ig E oranı 133 (6,78-9817) IU/ml olarak saptadık. Süt spesifik Ig E değerinin İSA'nin düzelmesinde 1'inci yılın sonunda ki düzelmede etkisinin olmadığı (p=0,152) ancak süt spesifik Ig E yüksekliğinin asıl etkisinin 3'üncü yıl sonunda düzelen hastalar üzerine olduğu görüldü. Üçüncü yılın sonunda düzelme görülmeyen hastalarda tanı anında süt spesifik Ig E değeri 22,3 (0,1-62,6) kU/L, düzelen grupta ise süt spesifik Ig E değeri 1,81 kU/L idi. İSA'yi 3'üncü yılın sonunda düzelmeyen hastalarda süt spesifik Ig E düzeyi, düzelen hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Süt spesifik Ig E değerinin İSA'nin prognozu üzerinde etkisi olduğunu ve ikisi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki olduğunu saptadık (P:0,006).

Elizur A. ve ark yaptığı bir kohort çalışmasında 13019 yenidoğan döneminden itibaren 48-60 ay arasında takip edilmiş. 54 bebeğe Ig E aracılı İSA tanısı konulmuş. Hastaların takip süresinde İSA'ne karşı duyarlılık kazanan ve İSA'isine duyarlılıkları devam eden olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırılmış. Bu çalışmanın sonucunda cilt testinde geniş kızarıklık elde edilen grupta, İSA persistansı için risk faktörü olduğu belirtmişlerdir⁽¹¹²⁾. Bizim çalışmamızda inek sütü alerjisi olan çalışma grubumuzda deri testi %46 hastada 3x3 cm'nin üzerinde olduğunu bulduk. Deri testi pozitifliğinin 2 yıl sonunda İSA'ne duyarlılık kazanma riskini 9,288 kat artırdığını ve deri testi negatif olan grubun takip eden 2. yıl sonunda %81 oranında tolerans kazandığı ve bu durumun

istatistiki olarak ($p:0,025$) anlamlı olduğunu saptadık. Non Ig E aracılı İSA'nin daha erken tolerans geliştiği bilinmektedir. Deri testi negatif hastaların erken dönemde tolerans gelişmesi, non Ig E aracılı İSA ile ilişkilendirilebilir.

Pesonen ve arkadaşlarının yaptığı doğum kohort çalışmasında kord kanında Ig E yüksekliği olanlarda besin alerjisi varlığı anlamlı derecede yüksek saptanmış⁽¹¹³⁾. Suh J. ve ark. yaptığı çalışmada doğumdan sonraki ilk 24 ay içerisinde peak total Ig E seviyesi tolerans gelişimi üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁸⁾. Bizim çalışmamızda, total Ig E yüksekliğinin İSA klinik seyri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p=0,211$)

İSA hastaların 3 yılın sonunda inhaler alerji duyarlılıkları incelendiğinde en sık gelişen inhaler alerjen %5,1 oran ile akar alerjisi %1,7 oran ile mantar ve polen alerjisidir. Hastaların ilk tanısı incelendiğinde astım tanılı hastaların % 50 de 3 yılın sonunda akar % 37 'inde mantar alerjisi geliştiği görülmüştür. Aksine mantar alerjisi akut dermatit tanılı hastalarda daha az görülmektedir. Mantar polen ve akar alerjisi birlikte incelendiğinde başlangıç tanısı astım olanların % 50'inde astım olmayanların %9'unda üçüncü yılın sonunda inhaler alerji geliştiği ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,014$).

Kesitsel çalışmalar süt alerjisinin daha çok çocukluk dönemde geliştiği ve çoğu çocuk hastanın İSA'den zamanla kurtulduğu belirtilmektedir⁽⁷⁷⁾. İnfantlarda alerjik yürüyüş genellikle besin alerjenlerine erken duyarlaşma ile başlayıp atopik dermatit ve inhaler alerjenle duyarlaşma ve astıma doğru ilerler. Ancak birçok çalışma farklı populasyonlarda alerjik semptomların bu şekilde birbirini izlemediğini göstermiştir⁽⁸⁵⁾. Multicentr Allergy Çalışma grubunun (MAS) çalışmasında erken veya daha ciddi atopik dermatiti olana çocuklarda diğer hafif atopik dermatitli olan çocuklarla karşılaştırılmış erken başlangıçlı bronkospazm prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁴⁾. Atopik hastalıklar için pozitif aile öyküsü, klinik bulguların astıma ilerlemesi, erken solunum semptomlarına eşlik eden rinit, egzema ve gastrointestinal semptomlar birçok hedef organ tutulumundan dolayı İSA karşı düzelmelerin daha yavaş olacağını göstergesidir⁽⁸⁵⁾. DRACMA'da; ailede atopi öyküsü olması, erken respiratuvar semptomlarla birlikte cilt ve gastrointestinal semptomların olması, tanı anında hastalığın şiddetli olması, şiddetli ve erken başlangıçlı atopik dermatit varlığı, taze süt ile yapılan SPT'de kabarıklık çapının daha büyük olması ve oral besin yükleme testinde

semptomları açığa çıkararak miktarın düşük olması İSA'inde toleransın devamında risk faktörleri olarak belirtilmiştir⁽⁸⁵⁾. Saarinen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 6209 sağlıklı yenidoğan prospektif olarak okul çağına kadar takip edilmiş. Tolerans gelişimi incelendiğinde non-Ig E aracılı İSA de tolerans gelişimi 5 yaşında ortaya çıkarken Ig E pozitif grubun ortalama tolerans yaşı 8,6 yaş olarak belirtilmiştir. Tolerans gelişimi üzerine yumurta alerjisine sahip olma, atopik egzema, total Ig E geometrik ortalamasının daha yüksek olması, cilt prick test cevabının daha geniş olması ve başlangıçta Ig E normal iken takip edilen yıllarda yükselmesi tolerans gelişimi üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁴⁾. Başka bir çalışmada Skripak ve ark yaptığı çalışmada persistan İSA hastaların tanı anında daha yüksek Ig E seviyelerine sahipti. Bu çalışmada oral tolerans gelişiminde diğer prediktörler astım, alerjik rinit, ve formül beslenme öyküsünün olmasıydı. Egzema, diğer besini alerjilerinin ve anne sütü alma süresinin oral tolerans gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır⁽⁸⁶⁾. Elizur A. ve ark. yaptığı çalışmada Ig E aracılı İSA tanılı hastalarda ilk 2 yaşta %70,9'unda düzelme görülmüş. Bu çalışma sonucunda, oral yüklemde 10 ml miktarın altında inek sütü alımında reaksiyon oluşması, cilt testinde geniş kızarıklığın oluşması ve ilk alerjik reaksiyonun yaşamın ilk 30 günü içinde olması İSA'nin duyarlılığın devam etmesinde risk faktörleri olduğunu belirtilmiştir⁽¹⁰⁰⁾. Cantani A. ve ark Roma'da yaptığı çalışmada İSA'ne bağlı 115 atopik dermatitli bebek 8 yıl boyunca takip edilmiş. Bu çalışma sonucunda semptomların erken yaşta başlangıç göstermesi, şiddetli deri lezyonlarının olması, besin alerjisi için pozitif aile öyküsünün olması, süt spesifik Ig E düzeyinin yüksek olması ve klinik semptomların astım ile ilişkili olması İSA'nin persiste etmesinde prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁵⁾. Bizim çalışmamız Skripak ve ark. yaptığı çalışma gibi retrospektif olması yönünden benzerlik göstermekte. DBPCFC testi ile İSA tanısı konulan ve 3 yıl takip edilen hastaların 1 yıl 2 yıl ve 3 yıl sonunda duyarlılık gelişme durumlarını etki eden faktörleri incelediğimizde aile öyküsü pozitifliği, süt spesifik Ig E yüksekliği, deri testi pozitifliği, inek sütü alerjisine ek olarak dana eti alerjisine sahip olma ve besin yükleme testinde solunum semptomları (vizing) oluşması İSA tolerans gelişimini geçiktiren etkenlerdi. Cinsiyetin, anne sütü alma süresinin, eşlik eden yumurta alerjisinin varlığı Skripak ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi prognoz üzerine etkisi saptanmadı. Hastaların ilk tanısının astım olması ve ailede atopi öyküsünün olması birinci yılsonundaki takiplerinde İSA

duyarlılıklarının gelişmemesi yönünden etkilediği bu sonucun da Saarinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak bu retrospektif çalışmada, İSA'ine karşı duyarlılığın düzelmesinde veya persiste etmesinde risk faktörleri literatürle bilgileriyle benzer özellikte bulundu. İSA devam etmesi veya düzelmesinde süt spesifik Ig E düzeyi ve ailede atopi öyküsünün varlığı en önemli risk faktörleriydi. Yinede İSA'nin prognozunu belirlemede, düzelmesinde veya devam etmesinde risk faktörlerini belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçlarımız çocukluk çağında gelişen İSA'inin takibinde ve seyrinin belirlenmesi açısından yapılacak çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Ocak 2006-Ocak 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve Immunoloji Polikliniğinde takip edilen besin yükleme testi ile İSA tanısı konan 59 hasta alındı.

2. Çalışmaya alınan hastaların %61 (n=36) erkek %39 (n=23) kız idi.

3. Ailede atopi öyküsü %61 (n=36) hastada pozitif bulundu.

4. İSA tanısı konan hastaların %68 (n=40) akut dermatit ve/veya ürtiker, %20 (n=12) GIS şikâyetleri, %14 (n=8) astım ve %10 (n=6) hastada ise alerjik rinit semptomları mevcuttu.

5. Besin yükleme testi sırasında %73 hastada deri bulguları, %24 solunum semptomları (vizing) ve %8 hastada GIS ile ilgili bulgular gelişti.

6. İSA tanılı hastalarda en sık görülen ikinci alerjen %49 (n=29) oran ile yumurta alerjisi idi.

7. Dana alerjisi oranı %10 (n=6) oranında idi.

8. Tanı anında total Ig E için medyan değer 133 (6,78-9817) IU/ml olarak saptandı

9. Hastaların süt spesifik Ig E medyan değeri 3,26 (0-101)kUA/l olarak ölçüldü.

10. Deri testi %46 (n=27) hastada 3x3 cm'in üzerinde genişlik saptandı.

11. Hastaların %31 (n=18) birinci yılın sonunda, %68 (n=40) ikinci yılın sonunda ve %83 (n=49) üçüncü yılın sonunda İSA'ne karşı duyarlılık geliştiği görüldü.

12. Cinsiyet farklılığının İSA'nin prognozu üzerine etkisi olmadığı saptandı.

13. Ailede atopi öyküsü varlığı İSA'nin 1. yılın sonunda düzelmeme olasılığını 3,601 kat artırmaktadır.

14. Besin yükleme testinde vizing gelişen hastalarda 1. Yılın sonunda düzelme oranı %7 iken vizing gelişmeyen grupta %38 gibi yüksek oranda düzelme görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,044)

15. Astım tanılı hastaların birinci yılın sonunda duyarlılıklarının devam ettiği görüldü.

16. Süt spesifik Ig E değeri ile İSA'nın devamı arasındaki ilişki incelendiğinde 1'inci yılın sonunda İSA devam eden grupta süt spesifik Ig E ortalama düzeyi 4,37

kU/L (0,04-69,3), 2'inci yılın sonunda devam eden grupta ortalama değeri 7,68 kU/L (0,1-62,6) ve 3'üncü yılın sonunda İSA devam eden grupta süt spesifik Ig E ortalama değeri ise 22,3 kU/L (0,1-62,6) olarak oldukça yüksek bir değere sahipti. Spesifik Ig E değeri yüksek olan hastaların İSA'nin daha uzun süre devam ettiği görüldü.

17. Spesifik Ig E düzeyi 3'üncü yılın sonunda düzelen grupla karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu görüldü. İSA'nin 3'üncü yılın sonunda düzelen grup ile İSA devam eden grup arasında spesifik Ig E değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,06)

18. Üçüncü yılın sonunda en sık görülen inhalan alerjen %5,1 (n=3) hastada akar alerjisi idi.

19. Astım tanısı konan hastaların %50'inde akar alerjisi geliştiği görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,04)

20. Astım tanısı konan hastaların %37'inde (n=3) mantar alerjisi geliştiği görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi.(p=0,015)

21. Dermatit tanısı konan hastaların üçüncü yılın sonunda mantar alerjisi gelişme oranı dermatit olmayan gruba göre düşük olduğu saptandı. (p=0,038)

KAYNAKLAR

1. **Sampson HA.** Food Allergy. J Allergy Clin Immunol **2003**; 111:540-547
2. **Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, et 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
3. **Burks AW.** Childhood Food allergy Immunol Allergy Clin N America **1999** 19;2 397-406
4. **Jarvinen KM, Suomalainen H.** Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. Clin Exp Allergy **2001**;978-987.
5. **Sanz Ortega j.** Incidence of Ig E mediated allergy to cow's milk proteins in first year of life. Esp Pediatr **2001**, Jun 54:536-539
6. **Altıntaş D, Güneşer N, Evliyaoğlu N.** A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. Acta Pediatr **1995**; 1320-1321
7. **Wal J-M.** Cow's milk proteins/allergens. Ann Allergy Asthma Clin Immunol **2002**;89:3-10
8. **Boyce 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**; 126:51-58
9. **Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al.** 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
10. **Sicherer SH, Sampson SH,** Food Allergy. J Allergy Clin Immunol **2010** 116-125
11. **Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey.** Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. **2010** Dec;126(6):1119-28
12. **Passalacqua et al.** Oral Immunotherapy for cows milk allergy Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology: June **2012** - Volume 12 - Issue 3 - p 271-277
13. **Prausnitz C, Küstner H:** Studies on supersensitivity, Zentralblm Baktriol 86: 160-169, 1921

- 14. May CD:** Objektive clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children, *J allergy and Clin Immunol* 58; 500-515, 197612
- 15. T. Keil, D. McBride, K. Grimshaw, B. Niggemann, P. Xepapadaki, K. Zannikos, S. T. Sigurdardottir, M. Clausen, M. Reche, C. Pascual, A. P. Stanczyk, M. L. Kowalski, R. Dubakiene, G. Drasutiene, G. Roberts, A.-F. A. Schoemaker, A. B. Sprickelman, A. Fiocchi, A. Martelli, S. Dufour, J. Hourihane, M. Kulig, M. Wjst, M. Yazdanbakhsh, Z. Sze' pfulusi, R. van Ree, S. N. Willich, U. Wahn, E. N. C. Mills & K. Beyer.** The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 65 **2010**: 482-490
- 16. Burks AW. Childhood Food allergy** *Immunol Allergy Clin N America* **1999** 19;2 397-406
- 17. Rona RJ, Keil T, Summers C, Giaslason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al.** The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* **2007** sep; 638-646
- 18. Bock SA;** Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first years of life, *pediatrics* 79:683-688, **1987**
- 19. Sampson HA,** Food Allergy. *J Allergy Clin Immun* **2003**; 11(2): S540-S547
- 20. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al.** Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in Childhood. *pediatr Allergy Immunol* **2002**; 23-28
- 21. Host A, Halken S.** A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* **1990** 587-96
- 22. Breiteneder H, Radaur C.** A classification of plant food allergy *Clin Immunol* **2004**; S113
- 23. Adkinson NF, Yungirgen JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER.** Adverse Reactions to Food Middleton's Allergy Principles and Practice Mosby **2008**; S(1139-1166)
- 24. Sampson HA.** Lagumes, eggs and milk. *Allergy* **1998**; S53
- 25. Wal JM.** Cow's milk allergens. *Allergy* **1998**; S53
- 26. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, et al.** Identification of IgE-and Ig G binding epitopes on alpha (s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* **2001**; 379-383
- 27. Goldman AS, Sellers WA, Halpern SR, et al. Milk Allergy II:** Skin testing of allergic and normal children with purified milk proteins. *Pediatrics* **1963**; 572-579

- 28. Goldman AS, Anderson DW, Sellers WA, et al.** Milk Allergy I. Oral Challenge with milk and Proteins in allergic children. *Pediatrics* **1963** (425-443)
- 29. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A.** Meat Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* **2009**;265-269
- 30. Restani P, Velona T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, Gali CL.** Evulation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolised protein formulas. *Clin Exp Allergy* **1995**; s25
- 31. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, at al.** Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* **1999**; 1191-1194
- 32. Restani P, Gaischi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, at al.** Cross reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* **1999**;997-1004
- 33. Norgaard A, Bernard H, Wal Jm, Peltre G, Skov PS, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C.** Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol.* **1996** ;97-237
- 34. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA.** Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* **1997**; 293-300.
- 35. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, Jensen-Jarolim E, Mayer L.** Pasteurization of milk proteins prometes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 882-890
- 36. Sampson HA, editör Middleton E, Reed C, Ellis EF,** Adverse reactions to foods *Allergy Principles abd Practice*, Mosby Co. New York **1998** 1162-1181.
- 37. Majamaa H, Isolauri E.** Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* **1996**; 985-990
- 38. Duez C, Gosset P, Tonnel AB.** Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur J Dermatol* **2006**;12-16
- 39. Strobel S, Mowat AM.** Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol today* **1998**;173-181
- 40. Shah U, Walker WA, Pathophysiology of intestinal food allergy.** *Advnces in Pediatrics.* **2002**;299-316.

- 41. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kuba C, Koga Y.** The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* **1997**; 1739-1745
- 42. Jarvinen KM, Suomalainen H.** Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy* **2001**;978-987.
- 43. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de inocencio JM, sabra S.** IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2003**;71-76
- 44. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, et al.** Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. *Allergy* **1999**;27-45
- 45. Roitt I, Brostoff J, Male D.** *Immunology* 6 th ed., New York: Mosby; **2001**
- 46. Sicherer SH.** Food allergy. *Lancet* **2002**;701-710.
- 47. Sampson HA, Jolie PL.** Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N England J Med* **1984**; 372-376
- 48. Caffrey EA, Sladen GE, Isaacs PET, et al.** Trombocytopenia caused by cow's milk. *Lancet* **1981**
- 49. Paganelli R, Levinsky RJ, Brostoff J, et al.** Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. *Lancet* **1979**;1270-1272
- 50. Leung DYM, Boguniewicz M.** Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* **2003**; 805-812
- 51. Sampson HA 9.** Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* **2003**;540-547
- 52. Peltó L, Laitinen I, Lilius E-M.** Current perspectives on milk hypersensitivity. *Trends Food Sci Technol*;1999;229-233
- 53. Zuberbier T, Edanharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, et al.** Prevalence of adverse reactions to food in Germany. **2004**; 338-345
- 54. Lake AM,** Food-Induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2000**; s 58-60
- 55. Sicherer SH, Sampson HA.** Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* **1999**; A114-122

- 56. Sampson HA.** The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **1988** S;635-645
- 57. Oehling A, Cagnani CEB:** Food allergy and Child asthma, *Allergol Immunopathol* **1980**:7-14
- 58. Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM.** Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma* **2008** Dec;
- 59. Berns Sh, Halm EA, Sampson HA, Sicherer SH, Buse PJ, Wisnivesky JP.** Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma* **2007** Jun;
- 60. Eigemann PA, Czla AM,** Diagnosis of Ig E mediated food allergm among swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* **2000**; (95-100)
- 61. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R Spector SL, Tan R, et al.** Allergy diagnosis testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2008**,(1-48)
- 62. Bock SA, Buckley J, Holst A, May CD.** Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clin Allergy* **1978**;
- 63. Saarinen KM, Suomalainen H, Savillahti E.** Diagnostic value of skin-prick test and patch test and serum eosinophilic cationic protein and cow's milk spesific Ig E in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* **2001**; (423-429)
- 64. Sampson HA, Munoz-Furlog A, Bock A, et al.** Symposium on the definition and management of anaphylaxis:summary report. *J allergy Clin Immunol* **2005**;584-591
- 65. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL.** Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow's milk allergy in Israel. *pediatr allergy Immunol* **2007**;589-93
- 66. Horan R, Sheffer A.** Food dependent exercise induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* **1991**;757-766
- 67. Garcia Ara C, Sanchez AV, Boyano Martinez MT, Diaz P ena JM.** Cow's milk-dependent, exercise-induced anaphylaxis: case report of a patient with previous allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.***2003**;647-48
- 68. Spikkelman AB, Heymans HS, Van Aaideren WM.** Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy.* **2000**; (1358-1363.
- 69. Sampson HA.** Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 805-819
- 70. Sampson HA;** Atopic Dermatitis, *Ann Allergy* **1992**;469-479

- 71. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V;** EPAAC Study Group Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy; an international study. *Clin Exp Allergy*. **2008**;161-168
- 72. Sampson HA, Mc Caskill CC:** Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients, *J Pediatr* **1985**-699-675
- 73. Fox AT, Thomson M.** Adverse reactions to cow's milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health*. **2007**;(288-294)
- 74. Salvatore S, Vandenplas Y.** Gastroesophageal reflux and cow milk allergy. *Pediatrics* **2002**; S(972-984)
- 75. Sicherer Sh,** Food protein-induced enterocolitis syndrome; case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. **2005**; S(149-156)
- 76. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J.** Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr*. **2004**; S(606-611)
- 77. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-weber B, Brockow K, et al.** Food allergy children and potential allergy medicine users in Europe. A randomised telephone Survey of children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol*. **2007**; S(290-295)
- 78. Host A.** Cows milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. **1994**; S(1-136)
- 79. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind Am, Plesner K.** Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. **2002** ; S(23-28)
- 80. Host A. Halken S.** A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life, *Allergy* **1990**;587-596
- 81. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balancon-Morival M, Jouan H, Le Gall E.** Hemorrhagic Colitid in exclusively breast-fed infants. *Arch Pediatr* **2003**; S(772-775)
- 82. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, Restani P.** 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** S(166-173)
- 83. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL.** Lessons from the clinical course of Ig E-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol*. **2007** S(589-593)

- 84. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E.** Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific Ig E status. *J Allergy Clin Immunol* **2005**;S(869-875)
- 85. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey.** Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. **2010** Dec;126(6):1119-28
- 86. Skripark JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA.** The natural history of Ig E mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.***2007**:S(1172-1177)
- 87. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A.** Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy. Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* **2002**; S(255-266)
- 88. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA.** Determination of food specific Ig E levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* **2004**;S(387-391)
- 89. C.M. Frank K, Meijer Y.** Clinical Practice Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* **2009** 168:891-896
- 90. Koerner c.b, Tiffani l. h.** Nutrition basics in food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* **1999**;19: 583-603
- 91. Tino Klemola, Timo Vato, Juntuen Backman,** Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy *Journal of Pediatrics*, 140:219-224
- 92. Ellis Mh, Short JA, Heiner DC.** Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula *J Pediatr*, 118:71-79
- 93. Saylor JD, Bahna SL.** Anaphylaxis to casein hydrolysate formula *J pediatr*, 118:71-74
- 94. Sampson HA, Bernhisel- Broadbent J.** Safety of casein hydrolysate in children Cow's milk allergy. *J Pediatr* 118:520-525
- 95. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K et al** The efficacy of aminoacid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* **37 (2007)**:808-822
- 96. Boyce 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**; 126:51-58

97. Dr. Doğruer D. ve ark yan dal uzmanlık tezi. Alerjik Hastalıkların Sıklığı ve Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri, Doğum Kohort Çalışması. Ç.Ü.T.F. Pediatrik Alerji ve Immunoloji Adana **2012**

98. Suh J.et al. Natural Course Cow's milk Allergy in Children Atopik Dermatitis. The Korean Academy of Medical Sciences **2011**; 1152;1158

99. Bishop JM. Hill DG, Hosking CS. Natural History of Cow's Milk Allergy. Clinical outcome J Pediatr. **1990**; 862:867

100. Hill DJ. Banister DG. Hosking. CS. Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. Clin Exp Allergy. **1994**; 1137-143

101. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacopsen M. Advers reactions to milk in infants. Acta Pediatr. **2008**; 196-200

102. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol **2011** Nov;22(7):715-9.

103. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol **1984** Jul;74(1):26-33.

104. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. Allergy **1999**;52:755-9

105. Eller E, Kjaer HF, Host A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood; results from the DARC cohort Allergy **2009** Jul; 64 (7): 1023-9

106. Schander JJ, Van den Bogart JP. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. Eur J Pediatr. **1993**; 640-644

107. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T and Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. Clin Exp Allergy **1997**; 27:262-9.

108. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T, Demir AU, Çöplü L, Şahin AA ve ark. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: Two cross-sectional studies, five years apart. Pediatr Allergy Immunol **1999**; 10:261-5.

109. Soyer Ö, Adaloğlu G. Besin Alerjileri. Tuncer MA, Öneş Ü. Güncel Çocuk Sağlığı, Ankara: Pulat Basımevi, **2007**

110. Vanto T, Helpila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity. J Pediatr. **2004**; 218-222

111. Santos et al. Predictive factors for the persistence of cow's milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* **2010**;21: 1127-1134

112. Elizur A, Rjuan N, Micheal R, Goldbeg Leshno M, Cohen A, and Katz Y. Natural Course and Risk Factors for Persistence Ig E Mediated Cow's Milk Allergy *The Journal Of Pediatrics* **2012**;1;6

113. Pesonen M, Kallio MJT, Siimes MA, Elg P, Björgsten F, Ranki A. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol* **2009**;20:12-18

114. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemaun B, Wahn U, Multicentr Allergy Study Group. The Natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* **2004**; 925-931

115. Cantani A, Micera M. **Natural History of cow's milk Allergy.** An Eight-year follow-up study in 115 atopic children . *European For Medical and Pharmacological Sciences* **2004**; 153-164

EKLER

EK-1 :Çukurova Üni. Ped. Allerji Ve İmmunoloji Bilim Dalı İSA'li Hastalarının Doğal Seyri ve Prognoz Tez Anket Formu

ADI:
SOYADI:
CİNSİYETİ:
DOĞUM TARİHİ:
İLK SEMPTOM YAŞI:
TANI YAŞI:
AİLEDE ATOPI VARLIĞI:

SOSYALÇEVRE

KIRSAL

KENTSEL

ANNE SÜTÜ ALMA SÜRESİ :

EK GIDALARA BAŞLAMA YAŞI :

ANNEDE SİGARA İÇME ÖYKÜSÜ:

KLİNİK BULGULAR:

❖ ALT SOLUNUM YOLU SEMPTOMLARI: (ASTİM)

- VİZİNG :
- ÖKSÜRÜK :
- STRİDOR :

❖ ÜST SOLUNUMYOLU SEMPTOMLARI: (ALERJİK RİNİT)

- BURUN AKINTISI/TIKANIKLIĞI

❖ CİLT BULGULARI: (A. DERMATİT/ÜRTİKER)

- ÜRTİKER
- EGZEMA

❖ GIS SEMPTOMLARI

- BULANTI KUSMA :
- KANLI İSHAL :
- KARIN AŞRISI :

LABARATUVAR VERİLERİ:

- ❖ DERİ TESTİ :
- ❖ TOTAL Ig E :
- ❖ SÜT SPESİFİK Ig E :

BESİN YÜKLEME TESTİ VE BULGULARI:

NEGATİF

POZİTİF

- DERİ BULGULARI:
◇KAŞINTI ◇KIZARIKLIK ◇DÖKÜNTÜ
- ÜST SOLUNUM YOLU SEMPTOMLARI
◇BURUN AKINTISI ◇BURUN TIKANIKLIĞI
- ALT SOLUNUM YOLU SEMPTOMLARI
◇VİZİNG ◇STRİDOR ◇ÖKSÜRÜK
- GIS SEMPTOMLARI
◇BULANTI/KUSMA ◇KANLI İŞHAL
◇BESİNİ EDETME ◇KARIN AĞRISI
- ANAFLAKSİ

EK BESİN ALERJİ VARLIĞI

- YUMURTA
- DANA ETİ
- KOYUN ETİ
- KEÇİ SÜTÜ
- SOYA SÜTÜ

BİRİNCİ YIL KONTROL:

- DÜZELME VAR: (Besin alımı sonrasında reaksiyon gelişti mi?)
- DÜZELME YOK:

İKİNCİ YIL KONTROL:

- DÜZELME VAR: (Besin alımı sonrasında reaksiyon gelişti mi?)
- DÜZELME YOK:

ÜÇÜNCÜ YIL KONTROL:

- DÜZELME VAR: (Besin alımı sonrasında reaksiyon gelişti mi?)
- DÜZELME YOK:

ÜÇÜNCÜ YIL SONUNDA

- ❖ İNHALER ALERJİ VARLIĞI:
 HAYIR

 EVET
 ◇ AKAR
 ◇ MANTAR
 ◇ POLEN
- ❖ SÜT SPESİFİK Ig E:
❖ DERİ TESTİ :

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Süleyman NAZOĞLU
Doğum Tarihi ve Yeri : 14.04.1975/Elazığ
Medeni Durumu : Evli, 2 çocuk babası
Adres : Yurt mahallesi 71249 sokak No:17 Seyhan
Telefon : 0505 689 43 39
E-posta : nazoglu@hotmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (1992-2000)
Pediyatri Uzmanlığı : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2012)
Pediyatri Uzmanlık Tezi : İnek Sütü Alerjisinin Doğal Seyri
Yabancı Dil : İngilizce