

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**IGE ARACILI İNEK SÜTÜ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE DİĞER MEMELİ (KEÇİ, KOYUN, MANDA VE
DEVE) SÜTLERİNE DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Dicle AYDEMİR

Trabzon 2019

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**IGE ARACILI İNEK SÜTÜ ALERJİSİ OLAN ÇOCUKLARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE DİĞER MEMELİ (KEÇİ, KOYUN,
MANDA VE DEVE) SÜTLERİNE DUYARLILIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Dicle AYDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fazıl ORHAN

Trabzon 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin yürütülmesinde de bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fazıl ORHAN'a,

Yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan kıymetli hocalarıma,

Tezimin yürütülmesi sırasında desteklerini esirgemeyen Hemş. Sayın Mukaddes GÖNEN CİHAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım yan dal uzmanlık eğitimi ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimi alan tüm çalışma arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hayatımın her döneminde beni destekleyen, yorulduğum heran her yerde varlıklarıyla bana güç katan, sevgisini ve sabrını esirgemeyen sevgili aileme ve uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, varlığından güç aldığım Ercan SARICAOĞLU'na,

En içten duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Dicle AYDEMİR

Trabzon, 2019

ÖZET

IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi Olan Çocukların Klinik Özellikleri ve Diğer Memeli (keçi, koyun, manda ve deve) Sütlerine Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Amaç: IgE aracılı inek sütü alerjisi (İSA) tanısı ile takip edilen hastaların klinik özelliklerini belirlemek ve bu hastalar için alternatif besin kaynağı olabilecek diğer memeli sütlerine duyarlılık varlığını saptamaktır.

Yöntem: Aralık 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında İSA tanısı ile izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Sonuçlar cinsiyet, hastalık grupları ve tolerans gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza ortalama yaşları (ay±SD) 56.2 ± 35.0 (13.0-216.0) ay (erkek 57.1 ± 34.2 [13.0-201.0] ay, kız: 54.8 ± 36.7 [17.0-216.0] ay, $p=0.59$) olan 112 hasta (70 [%62.5] erkek, 42 [%37.5] kız, $p=0.008$) dahil edildi. İnek sütü tüketiminden sonra hastaların 42'sinde (%37.5) ürtiker/anjioödem, 35'inde (%31.3) alerjik dermatit, 35'inde (%31.3) anafilaksi belirti ve bulguları bildirildi. En sık ek alerjik hastalıklar alerjik rinit (%13.3), astım (%12.5) ve alerjik konjunktivit (%10.7) idi. Ortalama±SD total eozinofil yüzdesi 5.0 ± 2.7 , total IgE düzeyi 201.8 ± 330.8 IU/mL ve serum inek sütü spesifik IgE (f2) düzeyi 14.1 ± 58.9 kU/L idi. En sık duyarlılık saptanan diğer besinler yumurta akı (%48.1), yumurta sarısı (%40.4) ve yerfıstığı (%25.0) idi. Kendiliğinden veya poliklinikte yükleme testi olarak inek sütü denen 65 hastadan 24'ünde (%36.9) semptom gözlenirken (persistant grup) 41 (%63.1) hastada semptomlar tekrarlamadı (tolerant grup). Tolerant ve persistant gruplardaki hastaların yaş ortalamaları (±SD ay) sırasıyla 57.7 ± 27.4 ve 50.7 ± 29.7 , ($p=0.21$). Hastaların %85.6'sında manda sütüne, %78.9'unda koyun sütüne, %78.0'inde keçi sütüne ve %38.2'sinde deve sütüne karşı duyarlılık bulundu. Diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları cinsiyetler yönünden farklı değildi.

Sonuç: Beş yaşına ulaşmada İSA'lı hastaların yaklaşık 2/3'ünde tolerans gelişir. Deve sütü duyarlılığı diğer memeli sütleri arasında en az duyarlılık oranına sahip olması nedeniyle alternatif protein kaynağı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İnek sütü alerjisi, tolerans, memeli sütleri, deve sütü

SUMMARY

Clinical Features of Children with IgE Mediated Cow Milk Allergy and Evaluation of Sensitivity to Other Mammalian Milk (Goat, sheep, buffalo and camel)

Objective: The aim of this study was to determine the clinical characteristics of patients followed with the diagnosis of IgE-mediated cow milk allergy (CMA), and to determine the susceptibility to other mammalian milk that could be an alternative food source for these patients.

Method: This is a retrospective study that's performed between December 2017 and May 2018 and included all patients with the diagnosis of CMA. All demographic, clinic an laboratory findings were recorded and the results were compared between groups as defined according to gender, diagnosis and persitency.

Results: The study included 112 patients (70 [62.5%] boys, 42 [37.5%] girls, $p = 0.008$) with a mean age (month \pm SD) of 56.2 ± 35.0 (13.0-216.0) months (male: 57.1 ± 34.2 [13.0-201.0] months, female: 54.8 ± 36.7 [17.0-216.0] months, $p = 0.59$). Forty-two (37.5%) patients reported urticaria / angioedema, 35 (31.3%) allergic dermatitis, and 35 (31.3%) anaphylaxis after cow milk consumption. Most reported atopic disorders were allergic rhinitis (13.3%), asthma (12.5%) and allergic conjunctivitis (10.7%). Mean \pm SD total eosinophil percentage was 5.0 ± 2.7 , total IgE level was 201.8 ± 330.8 IU/mL and serum cow milk specific IgE (f2) level was 14.1 ± 58.9 kU/L. Egg white (48.1%), egg yolk (40.4%) and peanut (25.0%) were the most found other food sensitivities. Of the 65 patient in whom an oral provocation test with cow's milk was performed or who were consumed cow's milk accidentally 41 (63.1%) patients reported their symptoms were resolved (tolerant group). The mean age (\pm SD) of the patients in the tolerant and persistent (24 patients) groups were 57.7 ± 27.4 and 50.7 ± 29.7 , ($p = 0.21$), respectively. Sentitivity to buffalo milk, sheep milk, goat milk and camel milk were 85.6%, 78.9%, 78.0%, and 38.2%, respectively. Sensitivity rates to other mammalian milk were not significantly different between genders.

Conclusion: Approximately 2/3 of the patients with CMA develop tolerance at the age of five. Camel milk can be used as an alternative protein source as it has the least sensitivity rate among other mammalian milk.

Key Words: Cow milk allergy, tolerance, mammalian milk, camel milk

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	II
ÖZET.....	III
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. İnek Sütü Alerjisi ve Tanımı.....	2
1.2. İnek Sütü Alerjisinin Epidemiyolojisi	2
1.3. İnek Sütündeki Alerjenler ve Kimyasal Karakterleri.....	4
1.3.1. Alfa-Laktoalbumin (ALA) (Bos d 4).....	5
1.3.2. Beta-Laktoglobulin (BLG) (Bos d 5).....	5
1.3.3. Bovine Serum Albumin (Bos d6)	6
1.3.4. İmmunglobulinler (Bos d 7).....	6
1.3.5. Kazeinler (Bos d 8)	6
1.4. Farklı Hayvan Türleri Süt Proteinleri Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar	6
1.5. İnek Sütü Proteinlerinin Alerjenik Özelliklerinin Isıtma ve Sindirim Enzimleri İle İlişkisi.....	7
1.6. İnek Sütü Alerjisinin Fizyopatolojisi	8
1.6.1. Oral Tolerans	9
1.7. İnek Sütü Alerjisinin İmmünolojik Mekanizmaları.....	11
1.7.1. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi	12
1.7.2. Non-IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi	13
1.8. İnek Sütü Alerjisinin Klinik Belirtileri	14
1.8.1. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi	14
1.8.2. Anafilaksi.....	15
1.8.3. Gastrointestinal reaksiyonlar	15
1.8.3.1. Oral Alerji Sendromu.....	15

1.8.3.2. Ani Gastrointestinal Alerji	15
1.8.4. Solunumsal Reaksiyonlar	16
1.8.4.1. Rinokonjonktivit	16
1.8.4.2. Astım	16
1.8.5. Cilt Reaksiyonları	16
1.8.5.1. Akut Ürtiker ve Anjioödem	16
1.8.5.2. Temas Dermatiti	17
1.9. Karma Reaksiyonlar	17
1.9.1. Atopik Dermatit	17
1.9.2. Alerjik Eozinofilik Özofajit	18
1.9.3. İnek Sütü Proteini İlişkili Enterokolit	18
1.9.4. Alerjik Eozinofilik Gastroenterit	18
1.9.5. Besin Proteini İlişkili Proktokolit	18
1.9.6. Süt Proteini İlişkili Kronik Pulmoner Hastalık (Heiner Sendromu)	19
1.10. İnek Sütü Alerjisinde Tanı	20
1.10.1. Öykü ve Fizik Muayene	20
1.10.2. Eliminasyon Diyeti	21
1.10.3. Deri Prick Testi	22
1.10.4. Serumda Besin Spesifik IgE Ölçümü	23
1.10.5. Oral Besin Yükleme Testi	24
1.11. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir	26
1.12. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi	28
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Laboratuvar Yöntemleri	32
2.1.2. Total IgE Ölçümü	33
2.1.3. İnek Sütü Spesifik IgE Ölçümü	33
2.1.4. İstatistiksel Analiz	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
6. KAYNAKLAR	55
7. EKLER	66

KISALTMALAR DİZİNİ

ALA	: Alfa Laktoalbumin
APC	: Antijen Sunan Hücre
APT	: Atopi Patch Test
BLG	: Beta-laktoglobulin
BSA	: Sığır Serum Albumin
CD	: Yüzey Farklılaşma Antijeni
DBPCFC	: Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Yükleme Testi
EAACI	: Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Komitesi
FcεR	: The High Affinity İmmunglobulin E Reseptör
GALT	: Gut Associated Lymphoid Tissue
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
HRF	: Histamin Salan Faktör
IL	: İnterlökin
İSA	: İnek Sütü Alerjisi
MCP	: Monosit Kemoatraktan Proteini
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
NPV	: Negatif prediktif değer
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PPV	: Pozitif prediktif değer
RANTES	: Regulated upon activation normal T cells expressed and secreted
RAST	: Radioallergosorbent Test
SPT	: Deri Prick Test
TCR	: T Hücre Reseptörü
TH	: Helper T Cell
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
UHT	: Ultra High Temperature

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Farklı Ülkelerde Yapılan Çalışmalarda Saptanan İSA Oranları ve Klinik Bulguları.....	3
Tablo 2: İnek Sütünde Bulunan Alerjenlerin Özellikleri ve Dağılım Oranları.....	5
Tablo 3: İnek Sütü Proteinleri ile Diğer Memeli Süt Proteinleri Arasındaki Benzerlik Oranları.	7
Tablo 4: IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular.....	14
Tablo 5: Karma İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular.....	17
Tablo 6: Çocuklarda Endürasyon Çapına Göre İnek Sütü ile Prick Testinin Tanısal Doğruluğu.....	22
Tablo 7: Besin Alerjisi Tanısında Kullanılan Besin Spesifik IgE Prediktif Değerleri	24
Tablo 8: Oral Besin Yükleme Testi Endikasyonları.....	24
Tablo 9: Besin Yükleme Testi Yapılmaması Gereken Durumlar.....	25
Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri	35
Tablo 11: Cinsiyete Göre Hastaların Özellikleri	36
Tablo 12: İnek Sütü Alerjisi Tanısına Göre Ortalama±SD Total Eozinofil, Total IgE ve f2 Düzeyleri.....	36
Tablo 13: Anket Uygulanan Hastaların Özellikleri	37
Tablo 14: Anket Yapılan Hastaların Ailelerinin Özellikleri.....	38
Tablo 15: Anket Yapılan Hastalarda İnek Sütü ile Karşılaşma Sonrası Semptomların Özellikleri	39
Tablo 16: Tolerant ve Persistant Hastaların Özellikleri	41
Tablo 17: Cinsiyete Göre Diğer Memeli Sütlerine Duyarlılık	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Besin Proteinlerinde Oral Toleransın Oluşması.....	10
Şekil 2: İge Aracılı Besin Aşırı Duyarlılığında Mast Hücre Degranülasyonu.....	13
Şekil 3: Çalışma Şeması	32
Şekil 4: İnek sütü alerjisi olan hastalarda diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları (%).....	42
Şekil 5: İnek sütü alerjisi belirtilerine göre diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları (%).....	43



GİRİŞ

Çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olan inek sütü alerjisidir (İSA) (3). İnek sütü proteinlerine karşı oluşan ve istenmeyen bir bağışıklık sistemi yanıtıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü inek sütü alerjisini immünolojik mekanizmalarla başlatılan bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlamıştır (2). İSA'lı çocukların çoğunda reaksiyonlar IgE aracılı olarak ortaya çıkar. Bu çocuklarda İSA ürtiker, anjioödem, anafilaksi, atopik dermatit gibi klinik belirtilerle kendini gösterebilir ve hastaların önemli bir kısmında alerjik rinit ve/veya astım da klinik tabloya eşlik edebilir.

Ülkemizde çocuklarda İSA sıklığı ile ilgili yapılan az sayıda çalışma vardır. Adana'da yapılan bir çalışmada infatlarda sıklık %1.55 olarak bildirilmiştir (16). Ankara'da yapılan bir çalışmada ise bir yaşından küçük çocuklarda inek sütü en sık iki alerjenden biri olarak (diğeri yumurta) tespit edilmiştir (17).

İnek sütü çocuklar için başlıca protein kaynaklarından biridir ve eksikliği çocukların beslenmesi ve büyüme ve gelişmesi üzerine önemli ters etkiler ortaya çıkarabilir. İnek sütünün diğer memeli türlerinin süt proteinleri ile arasındaki çapraz reaksiyon bu sütlerin çoğu zaman inek sütüne alternatif protein kaynağı olarak kullanılabilme potansiyeli nedeniyle klinik açıdan oldukça önemlidir. Genellikle filogenetik ilişkiye bağlı çapraz reaksiyonlar görülür (25). İnek sütü proteinleri ile en büyük benzerliği Bovidea ailesinin üyeleri olan Bos (sığır), Ovis (koyun) ve Capra (keçi) süt proteinleri gösterir. Daha az benzerlik gösterenler ise Suidae (domuz), Equidae (at ve eşek), Camelidae (çift hörgüçlü ve tek hörgüçlü deve) aileleri ve insan sütü proteinleridir (2).

Bu çalışmada IgE aracılı İSA tanısı ile takip edilen hastaların klinik özelliklerinin belirlenmesi bu hastalar için alternatif besin kaynağı olabilecek diğer memeli sütlerine duyarlılık varlığının tespiti amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. İnek Sütü Alerjisi ve Tanımı

İnek sütü alerjisi (İSA); inek sütü proteinlerine karşı oluşan ve istenmeyen bir bağışıklık sistemi yanıtıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü inek sütü alerjisini immünolojik mekanizmalarla başlatılan bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlamıştır (2). İSA'lı çocukların çoğunda reaksiyonlar IgE aracılı olarak ortaya çıkar. Bu çocuklarda İSA'ya ürtiker, anjioödem, anafaksi, atopik dermatit, alerjik rinit ve/veya astım eşlik edebilir. Hastaların bir kısmında ise reaksiyonlar non-IgE aracılıdır ve genellikle gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ile birlikte seyreder (2).

1.2. İnek Sütü Alerjisinin Epidemiyolojisi

Besin alerjilerinde prevalans söz konusu olduğunda ankete dayalı besin alerjisi ve tanı testleri ile doğrulanmış besin alerjileri olmak üzere iki farklı tanım bulunmaktadır. Ankete dayalı besin alerjisi sıklığı tüm toplumda %25, 5-16 yaş arasında ise %40 gibi yüksek oranlara çıkarken tanı testleri ile doğrulandığında besin alerjisi sıklığının %5'e kadar düştüğü gözlenmiştir (2).

Çocuklarda en sık görülen besin alerjisi inek sütü alerjisidir (3). İnek sütü alerjisinin genel popülasyonu %1-3 arasında etkilediği düşünülmektedir. İSA her yaşta görülebilir. Japonya'da yapılan çok merkezli çalışmada İSA prevalansı yenidoğanlarda %0.21, düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde (<1000 gr) %0.35 olarak saptanmıştır (4). Çalışmalarda okul öncesi çocuklar, 5-16 yaş arası çocuklar ve erişkinlerde ankete dayalı İSA oranları sırası ile %1-17, %1-13.5 ve %1-4 arasında bildirilmiştir (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Bursa ilinde 6-14 yaş arası 3944 okul çocuğu anket yöntemi ile değerlendirilmiş, İSA sıklığı aileler tarafından %3 olarak bildirilmiştir (5). Amerika'da 480 yenidoğanın 3 yıllık izleminde ankete göre İSA oranı %28 iken tanı testleri ile doğrulanmış oran %8 olarak bulunmuştur (6, 7).

Yaş gruplarına göre besin alerjisi sıklığı ve etkili olan alerjen besin dağılımı farklılık gösterir. Örneğin inek sütü alerjisi yaşamın ilk yıllarında daha sık iken, yaş arttıkça sıklık azalır (8).

Çocuğun inek sütü proteinine karşı spesifik IgE geliştirebilmesi duyarlılık olarak tanımlanır ve duyarlılık hastanın yakınmaları ve tanı testleri ile doğrulanırsa klinik tanı konulur. Rona ve ark. tarafından yapılan ve 7 çalışmayı içeren meta-analizde, inek sütü duyarlılık oranları okul öncesi çocuklarda, 5-16 yaş arası çocuklarda ve erişkinlerde karşılaştırılmış; oranlar sırası ile %0.5-2, %0.5 ve %0.5'den az olarak gösterilmiştir (9). 1314 çocuk ile Almanya'da yapılan çok merkezli çalışmada çocuklar doğumdan 13 yaşına kadar izlenmiş, süt spesifik IgE duyarlılığı 2, 5, 7 ve 10 yaşlarında değerlendirilmiş ve 273 (%20.6) çocukta spesifik IgE varlığı gösterilmiştir. Bunun yanında duyarlılığın yaş ile birlikte azaldığı; 2 yaşta %4 iken 10 yaşta %1'den az olduğu bildirilmiştir (10). Yenidoğan bebeklerin yaşamlarının ilk yılında inek sütü proteinine karşı duyarlılıklarını göstermek üzere farklı ülkelerde yapılan oral besin yükleme testi ile doğrulanmış 5 prospektif çalışmada oranlar yaklaşık %2.2-2.5 olarak bildirilmiş, ülkelere göre İSA oranları ve klinik bulguları tablo 1'de verilmiştir (11-15).

Tablo 1: Farklı Ülkelerde Yapılan Çalışmalarda Saptanan İSA Oranları ve Klinik Bulguları

	Yıl	Çalışma grubu	Yöntem	İSA, n	İSA, %	Klinik bulgular
Danimarka (11)	1985	1749 yenidoğan, 12 ay izlem	Prospektif	39	2.22	%60 GİS %50-60 deri %20-30 solunum sistemi %9 anaflaksi
Finlandiya (15)	Ağustos 1994- Kasım 1995	6209 yenidoğan, 15 ay izlem	Prospektif	118	1.9	%45.8 ürtiker %89.8 atopik dermatit %51.7 GİS %30.5 solunum sistemi %2.5 anaflaksi
Norveç (12)		555 süt çocuğu (193 preterm, 416 term)	Prospektif	27	4.9	%48 kolik ağrı %32 GİS %27 solunum sistemi %4.5 atopik dermatit
İngiltere (13)	Eylül 2001- Ağustos 2002	969 yenidoğan, 12 ay izlem	Prospektif	21	2.16	%33 atopik dermatit %33 ishal %23.8 kusma
Hollanda (14)	1985-1988	1158 yenidoğan, 12 ay izlem	Prospektif	211	18.2	%50 GİS %31 deri %19 solunum sistemi

Ülkemizde çocuklarda inek sütü alerjisi sıklığı ile ilgili yapılan az sayıda çalışma vardır. Altıntaş ve arkadaşlarının Ocak 1992-Ocak 1993 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğmuş olan 2416 infanttan 1700 tanesinin 2 yıllık izlemi sonucunda yapmış olduğu insidans çalışmasında inek sütü alerjisi sıklığı %1.55 olarak bildirilmiştir (16). 2002-2007 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'nde besin alerjisi tanısı ile başvuran çocukların dahil edildiği çalışmada ise bir yaşından küçük çocuklarda inek sütü en sık iki alerjenden biri olarak (diğeri yumurta) tespit edilmiştir (17).

1.3. İnek Sütündeki Alerjenler ve Kimyasal Karakterleri

İnek sütü, içerisinde pek çok protein bulundurur ve bu proteinlere duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olur (18). İnek sütünde alerjik reaksiyona neden olabilecek major ve minor alerjenler olarak tanımlanan en az 20 protein bileşeni bulunmaktadır (19). İnek sütünde bulunan alerjenlerin özellikleri ve dağılım oranları tablo 2'de gösterilmiştir. Minör alerjenler neredeyse hiç alerjik reaksiyona neden olmazlar. İnek sütündeki alerjenik proteinler whey (peynir altı suyu) ve kazein fraksiyonları olmak üzere 2 grupta sınıflandırılır. Kazeinler süte 'sütsü' görünümünü veren miçel komplekslerden oluşur. İnek sütündeki proteinlerin %80'i kazein fraksiyonunda iken bunun da %70'i alfa S1 ve beta kazein formundadır. Whey proteinleri daha az miktarlarda bulunur ve bunlarında %50'si beta-laktoglobulin (BLG) fraksiyonu tarafından oluşturulur. Beta-laktoglobulin anne sütünde bulunmadığı için bir dönem inek sütünün en önemli alerjeni olarak düşünülmüştür (2). Çalışmalarda da gösterildiği üzere İSA alerjisi birden fazla proteine karşı gelişebilir. İnek sütünün majör alerjenleri kazein, BLG ve alfa laktoalbumin (ALA) olarak bilinir. Bunun yanında sığır serum albumin (BSA), sığır immunglobulin ve laktoferrin inek sütünde düşük miktarda bulunmakla birlikte hastaların %35-50'sinde duyarlılık geliştirirler.

Tablo 2: İnek Sütünde Bulunan Alerjenlerin Özellikleri ve Dağılım Oranları (2).

Fraksiyon	Protein	Alerjen	g/L	Total protein %
Kazein		Bos d 8	~30	80
	α^{s1} kazein		12-15	29
	α^{s2} kazein		3-4	8
	β kazein		9-11	27
	γ^1 kazein			
	γ^2 kazein		1-2	6
	γ^3 kazein			
	κ kazein		3-4	10
Whey			~5.0	20
	ALA	Bos d 4	1-1.5	5
	BLG	Bos d 5	3-4	10
	İmmunglobulin	Bos d 7	0.6-1.0	3
	BSA	Bos d 6	0.1-0.4	1
	Laktoferrin	-	0.09	eser

ALA: alfa laktoalbumin, BLG: beta-laktoglobulin, BSA: sığır serum albumin

1.3.1. Alfa-Laktoalbumin (ALA) (Bos d 4)

İnek sütündeki majör alerjenlerden biridir. Lizozim süper ailesine ait bir whey proteini olan alfa-laktoalbumin (ALA), laktoz sentazın düzenleyici bir alt ünitesidir. Meme bezlerinde üretilir ve tüm sütlerde bol miktarda bulunur. Kalsiyumu yüksek oranda bağlama yeteneği vardır. İSA'daki rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte prevelans çalışmalarında hastaların %0-80'inin ALA proteinine karşı reaksiyon oluşturduğu saptanmıştır (2). İnsan ALA ile %74 benzerlik gösterir.

1.3.2. Beta-Laktoglobulin (BLG) (Bos d 5)

Beta-laktoglobulin (BLG), inek sütünde en çok bulunan whey proteini iken insan sütünde gözlenmez. Lipokalin alerjen ailesine aittir ve meme bezinden sentezlenir. Retinol transportunda görev aldığı düşünülür ancak fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Sindirim enzimlerine dirençlidir. İntestinal mukozadan emilir ve immün sistemi uyarır. İnek sütünün en önemli alerjeni olarak kabul edilir (2). Çalışmalarda alerjik bireylerin BLG'ye karşı duyarlılığı %13-76 olarak saptanmıştır (20).

1.3.3. Bovine Serum Albumin (Bos d6)

Bovine serum albumin (BSA) whey'in ana proteinidir ve sadece İSA için değil sığır eti alerjisi içinde önemli bir alerjen olarak kabul edilir (20, 21). Proteinin sığır etine karşı alerjik reaksiyona neden olduğu çift kör plasebo kontrollü besin provakasyonu ile gösterilmiştir. İSA olan hastaların %0-88'inde BSA duyarlılığı bulunur ancak bunların sadece %20'sinde klinik semptom gözlenir (21).

1.3.4. İmmunglobulinler (Bos d 7)

Sığır immunglobulinleri kan, doku ve süt gibi salgıların içinde bulunur ve nadiren İSA'da klinik bulgulara neden olur (22).

1.3.5. Kazeinler (Bos d 8)

Biyolojik fonksiyonu memeli yenidoğanlarına kalsiyum fosfatın transportunu sağlamak olan kazein, koloidal partiküllerin bir araya gelmesi ile oluşur. Alfa-s1, alfa-s2, beta ve kappa kazeinler olmak üzere 4 farklı proteini içerir. Bunların dışında beta kazeinin proteoliz ürünü olan gama kazein inek sütü içinde çok az miktarda bulunur (2). Birçok kazeine karşı çoklu duyarlılık sıklıkla gözlenmesine rağmen kazein fraksiyonundaki proteinler birbirleriyle oldukça az benzerlik gösterirler (23). İSA tanısı alan olgularda α ve κ kazeine karşı reaksiyon oranı sırasıyla %100 ve %91.7'ye kadar yüksek oranlarda saptanabilir (24).

1.4. Farklı Hayvan Türleri Süt Proteinleri Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar

İnek sütünün diğer memeli türlerinin süt proteinleri ile arasındaki çapraz reaksiyon klinik açıdan oldukça önemlidir. Genellikle filogenetik ilişkiye bağlı çapraz reaksiyonlar görülür (25). İnek sütü proteinleri ile en büyük benzerliği Bovidea ailesinin üyeleri olan Bos (sığır), Ovis (koyun) ve Capra (keçi) süt proteinleri gösterir. Daha az benzerlik gösterenler ise Suidae (domuz), Equidae (at ve eşek), Camelidae (çift hörgüçlü ve tek hörgüçlü deve) aileleri ve insan sütü proteinleridir (2). Tablo 3'de memeli sütleri arasındaki yapısal benzerlik oranları gösterilmiştir. İSA olan çocukların en ez %90'ında keçi sütüne karşıda reaksiyon gözlenmiştir (26). Bunun yanında deve

sütü anne sütü gibi BLG içermemesi açısından farklılık gösterir. Deve sütünde BLG olmaması ve inek sütü ile arasındaki benzerliğin az olması nedeniyle, İSA'de deve sütünün alternatif bir protein kaynağı olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir (27). Çalışmalarda farklı memeli türlerinin süt proteinleri arasında çapraz reaksiyon gösterilmiş olması IgE'nin çapraz reaksiyon özelliğinin kalıcı olduğunu düşündürür (28).

Tablo 3: İnek Sütü Proteinleri ile Diğer Memeli Süt Proteinleri Arasındaki Benzerlik Oranları (2).

Protein	Keçi	Koyun	Manda	Domuz	At	Eşek	Deve	İnsan
ALA	95.1	97.2	99.3	74.6	72.4	71.5	69.7	73.9
BLG	94.4	93.9	96.7	63.9	59.4	56.9	yok	yok
BSA	-	92.4	-	79.9	74.5	74.1	-	76.6
α^{s1} kazein	87.9	88.3	-	47.2	-	-	42.9	32.4
α^{s2} kazein	88.3	89.2	-	62.8	-	-	58.3	-
β kazein	91.1	92.0	97.8	67	60.5	-	69.2	56.5
κ kazein	84.9	84.9	92.6	54.3	57.4	-	58.4	53.2

ALA: alfa laktoalbumin, BLG: beta-laktoglobulin, BSA: sığır serum albumin

1.5. İnek Sütü Proteinlerinin Alerjenik Özelliklerinin Isıtma ve Sindirim Enzimleri İle İlişkisi

Besin proteinleri sindirim enzimleri ile parçalanmaktadır. Genellikle kuvvetli alerjenik özelliğe sahip proteinlerin sindirim enzimlerine dirençli olduğu düşünülmektedir (2).

İnek sütü ve formül mamalar potansiyel patojen yükünü azaltmak üzere genellikle pastörizasyon (70-80°C, 15-20 dk), UHT (Ultra-High-Temperature) (ani yüksek ısıtma) (100°C de birkaç dk), evaporasyon (kuru harmanlama veya ıslak karışımli sprey yöntemi ile kurutma) gibi teknolojik işlemler sonrasında kullanıcılara sunulur. Ancak bu yöntemler inek sütünün antijenik/alerjik potansiyelleri üzerinde etkisiz veya düşük etkiye sahiptir. 10 dk kaynatma işlemi sonrasında inek sütü ile yapılan cilt testinde BSA ve BLG'ye karşı reaksiyon gösteren hastalarda azalma gözlenirken, kazeine karşı duyarlı kişilerde ciltte oluşan kızarıklık ve endurasyon miktarının etkilenmediği gözlenmiştir (29). Çiğ ve ısıtılmış süt ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ise proteinlerin antijenitesinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır (30, 31). Kaynatılmış sütün alerjik özelliğinin kaybolmadığı klinik

olarak hastalarda gösterilmiştir. Antijenik özelliklere bakıldığında whey proteinlerinde azalma gözlenirken, kazein fraksiyonunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bunun yanında bir çalışmada yüksek derecede ısıtmanın (121°C, 20 dk) alerjenik özelliği değiştirebildiği saptanmıştır (32). İSA tanılı bazı çocukların kek, kurabiye gibi inek sütünün pişirildiği durumlarda alımı tolere edebilmesi bununla ilişkilendirilebilir. Bazı çocuklarda ise bu besinlere tolerans gelişir (33).

1.6. İnek Sütü Alerjisinin Fizyopatolojisi

Gastrointestinal sistem vücut için gerekli olan gıdaların bağırsaklardan emilimini, enerji ve hücre büyümesi için kullanılabilir forma dönüştürülebilmesini sağlar. Aynı zamanda sindirim yolu ile vücuda giren herhangi bir patojene karşı immünolojik ve non-immünolojik mekanizmalarla koruyucu bir engel ve yabancı proteinlere karşı tolerans oluşturur (34). Bu mekanizmalar yardımı ile zararlı ve zararsız yabancı proteinler birbirinden ayrılabilir. İmmünolojik ve non-immünolojik mekanizmaların her ikisi de yabancı antijenler olan bakteri, virüs, parazit ve besin proteinlerinin vücuda girişini engellerler. Bu amaçla gastrointestinal sistemde bir mukozal bariyer oluştururlar (2). Patojenlerin en az %90'ının giriş kapısı mukozadır. Mukozal immün sistem patojenler, besinsel alerjenler ve intestinal mikroflora arasında ayırım yapar. Bu şekilde verilecek yanıt ya da yanıtızlık hali belirlenmiş olur. Böylelikle mukozanın koruyucu duvar görevini yapması sağlanır (35).

Gastrointestinal sistem mukozası koruyucu duvarının non-immünolojik veya fiziksel engeli gastrik asidite, pankreatik ve ince bağırsak proteazları, koruyucu mukus tabakası, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı ağı, defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidler ve peristaltizm tarafından oluşturulur (36). Parçalanmış proteinler yapısının değişmesi ve boyutlarının küçülmesi nedeniyle daha az antijenik özellik gösterirler (36).

Muhtemel alerjenlerin GİS mukozasıyla temasını en aza indiren bu engellere rağmen besin alerjenleri dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılabilir. Yenidoğanlarda ise bu engeller yeterince olgunlaşmamıştır. Yaşamın ilk yıllarında besin proteinlerine ve zararsız bakterilere karşı mukozal immün sistem tarafından tolerans geliştirilebilirken, bunları tanıyarak cevap oluşturma görevi vücuttaki en büyük lenfoid organ olan GALT

(Gut Associated Lymphoid Tissue) tarafından üstlenilmiştir (36, 37). Çalışmalarda, bağırsak bariyerini geçen makromoleküllerin mukozal hasarlanma sonucu oluşan lokal aşırı duyarlılığın neden olduğu düşünülen bir mekanizma aracılığı ile çocuklarda atopi oluşturduğu gösterilmiştir (38). Besin proteinlerine karşı oluşan adaptif immün cevap, doğal immün sistem tarafından dentritik hücreler ve toll like reseptörler (TLR) aracılığı ile kontrol edilebilir (39, 40).

Bağırsak lümeninde sindirilemeyen ve işlenmeyen proteinler ise farklı bir yol izler. Çoğunlukla epitelyum üzerinden mukozal immün sisteme karışan proteinlerin bağırsakta dendritik hücreler tarafından antijen sunumu gerçekleşir. Antijen partikülleri Peyter plakları üzerinde bulunan M hücreleri tarafından alınır ve subepitelyal dendritik hücrelere sunulur. Hücre içi ve hücreler arası yollarla lamina propriadaki T hücreleri veya makrofajlara ulaşır. Yani sindirilemeyen besinsel proteinler bağırsakta profesyonel olmayan antijen sunan hücreler (APC) gibi davranan ve T hücrelerine sunum yapan epitel hücreleri tarafından alınır, Peyter plaklarındaki CD4+ ve CD8+ T hücreleriyle karşılaşarak aktif immün yanıt oluşumuna neden olur (41).

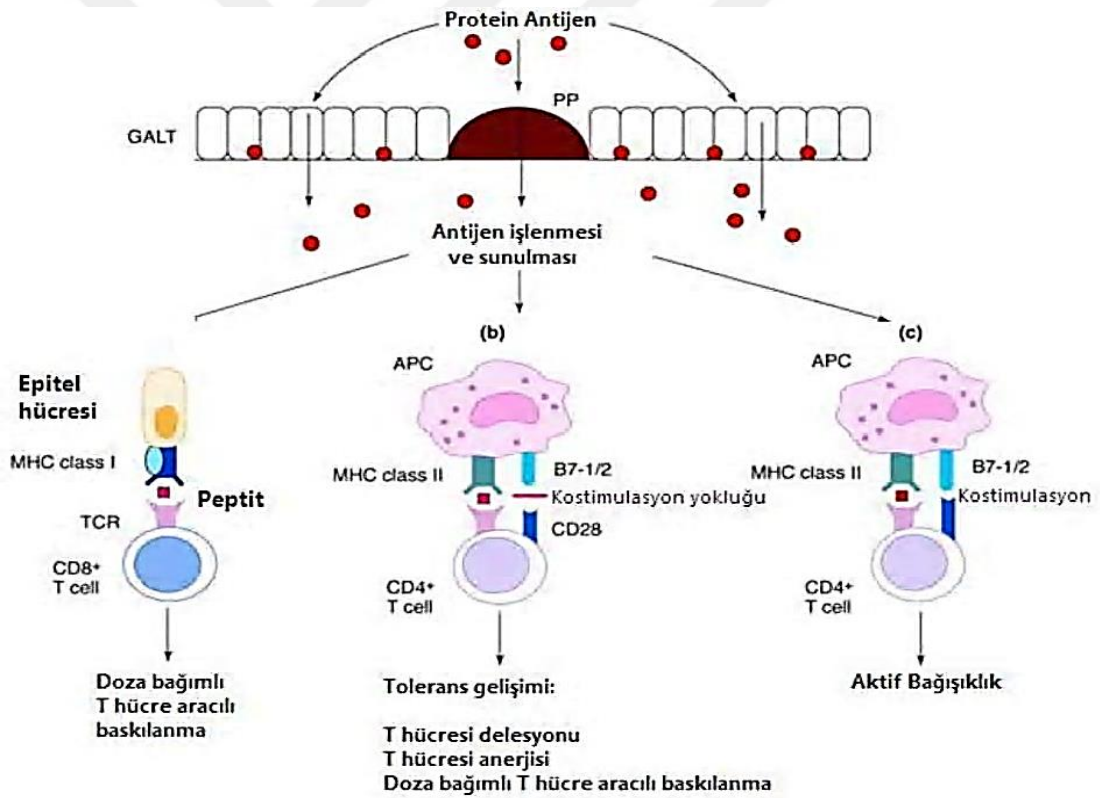
1.6.1. Oral Tolerans

Mukozal immün sistem besinler ile alınan çok sayıda besin antijenine karşı istenmeyen yanıt oluşturur. Oral tolerans kişinin bu antijenlere veya daha önceki beslenmeler sonrasında oluşan antijenlere karşı özel immünolojik yanıtızsızlık durumu olarak tanımlanmakla birlikte mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte antijenin yok edilmesi ya da hücresel baskılanma sonucunda yanıtızsızlık oluşturulduğu düşünülür (40, 41).

Oral tolerans gelişiminde bağırsak florasının önemli olduğu düşünülmektedir. Mikropsuz ortamda yetiştirilen deney hayvanlarında oral toleransın gelişmediği gözlenmiştir (42). Diğer çalışmalarda ise 4-6 ay yalnız anne sütü ile beslenmenin oral tolerans gelişimine yardımcı olduğu gösterilmiştir (43).

Bağırsakta bulunan epitelyum hücreleri, dendritik hücreler ve T regülatör hücreler oral toleransın sağlanmasından sorumludur (44). Süt alerjenlerinin intestinal mukozaya teması ile başlayan süreçte mukozal T ve B hücreleri direkt olarak veya

antijen sunan hücreler (APC) (makrofaj, dendritik hücre veya mikrofold hücresi) aracılığı ile etkilenimi başlatır. T hücreleri antijeni APC'lerin MHC sınıf 1 ve 2 'lerini tanıyan T hücre reseptörü (TCR) aracılığı ile tanır. Lenfoid foliküllerde bulunan aktive T ve B hücreler, foliküllerden lenfatik sisteme göç ederler. Buradan GİS; solunum sistemi, cilt ve santral sinir sistemi gibi birçok hedef organa ulaşırlar. Tolerans gelişmemişse spesifik besin antijenlerine karşı aktivasyon gerçekleştirerek sitokinler, vazoaktif peptidler ve antikorların salınımına ve sonuç olarak da etkilenen organda inflamatuvar reaksiyona ve İSA'nın klinik bulgularına neden olurlar (45). Süte karşı tolerans kazanmada TH1 aracılı hücresel cevap geliştiği bu sayede de hem mukozanın zararlı immün cevaptan korunduğu hem de hassas kişilerde istenmeyen reaksiyonların en aza indirildiği düşünülmektedir. Besin proteinlerine oral tolerans gelişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Besin Proteinlerinde Oral Toleransın Oluşması

Tolerans ve duyarlılık arasındaki denge birçok faktörden etkilenir. Bu faktörler genetik yapı, antijen yapısı, alınan doz ve sıklığı, antijene ilk maruziyet yaşı, alıcının immünolojik durumu, anne sütü ile antijen aktarımı olarak tanımlanır (41).

Genetik yatkınlık oral tolerans gelişiminde ve besin aşırı duyarlılık reaksiyonlarında oldukça önemlidir. Bağırsak mukozası tam gelişmemiş bebeklerde veya mukozal engeli bozulmuş çocuklarda makromoleküllerin emiliminde artış gözlenir, bu da besin alerjilerinin gelişme riskini artırır (46). Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna, düşük doz antijen ise supresör etkiye sahip regülatör T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak tolerans sağlar.

Sindirime uğramayan veya işlenmeyen proteinler bağırsak lümeninde mukozal immün sistem ile karşılaşır ve burada intestinal epitelyal hücreler tarafından alınır. Profesyonel olmayan APC'ler gibi davranarak T hücrelerine antijen sunan epitelyal hücreler sayesinde Peyer plaklarındaki CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile karşılaşarak aktif immün cevap oluşturur (44). Yüksek dozda ve erken dönemde sindirim sisteminde çözünen proteinlerle karşılaşma neredeyse her zaman oral tolerans gelişimi artırır (41). Çalışmalarda süt alerjenlerinin konağa etkileri antijenin tipi ve dozu, protein sindiriminin etkinliği, konağın immatüritesi, süt proteinlerinin absorpsiyon oranı, bağırsakta antijenlerin işlenmesi ve Peyer plaklarındaki immünosupresif çevre ile ilişkilendirilmiştir (47).

Bu faktörler diyetle alınan proteinlerin sistemik aşırı duyarlılık oluşturmasını engeller. Bu sayede periferik tolerans kazanılması hedeflenir. Bağırsak florasının da etkisiyle primer immün cevabın ana amacı olan spesifik IgE üretimi azaltılmış olur (2).

1.7. İnek Sütü Alerjisinin İmmünolojik Mekanizmaları

Oral tolerans gelişiminde herhangi bir yetersizlik olması besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. İSA, normal insanların tolere ettiği dozlarda inek sütünü tolere edememe durumudur. İnek sütü alımı sonrasında oluşan ve objektif olarak gözlenen, tekrarlanan dozlarla da teyit edilen semptom ve bulgulardan oluşur. Altta yatan patolojiye göre reaksiyonlar (48-50):

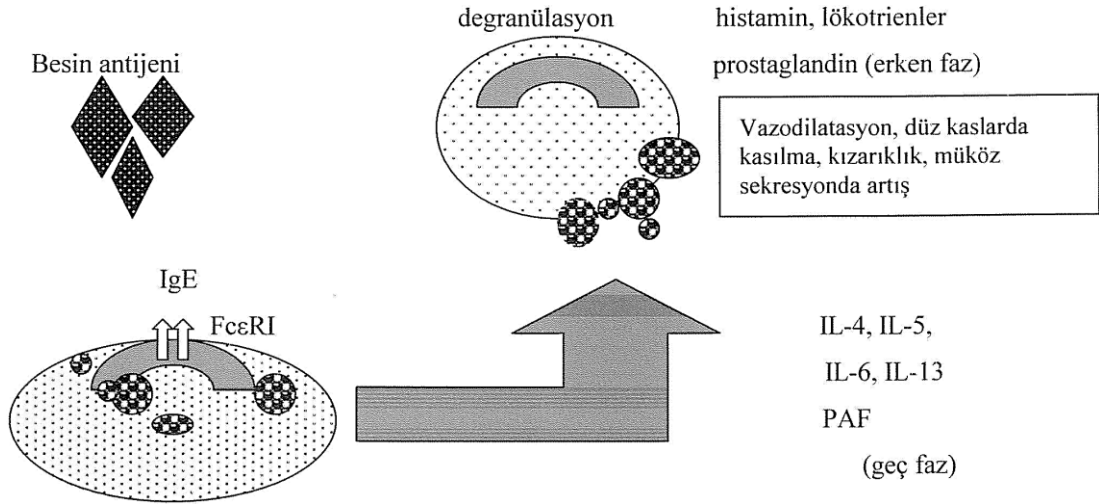
1. IgE aracılı
2. Miks (IgE ve non-IgE aracılı)
3. Non-IgE aracılı reaksiyonlar şeklinde sınıflandırılır.

1.7.1. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi

En iyi anlaşılın ve en sık gözlenen besin alerjisi reaksiyonudur (50). Oral tolerans gelişiminde gözlenen herhangi bir yetersizlik ya da bozukluk sonucunda besine özgü IgE antikor üretiminde artış olur. Bu antikorlar, mast hücreleri ve bazofillerde yüksek afinite gösterdikleri FcεRI reseptörlerine çapraz bağlanırlar. Bu reaksiyon sonrasında mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli mediatörlerin salınımı gerçekleşir. Bu mediatörler aracılığı ile gelişen damar genişlemesi, düz kas kasılması ve mukus sekresyon artışına bağlı aşırı duyarlılık semptomları gözlenir. Alerjen maruziyeti sonrasında hızla (dakikalar ile saatler içinde) semptomlar ortaya çıktığı için IgE aracılı alerji ani başlangıçlı aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da bilinir (51).

IgE aracılı inek sütü alerjisi 2 aşamada gerçekleşir (2):

1. Duyarlanma Fazı: İmmün sistemin süt proteinlerine karşı aşırı miktarda IgE antikorunu üretmeye programlandığı aşamadır. Antijen sunan hücreler (APC) tarafından tanınan alerjenler T Helper 2 hücrelerine sunulur. Bu sunum sonucunda TH2 hücreleri aracılığı ile alerjik duyarlılık ya da T regülatör hücreler aracılığı ile tolerans gelişimi olmak üzere 2 durum gelişebilir. TH2 hücreler IL4, IL5, IL13 gibi sitokinlerin salınımı sonucu B hücrelerinin IgE üretimine neden olur. IgE'ler mast hücre yüzeyi üzerindedir ve alerjenler IgE ile birleştiklerinde mast hücrelerinden histamin salınımı olur. Bu şekilde alerjen spesifik olayları başlatırlar (52, 53). Şekil 2'de besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi sonrası bu antikorların mast hücreleri ve bazofillerdeki FcεRII reseptörleri ile çapraz reaksiyonu sonucu mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli mediatörlerin salınımı gösterilmiştir.
2. Aktivasyon Fazı: Süt proteinleri ile tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda oluşur. Tekrarlayan reaksiyonlar mononükleer hücrelerden histamin salınım faktörü (HRF) salınımına neden olur. HRF bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzeyine bağlı IgE ile etkileşimde olan bir sitokindir (54).



Şekil 2: Ige Aracılı Besin Aşırı Duyarlılığında Mast Hücre Degranülasyonu

IgE aracılı İSA'nın etkileri (55, 56):

- Deride; ürtiker, anjioödem ve kaşıntılı mobiliform döküntü
- Sindirim sisteminde; oral alerji sendromu (dudak, dil ve damakta kaşıntı ve şişlik), bulantı, kusma, bağırsaklarda aşırı gaz oluşum, kanlı ya da mukuslu ishal
- Solunum sisteminde; burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hırıltılı solunum (wheezing), astım, larinks ödemi, stridor
- Kardiyovasküler sistemde; hipotansiyon, şok.

1.7.2. Non-IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi

IgE aracılı olmayan reaksiyonlar yavaş seyirlidir. Bu nedenle inek sütü alımından hemen sonra reaksiyon oluşmayabilir. Reaksiyon alımdan yaklaşık 2 saat sonrasında günler sonrasına kadar olan dönemde gözlenebilir. Bundan dolayı gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da adlandırılır. Hastaların çoğunda kanda süt spesifik IgE ve deri testleri negatif olarak gözlenir (57). Ortaya çıkan bulgular çoğunlukla gastrointestinal sistem ya da deri ile ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (58, 59).

IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisinde mekanizma halen açık olmamakla birlikte TH1 aracılı reaksiyonların kompleman aktivasyonunun öncülük ettiği immün

kompleks birikiminin veya T hücresi/mast hücresi/nöron etkileşimlerinin etkili olduğu düşünülür. Bu etkileşimler sonucunda düz kas hareketlerinde ve intestinal motilitede fonksiyonel değişimler gözlenir (60, 61). Bütün reaksiyonlarda inek sütü protein alerjenleri tarafından uyarılan T hücrelerinden salgılanan IL-3-4-5-13 ve GM-CSF aracılığı ile eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller ve makrofajlar aktive olur. Aktive olan makrofajlardan PAF ve lökotrienler gibi vazoaktif peptidler ile IL-1, 6, 8, GM-CSF, TNF-alfa gibi hücrel geçirgenliği arttıran sitokinler salgılanır. Epitelyal hücreler ise 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 salgırlar. Bu mekanizmalar sonucunda sindirim, cilt ve solunum sistemi seviyesinde kronik hücrel inflamasyon ve inek sütü alerjisi semptomları gözlenir.

1.8. İnek Sütü Alerjisinin Klinik Belirtileri

1.8.1. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi

İnek sütü alımını takiben semptomların dakikalar ile iki saate kadar olan sürede ortaya çıktığı akut başlangıçlı reaksiyonlardır. Semptomların aniden ortaya çıkması duyarlanma sonrasında dolaşımdaki bazofiller ve doku mast hücrelerinin yüzeyindeki besin spesifik IgE varlığı nedeniyle oluşur. IgE aracılı bu reaksiyonlar tablo 4'de gösterilmiştir (2).

Tablo 4: IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

I. Sistemik
• Anafilaksi
II. Gastrointestinal
• Oral alerji sendromu
• Ani başlangıçlı gastrointestinal reaksiyonlar
III. Solunum
• Süt alımına ikincil oluşan astım ve rinit
• Süt inhalasyonuna ikincil oluşan astım ve rinit
IV. Deri
• Akut
1. Akut ürtiker veya anjioödem
2. Kontakt ürtiker
• Geç
1. Atopik dermatit

1.8.2. Anafilaksi

Ani gelişen sistemik ve potansiyel olarak ölümcül bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (62). Reaksiyon süt alımı sonrasında dakikalar-2 saat içerisinde gerçekleşir ve İSA'nin en şiddetli klinik formudur. Çoğu olguda ürtiker, kaşıntı, anjioödem gibi deri bulguları yanında solunum sıkıntısı, hışıltı, öksürük, ses kısıklığı gibi solunum sistemi bulguları; baş dönmesi, senkop, hipotansiyon, taşikardi gibi dolaşım sistemi bulguları ve konvulziyon gibi santral sinir sistemi bulguları gözlenebilir. Çocuklarda gelişen anafilaksi nedenlerinin %11-28'i İSA kaynaklıdır (63, 64).

1.8.3. Gastrointestinal reaksiyonlar

1.8.3.1. Oral Alerji Sendromu

İnek sütü ve ürünlerinin alımı sonrasında ağızda, dudaklarda kaşıntı, hafif yanma, karıncalanma hissi, dil, dudaklar, damak ve boğazda anjioödem, nadir olarak kulaklarda kaşıntı ve boğazda sıkıntı hissi şeklinde ortaya çıkar. Semptomlar orofarenks ile sınırlıdır ve kısa süre içerisinde kendiliğinden kaybolur (65). Genellikle polen alerjisi olan büyük çocuklarda, adölesan ve erişkinlerde gözlenir. Polen allerjisi ile çapraz reaksiyon veren taze meyve veya sebzeler yenildiğinde lokal mast hücre aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.

1.8.3.2. Ani Gastrointestinal Alerji

Sorumlu besin alımı sonrasında gözlenen bulantı, kramp tarzında olabilen karın ağrısı, kusma ve/veya ishal gibi gastrointestinal semptomlarla karakterize akut reaksiyondur. Kusma en sık gözlenen semptomdur. Üst gastrointestinal sisteme ait bulgular birkaç dakika ile 2 saat arasında, alt gastrointestinal sisteme ait bulgular 2-6 saat içerisinde gözlenir (65). Bu semptomların kronik ve progresif hale gelmesi durumunda eozinofilik özofajit ve gastroenterit açısından hastalar tekrar değerlendirilmelidir (66).

Diğer sistemlere ait IgE aracılı semptomlar ani gastrointestinal alerji semptomlarına eşlik edebilir (65, 67).

1.8.4. Solunumsal Reaksiyonlar

1.8.4.1. Rinokonjonktivit

Perioküler kaşıntı, eritem, hapşırma, nazal konjesyon ve burun akıntısı gibi göz ve burun semptomları ile karakterizedir. Tek başına besin alerjilerinde nadiren başvuru şikayetidir. Genellikle sistemik besin alerjilerine eşlik eder. İnek sütü alımı ile nazal konjesyon arasında bir ilişki saptanmamıştır (65). Bununla birlikte süt provokasyon testleri sırasında %0.008-0.2 oranında nazal semptomların geliştiği kaydedilmiştir (14, 68).

1.8.4.2. Astım

Besinlerle ilişkili astım çoğunlukla besin alımını takiben besinlerin kokuları ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Tek başına nadir olarak gözlenir. Süt tozu ya da kaynayan süt buharının solunması ile astım ve alerjik rinit semptomları ortaya çıkabilir (69-71). Besinlere bağlı sistemik alerjik reaksiyonlarda bronkospazm sık gözlenir. Besin provokasyon testi sırasında çocukların %8'inde öksürük, wheezing, dispne gibi akut bronkospazm semptomlarının geliştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (72-75).

1.8.5. Cilt Reaksiyonları

1.8.5.1. Akut Ürtiker ve Anjioödem

Besin alımı sonrasında ciltte kaşıntılı ve ortada daha soluk şişliği çevreleyen eritem plakları (ürtiker) ve/veya cilt altı dokusunun daha gevşek olduğu dudaklar, göz kapakları, kulaklar, genital bölge gibi kısımlarda şişlikler (anjioödem) sık görülen akut besin reaksiyonlarından. Bunun yanında yaygın flushing ve morbiliform döküntüler de oluşabilir. Akut ürtiker olgularının %20'sinin nedeni besin alerjisi olarak saptanmıştır (76).

Ürtikeryal döküntü ya da anjioödem süt proteinlerinin inhalasyonu veya deriye temas etmesi sonucunda da gözlenebilir (77, 78).

1.8.5.2. Temas Dermatiti

Süt ile temas sonrasında iritan kontakt dermatitten, alerjik kontakt dermatite kadar değişik şekillerde gözlenebilir. Duyarlı kişilerde süt alımı sonrasında sistemik kontakt dermatit olarak da bilinen yaygın jeneralize egzamatöz döküntü oluşabilir (65).

1.9. Karma Reaksiyonlar

IgE aracılı ve non-IgE aracılı immün mekanizmaların birlikte rol oynadığı ve süt alımını takiben saatler veya günler içerisinde semptomların ortaya çıkabildiği reaksiyonlardır. Sıklıkla gastrointestinal sistem veya cilt semptomları görülmekle birlikte semptomlar diğer sistemlerde de gözlenebilir (Tablo 5) (79, 80).

Tablo 5: Karma İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular (2)

A. Atopik dermatit
I- Akut başlangıçlı
II-Geç başlangıçlı
B. Gastrointestinal
Alerjik eozinofilik özafajit
İnek sütü protein kaynaklı gastroenterit ve proktokolit
C. Solunum
Heiner sendromu

1.9.1. Atopik Dermatit

Erken bebeklik döneminde görülen ve tipik dağılım gösteren kaşıntılı, kronik olarak tekrarlayan ataklarla giden egzematöz hastalıktır. Atopik yürüyüşün çoğu zaman ilk basamağını oluşturur (81). Atopik dermatit olan infantlarda %20-80 oranında besin alerjisi tanımlanmış olup en sık neden olan besinin inek sütü olduğu bildirilmiştir (82). 10 yıl arayla yapılan iki çalışmanın ilkinde atopik dermatitli çocukların %33'ünde, ikincisinde ise %38.7'sinde etkenin alerjisi olduğu bildirilmiştir (83, 84).

İSA ve atopik dermatitin birlikte görüldüğü çocuklarda atopik dermatit daha ağır ve dirençli seyretmektedir. Ayrıca bu olguların diğer besin ve solunum yolu alerjenlerinin gelişimi açısından da yüksek risk taşıdıkları bildirilmiştir (85).

1.9.2. Alerjik Eozinofilik Özofajit

Süt çocukluğu döneminde daha sık olmakla birlikte adölesan dönemde de gözlenebilir. Yutma ve beslenme güçlüğü, kilo kaybı ile giden özofagusun alerjik inflamatuvar bir hastalığıdır (86). Tedaviye yanıtız gastroözofageal reflü belirtilerine ek olarak ara ara kusma, karın ağrısı, yemek yeme isteğinde azalma ve ishal gibi belirtiler de görülebilir (86).

1.9.3. İnek Sütü Proteini İlişkili Enterokolit

İnfanlarda inek sütü alımı sonrasında ilk 1-3 saatte başlayan fişkirır tarzda kusma, hipotoni, solukluk, bazen de dehidratasyona sokabilecek nitelikte ishal ile seyreden akut başlangıçlı bir hastalıktır (87). Ciddi vakalarda dehidratasyon ve şok gözlenebilir. İnek sütü kesilmez ise kanlı ishal, steatore, anemi, hipoalbuminemi, abdominal distansiyon ve büyüme geriliğine neden olabilir (87, 88). Akut bulgu vermesine rağmen non-IgE aracılı mekanizmalar sonucunda oluşur ve non-IgE aracılı besin alerjilerinde görülen en ağır gastrointestinal klinik formdur. İnek sütünün diyetten çıkarılması ile bulgular birkaç gün-hafta içerisinde kaybolur. İnek sütünün diyetten çıkarılması ile bulguların düzelmesi, tekrar diyetle konulduğunda ise yeniden belirmesi ile tanı konur. Hayatın ilk 3 yılı içerisinde remisyona ulaşılır.

1.9.4. Alerjik Eozinofilik Gastroenterit

Kilo kaybı ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Her yaşta görülebilir ve hastaların yaklaşık olarak yarısında atopi vardır. Süt çocuklarında kusma, ishal atakları gibi basit gastrointestinal semptomlardan protein kaybı ile giden enteropati ve hipoalbuminemiye sekonder yaygın ödeme kadar değişen tablolar gösterebilir.

Tanı biyopside eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi ile konur. Klinik tablo sorumlu besin veya besinler kesildikten 3-8 hafta sonra geriler.

1.9.5. Besin Proteini İlişkili Proktokolit

Özellikle anne sütü alan, sıklıkla başka yakınması olmayan ve sağlıklı görünen çocuklarda gözlenen, kanlı ve mukuslu gaitaya neden olan bir durumdur (89, 90). Hastalarda sistemik bulgular gözlenmez (89). Tanı yaşı ortama 2 ay olarak

bildirilmiştir. Tanı için biyopsi nadiren gereklidir. İnek sütü ve soya proteini en sık sorumlu tutulan proteinlerdir. Annenin diyetinden inek sütünün çıkarılması veya anne sütü yerine hipoalerjenik formül mama kullanılması ile 72-96 saat içerisinde semptomlar ortadan kalkar. Prognozu iyidir ve hayatın ilk 2 yılı içinde kendiliğinden düzelme görülür (91).

1.9.6. Süt Proteini İlişkili Kronik Pulmoner Hastalık (Heiner Sendromu)

Ailesinde İSA öyküsü bulunan hastalarda kronik öksürük, taşipne, hışıltı, kilo alamama, demir eksikliği anemisi ile karakterize nadir bir hastalıktır (92). Nadir görülmesine rağmen açıklanamayan akciğer infiltrasyonu olan ve eliminasyon diyeti ile semptomlarında düzelme gözlenen çocuklarda Heiner sendromu düşünülmeli ve inek sütü alerjisi açısından değerlendirilmelidir (93).

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖR), krikofaringeal spazm, konstipasyon ve infantil kolik de inek sütü protein alerjisi ile ilişkilendirilmiştir. İnek sütünün infantlarda gastrik boşalmayı geciktirdiği ve buna bağlı olarak da reflü semptomlarını arttırdığı, refleks kusmalara neden olabileceği bildirilmiştir (2). Klinik ve patolojik incelemeler sonucunda GÖR tanısı konulan hastalardan oluşan bir vaka çalışmasında hastalara oral besin yükleme testi yapılarak inek sütü alerjisi lehinde sonuçlara ulaşılmıştır. Aynı çalışmada reflünün ağır formlarının non-IgE aracılı inek sütü alerjisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (94). Krikofaringeal spazmın inek sütü ile ilişkisi bir vaka raporunda gösterilmiştir (2, 95). Kronik konstipasyonu olan vakaların %70'inde nedenin inek sütü alerjisi olabileceği ve eliminasyon diyeti sonrasında düzelme gözlenebileceği bildirilmiştir (2, 96, 97). İnfantil kolik tanılı hastaların genellikle hipoalerjenik formül mama ile beslenme ve annenin diyetinden inek sütünün çıkarılmasından sonra klinik düzelme saptanması nedeniyle inek sütü protein alerjisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (98). Bununla birlikte bu reaksiyonlarla ilgili kanıtlanmış yeni çalışmalar bulunmaması nedeniyle inek sütü protein alerjisi ile kesin ilişkili oldukları söylenemez.

1.10. İnek Sütü Alerjisinde Tanı

İnek sütü alerjisi tanısı ayrıntılı anamnez ve fizik muayene bulguları ile konur, laboratuvar testleri ise tanı konulmasına yardımcıdır (99). Anamnez, deri testleri veya serum inek sütü spesifik IgE tayini, eliminasyon diyeti ve besin provokasyon testleri çoğu vakada yeterli olurken; az sayıda vakada ise biyopsiye ihtiyaç duyulur (100). Klinik bulgular IgE aracılı reaksiyonlarda kısa süre içerisinde gözlenirken, IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda günler hatta haftalar içerisinde gözlenebilir. Gereksiz eliminasyon diyeti özellikle tek besin kaynağı anne sütü veya formül mama olan infantlarda malnutrisyon, beslenme bozuklukları, psikososyal problemlerle sonuçlanabileceği için İSA tanısının doğru konulması oldukça önemlidir.

Süt tüketimi sonrasında semptomların görülmesi, sütün diyetten çıkarılması sonucunda semptomların neredeyse tamamen düzelmesi, prick deri testinde ≥ 3 mm ve/veya süt spesifik IgE'nin ≥ 0.35 kU/L olması ve pozitif oral provokasyon testi ile IgE aracılı İSA tanısı konulur (101). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Komitesi (EAACI) tarafından belirlenen İSA tanı kriterleri basamaklar halinde aşağıdaki gibi belirlenmiştir (102, 103):

1. İnek sütü protein eliminasyonu ile semptomların tamamen kaybolması
2. İnek sütü proteini ile provokasyon sonrasında aynı semptomların tekrar ortaya çıkması
3. İnek sütü protein eliminasyonu tekrarlandığında semptomların yeniden kaybolması
4. Laktoz intoleransı ile enfeksiyonların ekarte edilmesi

1.10.1. Öykü ve Fizik Muayene

İnek sütü alerjilerinde tanısız yaklaşım öykü ve fizik muayene ile başlar. İnek sütü alerjisinden şüphelenilen bir hastada tam bir öykü oldukça aydınlatıcı olabilir. Öyküde dikkat edilmesi gereken noktalar başlangıç yaşı, semptomların özellikleri, semptomların ortaya çıkma sıklığı, yemek ve semptomların başlangıcı arasındaki süre, semptomları provoke etmesi için gerekli süt miktarı, süt hazırlama yöntemleri,

reaksiyonların tekrarlanabilirliği, 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), eliminasyon diyetine verilen cevap olmalıdır (100).

Büyüme geriliği, atopik dermatit ve astımı olan hastalarda özellikle besin ve inek sütü alerjisi düşünülmelidir. Ürtikeryal plaklar, egzema, anjioödem tanımı destekler. Süt çocuğunda rinokonjonktivit, tekrarlayan seröz otit, stridor, kronik öksürük, tekrarlayan hışıltı atakları gibi solunum problemleri varsa ya da kusması ve ishali olan hastalarda tedaviye cevap vermeyen GÖR vakalarında inek sütü alerjisi akılda tutulmalıdır (2).

Öykü ile İSA olasılığı dışlanamıyorsa ilk olarak yapılması gereken hastanın diyetinden inek sütünün çıkarılması, hasta bir süre diyet yaptıktan sonra yeniden inek sütü verilmeye başlanmasıdır. İnek sütü diyetten çıkarıldığında hastanın şikayetleri geriliyor, tekrar diyetine eklendiğinde şikayetleri yeniden başlıyorsa inek sütü alerjisi düşünülmelidir. Tanıda hastanın tüm gün boyunca tükettiği yiyeceklerin, içeceklerin ve oluşan semptomların kayıtlı olduğu besin günlükleri de kullanılabilir ancak uyum sorunu nedeniyle güvenilir değildir.

Öykü ve fizik muayeneye yardımcı olarak duyarlılığı belirlemek üzere deri prick testi ve serum süt spesifik IgE ölçümü yapılır. Bu testler tek başına tanı koydurmamakla birlikte tanıyı destekleyen testlerdendir.

İnek sütü alerjisi tanısında klasik yöntem eliminasyon, provokasyon ve tekrar eliminasyondur (103).

1.10.2. Eliminasyon Diyeti

Besin reaksiyonlarının tanı ve tedavisinde kullanılan ve sorumlu besinin diyetten tamamen çıkarılmasına dayalı yöntemdir (79, 99). Doğru besinin diyetten çıkarılması, hastanın diyete uyum sağlaması ve hastada bu semptomları tetikleyecek diğer etmenlerin engellenmesi halinde diyetin başarı oranı artar. Özellikle besin

provokasyon testlerinden önce yapılması önerilir. Eliminasyon diyetinin süresi en az hastanın semptomsuz geçirdiği en uzun dönem kadar olmalıdır. Laboratuvar testlerinin negatif olduğu ve besin yükleme testlerinin hayatı tehdit edici reaksiyonlara neden olabileceği durumlarda en güvenilir yöntemdir.

Uzun süreli eliminasyon diyetlerinin malnutrisyona neden olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Eliminasyon diyeti sırasında inek sütü proteinleri yanlışlıkla sindirilmemeli, inek sütünün inhalasyonundan veya deri ile temasında kaçınılmalı, çapraz reaksiyon oluşturabilecek proteinlerden kaçınılmalı (koyun, keçi, manda, deve sütü), çocuk uzun süreli eliminasyon diyeti yapacaksa yeterli beslenmeli, hasta ve ailesine iyi bir eğitim verilmeli ve uyum için cesaretlendirilmelidir (2).

1.10.3. Deri Prick Testi

IgE aracılı besin alerjilerinin tanısında kullanılan ve hemen sonuç veren bir testtir. Test sırasında dilüe edilmiş gliserinli besin ekstraları, pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak da serum fizyolojik kullanılır (99, 104). Pozitif kontrol hastanın histamin yanıtını, negatif kontrol ise hastada dermografizm ya da basınç ürtikeri olup olmadığını gösterir. Test hastanın antihistamin almadığı bir dönemde yapılmalıdır. Hazır ekstralara damlatıldıktan sonra bir lanset ya da iğne yardımı ile cilde delikler açılır ve 15-20 dk sonra oluşan reaksiyonlar değerlendirilir (79). Ortalama endürasyon çapı, negatif kontrole göre 3 mm'den fazla ise pozitif kabul edilir. Çocuklarda endürasyon çapına göre deri prick testlerinin tanısal doğruluğu tablo 6'da gösterilmiştir (105).

Tablo 6: Çocuklarda Endürasyon Çapına Göre İnek Sütü ile Prick Testinin Tanısal Doğruluğu (105)

Besinler	2 yaş altı çocuklarda	2 yaş üstü çocuklarda
İnek sütü	≥8 mm	≥6 mm

Prick testlerinin duyarlılığı ≥%80, özgülüğü ise yaklaşık %50 iken kabarıklık çapı arttıkça testin özüllüğü artar, duyarlılığı ise azalır (104). Pozitif deri testi olan hastaların yaklaşık %50'sinde besin alerjisi saptanmışken negatif deri testi %95 oranında IgE'ye bağlı besin alerjisinin dışlanması sağlar (99, 104). Böylece uygun

ekstrelerle yapılan deri testleri besin alerjisi tanısının konulmasında oldukça fayda sağlar. Ancak deri testleri tek başına yeterli olmadığı için pozitif deri testi mutlaka hastanın öyküsü ile desteklenmelidir (79, 99).

Deri testi her yaştan çocuğa uygulanabilir ancak çocukluk çağında deri testlerinin duyarlılığı düşüktür. Bir yaş grubunda besin alerjisi olsa dahi test sonucu negatif gözlenebilmektedir. İki yaş grubunda ise reaksiyon beklenenden düşük görülebilir (99). Bu nedenle tanısı şüpheli hastalarda deri testleri her yıl ya da iki yılda bir tekrarlanmalıdır. Hastanın öyküsü besin alerjisini düşündürüyor, ancak hastanın deri testi negatif sonuçlanmışsa ve halen besin alerjisi şüphesi varsa provokasyon testi yapılmalıdır (34). Bunun yanında bazı hastalarda klinik duyarlılık kaybolmasına rağmen deri testleri pozitif olarak gözlenebilir. Bu durumda provokasyon testleri ile teyit edilmelidir (34). Hastada yaygın egzematöz lezyonlar var ise deri testi yapılmamalıdır. Ayrıca aynı anda çok fazla alerjen kullanılması deri tetsinin duyarlılığını azaltabilir.

1.10.4. Serumda Besin Spesifik IgE Ölçümü

Serum spesifik IgE düzeyi Radioallergosorbent (RAST), ELİSA ve İmmünblood gibi in vitro testler ile tespit edilebilir. Bu tetkik IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Bununla birlikte özellikle antihistamin kullanmış olan, dermografizmi veya yaygın atopik dermatiti bulunan hastalar gibi deri testinin uygulanamadığı hastalarda tercih edilir (27). Spesifik IgE düzeyinin yüksek olduğu hastalarda daha fazla ya da şiddetli klinik tablo gözleendiği saptanmıştır (27). İnek sütü alerjisi tanısında kullanılan spesifik IgE prediktif değerleri tablo 7'de gösterilmiştir (36). Spesifik IgE tek başına tanı konulması için yeterli olmamakla birlikte hastalığın izleminde serum inek sütü spesifik IgE ölçümleri oldukça yararlıdır. Bununla birlikte inek sütü alerjisi kuvvetle düşünülen ancak spesifik IgE testi negatif olarak saptanan hastalarda mutlaka IgE aracılıklı olmayan besin alerjileri açısından besin yükleme testi yapılmalıdır (2, 27).

Tablo 7: Besin Alerjisi Tanısında Kullanılan Besin Spesifik IgE Prediktif Değerleri (36)

Alerjen	Spesifik IgE (kU/L)	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	*PPV (%)	**NPV (%)
Süt					
>2 yaş	15	57	94	95	53
<2yaş	5			95	

* PPV: Pozitif prediktif değer

** NPV: Negatif prediktif değer

1.10.5. Oral Besin Yükleme Testi

İnek sütü alerjisi için kullanılan in vivo tanı testidir. Test sırasında hastada klinik bulgu gözleniyor ise pozitif, klinik bulgu gözlenmiyor ise negatif olarak yorumlanır.

Tablo 8: Oral Besin Yükleme Testi Endikasyonları (2)

- Akut reaksiyon sonrasında inek sütü alerjisi tanısının konulması
- İnek sütü proteinlerine tolerans düzeyinin değerlendirilmesi
- İnek sütü alerjisinin klinik takibi
- Prick testi pozitif, anne sütü alan ve henüz inek sütü almamış infantın toleransının değerlendirilmesi
- Akut dermatit, eozinofilik özafajit gibi kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması
- Çoklu besin alerjisi ve sübjektif yakınmaları olan hastaların değerlendirilmesi
- Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesi (sığır eti, süt, keçi sütü, vb.)
- İşlenmiş besinlere toleransın değerlendirilmesi (örneğin; kaynatılmış sütün toleransı)

Oral besin yükleme testinden 7-14 gün önce hastanın diyetinden şüpheli besinlerin çıkarılması, besin testini etkileyebilecek ilaçların (antihistaminler, vb.) kesilmesi gibi hazırlıkların yapılması gerekir (2). Hastalardan onam alınmalı ve gelişebilecek her türlü risk açık bir dille anlatılmalıdır. Test sırasında verilen plasebo ve sorumlu olduğu düşünülen besinin tat ve kokusu aynı olmalıdır. Hasta sağlıklı olmalı, ateş, kusma, ishal olmamalı, eğer varsa rinit ve/veya astımı kontrol altında olmalıdır (106, 107). Acil müdahale malzemelerinin hazır olduğu ve deneyimli bir personelin bulunduğu hastane ortamında düşük doz ile başlanarak artan dozlar ile test yapılır. Anaflaksi öyküsü olan hastaların tanısı öykü ve laboratuvar sonuçları ile konulamıyorsa oral besin yükleme testi yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır (79,

108). 20-30 dakikada bir doz arttırımı ciddi alerjik reaksiyon riskini azaltır (2). Hastada jeneralize ürtiker, eritamatoz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapşırık atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm, öksürük, wheezing, davranış değişiklikleri, hipotansiyon (kan basıncında %20'den fazla azalma), anafilaksi gibi semptomların gözlenmesi halinde test hemen sonlandırılmalı ve pozitif kabul edilmelidir (106, 108).

Testin negatif olarak kabul edildiği durumlarda inek sütüne bağlı oluşabilecek akut semptomların 2 saat, geç semptomların ise 4 saate kadar görülebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu süreler içerisinde gözlendikten sonra eve gönderilmelidir. Aileler oluşabilecek geç reaksiyonlar hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir (103). Test sırasında anafilaksi ya da ağır reaksiyon gözlenen hastalara epinefrin otoenjektör reçete edilmeli ve aileye otoenjektör kullanımı anlatılmalıdır.

Tablo 9: Besin Yükleme Testi Yapılmaması Gereken Durumlar (108, 109)

-
- Pozitif deri prick testi ve spesifik IgE ile birlikte besinin çok az miktarda alınması ile tekrarlayan reaksiyonların gözlenmesi
 - Yakın zamanda sistemik reaksiyon veya anafilaksi öyküsünün olması
 - Beta bloker, antihistamin, nöroleptik, aspirin, NSAİİ, ACEİ, 5 günden uzun süredir oral steroid kullanan veya epinefrin kullanımı kontrendike olan hastalar
 - Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında
 - Kronik hastalığı bulunanlar, hamileler; anjina pektoris, akut enfeksiyonu olan hastalar
-

Oral besin yükleme testi 3 farklı yol ile yapılır:

1. Açık Besin Yükleme Testi (Open Food Challenge): Getirilen süttten hem hasta hem de doktor haberdardır.
2. Tek Kör Besin Yükleme: Getirilen süttten sadece doktor haberdardır.
3. Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Yükleme Testi (DBPCFC): Getirilen süttten hem hasta hemde doktor haberdar değildir. Üçüncü bir kişi tarafından süt ve plasebo hazırlanır.

Tek kör ve açık besin yükleme testlerinin negatif olması besin alerjisini tam olarak dışlamazken pozitif olması da her zaman besin alerjisi anlamına gelmez. Çift kör plasebo kotrollü besin yükleme testi besin alerjisi için altın standart olarak kabul

edilir (2). Bununla birlikte inek sütü alerjisinin en sık görüldüğü yaş olan bir yaş ve altındaki bebeklerde çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testini uygulamak pratikte oldukça zordur. Bu nedenle bu yaş aralığındaki çocuklarda açık besin yükleme testi tercih edilir (110).

1.11. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir

İnek sütü alerjisi genellikle erişkin dönemde gözlenmez. Alerjik yürüyüşün genellikle ilk şeklidir ve genel toplumun %2-3'n etkiler. Yenidoğan döneminde de başlayabileceği gibi yaşamın ilk yıllarında pik yaptığı ve giderek azaldığı gözlenmiştir. Çalışmalarda en çok süt çocukluğu döneminde gözlendiği ve yaşamın ilk yılı içerisinde seyrine devam ettiği saptanmıştır (111, 112). İnek sütü alerjisi olan hastaların uzun süreli izlenmiş olduğu bir çalışmada hastalar birinci, ikinci, üçüncü, 5-10. yıl arasında, 15. yılda değerlendirilmiş, süt alerjisinin sırasıyla %56, %77, %87, %92 ve %97 oranında düzeldiği gösterilmiştir (11).

1990 yılında hastanede doğan tüm bebeklerin katıldığı, 1749 bebeğin izlendiği bir çalışmada birinci yılın sonunda bebeklere IgE lm, deri testi ve açık besin yükleme testi yapılmış ve inek sütü alerjisi tanısı bu testler ile doğrulanmıştır. Üç yıl boyunca her yıl tekrarlanan bu testler sonucunda birinci yılın sonunda %56, ikinci yılın sonununda %77, üçüncü yılın sonunda %87 oranında tamamen iyileşme gözlenmiştir (68).

Hastaların %80'inde 3 ila 4 yaş arasında inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştiği bildirilmiş olmasına rağmen retrospektif çalışmalarda tolerans gelişim sürecinin çeşitlilik gösterebileceği saptanmıştır. Örneğin 3 aydan kısa süre anne sütü alan ve inek sütü alerjisine bağlı alerjik proktokolit gözlenen hastaların tolerans gelişimi 6 ila 23 ay arasında saptanmıştır (113). Bununla birlikte erken dönemde solunum semptomları gözlenen, birden çok besine karşı alerjisi bulunan ve inhalen alerjenlere karşı erken duyarlılık saptanan hastalarda tolerans gelişimi daha uzun sürebilir (114). Genetik yatkınlığın inek sütü alerjisi seyrini etkilediği ne sürülmüş olsa da tolerans gelişimi ve genetik yatkınlık arasındaki ilişki ile ilgili çalışma bulunmamaktadır (2). İnek sütü alerjisi tanılı hastalardan oluşan bir kohort çalışmasında hastaların ortalama alerji süresi 23 ay olarak bildirilmişken bu hastaların

%23'ünde tanıdan 13 ay sonra, %75'inde ise 43 ay sonra tolerans gelişimi gözlenmiştir (114). Bir başka çalışmada IgE aracılı inek sütü alerjisi tanısı alan 5 ay-16.5 yaş arasındaki çocuklarda tanıdan sonraki 0-9 yıl arasında %50 oranında düzelme gözlenmiştir (115). IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisinde tolerans gelişimi karşılaştırıldığında IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi olan grupta daha erken dönemde tolerans gelişimi gözlenmiştir. IgE negatif olan grupta beş yaşında tüm çocuklarda düzelme gözlenirken, aynı yaşta IgE pozitif olan grupta düzelme oranı %74 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte IgE pozitif inek sütü alerjisi olan hastaların %15'inde 8.6 yaşında halen düzelme gözlenmemiştir (70).

Ailede atopi öyküsü, rinit ve egzema varlığı, erken respiratuar semptomlarla birlikte cilt ve/veya gastrointestinal semptomlar, tanı anında ağır semptom varlığı, şiddetli ve erken başlangıçlı atopik dermatit varlığı, taze süt ile yapılan deri prick testinde kabarıklık çapının ticari solüsyon ile oluşan kabarıklığa göre daha büyük olması, oral besin yükleme testinde semptomları açığa çıkartıcı dozdaki düşüklük kalıcı inek sütü alerjisi için risk faktörleridir (2, 70, 114, 115).

Hastaların serum spesifik IgE düzeylerinde inek sütü alerjisi süresine bağlı olarak değişim gösterdiği bildirilmiştir (2, 70, 101, 115). Persistan inek sütü alerjisi olan hastaların süt spesifik IgE düzeyleri, yaşamın ilk 2 yılı içerisinde tolerans geliştiren hastaların değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Süt spesifik IgE pik düzeyi ile prognoz arasında ilişki olduğu gösterilirken; IgE düzeyi <5kU/l olanların iyi prognoz, >20 kU/l olanların ise kötü prognoz gösterdiği bulunmuştur (101). Kazeine karşı spesifik IgE düzeyi hastanın yaşından bağımsız olarak persistan inek sütü alerjisi ile ilişkilidir (116). Bununla birlikte inek sütü proteinine karşı gelişen serum IgG ve IgA antikor düzeyleri ile klinik korelasyon saptanmamıştır. Serum IgE ve anti-alfa kazein IgG antikor yüksekliği ise toleransın daha ileri yaşlarda gelişeceğini işaretçisi olarak bildirilmiştir (117).

Düşük süt spesifik IgE seviyeleri, serum spesifik IgE konsantrasyonunun ilk 12 ayda azalması, azalmış konsantrasyonlarda IgE ve alfa-kazein bağlayan IgG epitopları, süt spesifik IgA konsantrasyonunda artma, sürekli yükselen süt spesifik IgG4 konsantrasyonunun varlığı, T hücre kazein epitop konsantrasyonunda azalma inek sütü alerjisinde tolerans gelişimini hızlandıran faktörlerdir (2).

1.12. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi

İnek sütü alerjisi tedavisinde ilk yapılması gereken inek sütünün diyetten çıkarılmasıdır (118). İnek sütü ve inek sütü bazlı mamalara ilave olarak inek sütü proteini içeren tüm besinlerin tüketilmemesi konusunda anne ve babalar bilgilendirilmelidir. Gıda paketleri üzerinde artifisiel tereyağı sarısı, tereyağı, her türlü süt (süt tozu, yağı alınmış süt, evopore süt, keçi sütü, koyun sütü, kazein, kazeinat peynir, krema, laktalbumin, laktalbumin fosfat, laktoglobulin, puding, laktuloz, whey), yoğurt gibi ibareler mevcut ise hastaya kesinlikle verilmemelidir (119).

İnek sütü alerjisi olan hastalara keçi ve koyun sütü gibi inek sütü proteini ile yapısal benzerlik gösteren, bu nedenle de çapraz reaksiyon riski yüksek olan hayvan sütleri de önerilmez (26).

İnek sütü alerjisi bulunan hastaların diyetleri formül mamalar ile düzenlenir. Bireysel temelli diyet düzenlemesi yapılmalı ve dengeli kalori elde etmek temel amaç olmalıdır. Diyetteki protein ve aminoasit bileşimi, kalsiyum içeriği yeterli ve dengeli olmalıdır (2). Hasta halen anne sütü ile besleniyor ise annenin diyetinden de tüm süt ve süt ürünleri çıkarılarak emzirmeye devam etmesi önerilir. Diyet yapan ve emziren annelerin protein ve kalsiyum alımı izlenmelidir (1.2 g/gün kalsiyum desteği sağlanmalıdır). Biberon ile beslenen hastaların beslenmesinde ise hipoalerjenik formül mamalar tercih edilmelidir (118). Hipoalerjenik mamalarda protein kaynağı olarak inek sütü proteini olan kazein ve whey kullanılır. Bu proteinler sıtılarak ve enzimatik hidrolizasyonla alerjenik ve antijenik özelliği en az olan küçük peptit ve serbest aminoasitlere ayrıştırılmaktadır. Eozinofilik gastroenterit ve anafilaksi riski olan hastalar dışındaki inek sütü alerjisi olan hastalarda ilk seçenek geniş hidrolize mamalardır. İlk 6 ay içerisinde nutrisyonel ihtiyacı karşılamaması ve erken dönemde duyarlanmaya neden olabileceği için soya formülleri tercih edilmemelidir. Eğer soya formülleri tercih edilmişse de pirinç tabanlı hidrolizatları, hidrolize inek sütü proteinlerinin yerini alabilir (2). Bununla birlikte soya bazlı mamalar, alüminyum içeriğinin fazla olması nedeniyle prematürelde ve böbrek yetmezliği olan çocuklarda kullanılmaz. İnek sütü alerjisi tanısı alan 170 bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada hastalar iki ayrı gruba ayrılarak 80 bebek soya bazlı formül ile, 90 bebek ise geniş hidrolize mama ile beslenmiştir. Soya bazlı formül ile beslenen 80 bebeğin 8'inde

(%10) soya alerjisi saptanırken, tam whey hidrolizatlı mama ile beslenen 90 bebeğin 2'sinde (%2.2) bu mamaya karşı alerji gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda olguların %70'inin soya bazlı formülayı tolere ettiği ve soya bazlı formülaya karşı şiddetli alerjik reaksiyon meydana gelmediği bildirilmiştir. Ayrıca soya bazlı formüla ucuz olması ve tadının daha güzel olması nedeniyle 6-12 ay arası bebeklerde birinci tercih olarak önerilmiştir (120). Bununla birlikte birçok yazar inek sütü alerjisinde inek sütünden kaçınmaya ilave olarak geniş hidrolizatlı mamalar olarak da isimlendirilen hipoalerjik formulaların kullanımını önermektedir. Parsiyel hidrolizatlı mamaların kullanımını ise önerilmemektedir (121-123).

IgE aracılı olmayan gastrointestinal inek sütü alerjisi ve ağır atopik egzemalı çocuklarda kazein ve whey proteinin aksine aminoasit bazlı formülalar önerilir. Geniş hidrolizatlı formülayı tolere edemeyen çocuklara da aminoasit bazlı formülalar kontrollü ve kısıtlı olarak verilebilir (124). Aminoasit bazlı mamalara karşı geniş hidrolize mamalarda daha az alerjik reaksiyon gözlenir ancak tadı daha kötüdür ve hidrolize mamalara göre daha pahalıdır.

Diğer memeli sütlerinin inek sütü alerjisinde alternatif kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmış, anne sütü ile diğer memeli sütleri arasındaki benzerlikler araştırılmıştır. Anne sütü protein miktarı inek, keçi, koyun, deve sütünden daha az olmakla birlikte, at ve eşek sütüyle benzer orandadır (2, 125). İnek sütü alerjisinde majör alerjen olan BLG ise anne sütü ve deve sütünde bulunmamakta iken inek, koyun, keçi, at ve eşek sütünün majör whey proteinidir. Anne sütünde kazein oranı inek, koyun, keçi sütüne göre daha düşüktür (26, 126). Eşek ve at sütünde ise benzer orandadır (127, 128).

Keçi sütü düşük alfa kazein oranı nedeniyle inek sütü alerjisinde alternatif olarak önerilmiş ancak çalışmalarda yüksek oranda çapraz reaksiyon geliştiği gösterilmiştir (27, 129).

Deve sütü BLG içermemesi nedeniyle değerlendirilmiş ve düşük oranda çapraz reaksiyon göstermesine rağmen bu durum provokasyon ile doğrulanamamıştır (130).

Eşek ve at sütünün anne sütü ile daha fazla yapısal benzerlik göstermesi nedeniyle inek sütü alerjisi olan hastalarda protein kaynağı olabileceği düşünülmüştür.

25 olgu ile yapılan bir çalışmada inek sütü alerjisi olan hastalarda at sütüne karşı %4 oranında çapraz reaksiyon geliştiği saptanmıştır (131). Bir başka çalışmada ise eşek sütünün %82.6 oranında tolere edildiği gösterilmiştir (132).

Sonuçta inek sütü alerjisi olan bebeklerin tedavisinde inek sütü ve inek sütü ürünleri diyetten tamamen çıkarıldıktan sonra ilk seçenek olarak yoğun hidrolizatl mamalar tercih edilir. Soya bazlı formülalar ise ikinci seçenektir. Bu mamalara karşı tolerans veya alerji gelişimi söz konusu olduğunda ise kazein hidrolizatl ya da aminoasit bazlı formülalar kullanılabilir. Çalışmalarda at, eşek ve deve sütünün düşük çapraz reaksiyon oranları nedeniyle alternatif tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmesine rağmen gelişmiş ülkelerde bu sütlerin kullanımı önerilmemektedir. Son yıllarda bir başka tedavi yöntemi olarak oral desensitizasyon da kullanılmaya başlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1 Aralık 2017-31 Mayıs 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinde yapıldı. Çalışmaya inek sütü alerjisi tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Çalışma ile ilgili 20.04.2018 tarih ve 2017/241 protokol nolu etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

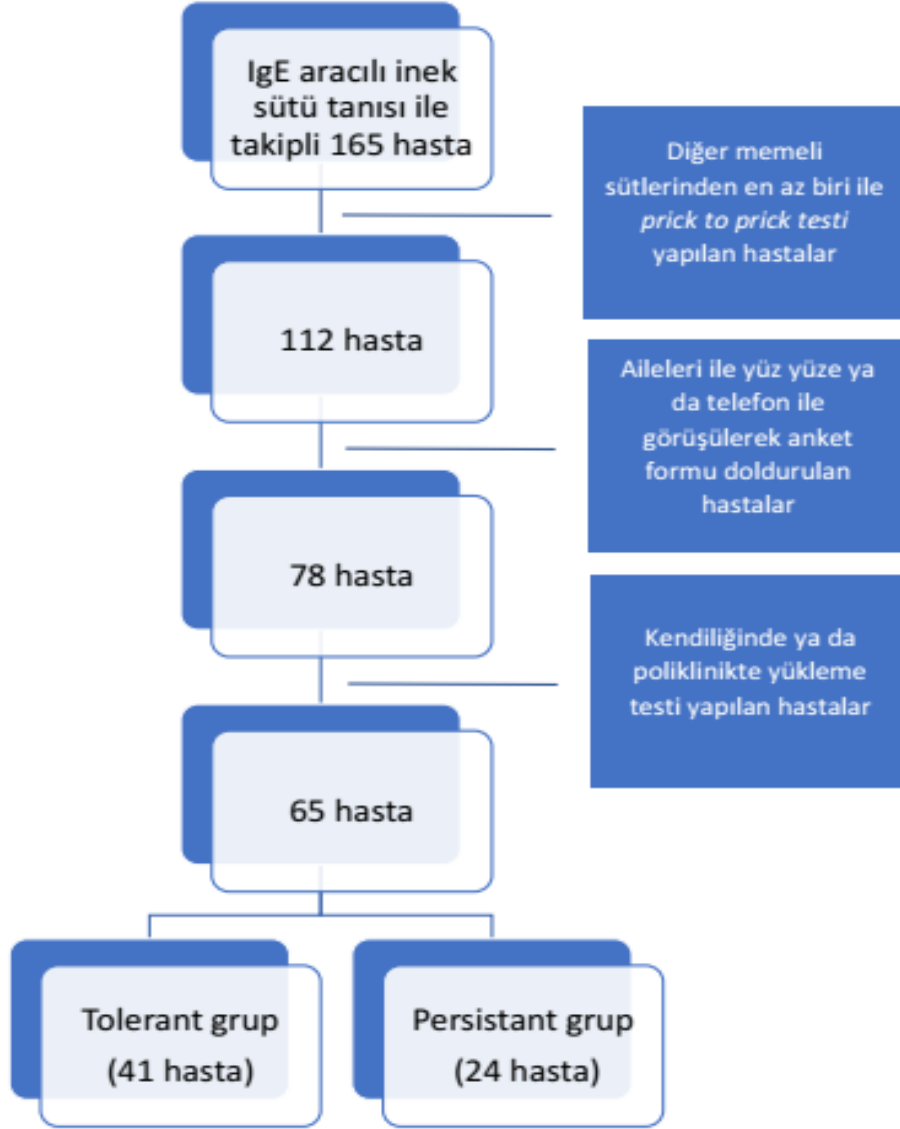
1. Çalışma tarihleri arasında IgE aracılıklı inek sütü alerjisi tanısı alan hastalar
2. Daha önce IgE aracılıklı inek sütü alerjisi tanısı alıp diğer memeli (koyun, keçi, manda ve deve) sütleri ile de deri prick testleri yapılmış ve çalışma tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastalar
3. Çalışma tarihleri arasında başvurmasa bile poliklinik kayıtlarına göre son 5 yıl içerisinde IgE aracılıklı inek sütü alerjisi tanısı alıp diğer memeli (koyun, keçi, manda ve deve) sütleri ile de deri prick testleri yapılmış olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri:

1. Non-IgE aracılıklı inek sütü alerjisi tanısı olan hastalar

Çalışma süresi içerisinde polikliniğe başvuran tüm hastaların anne ve/veya babaları ile yüz yüze görüşülüp anket (Ek-1) formu dolduruldu. Poliklinik kayıtlarından elde edilen ancak çalışma tarihleri arasında polikliniğe başvurmeyen inek sütü alerjisi tanılı hastaların anket formları ise aileler telefon ile aranarak dolduruldu. Anket formu ile olguların yaş, cinsiyet, boy ve kilo persentilleri, ilk semptom yaş ve şikayetleri, tanı yaşları, inhalen duyarlılıkları, eşlik eden atopik hastalıkları, aile öyküleri, besinle karşılaşma sonrası semptomları, diyet süreleri, hidrolize mama kullanım öyküleri sorgulandı. Ulaşılamayan ya da anket formunu doldurmayı kabul etmeyen olguların başvuru anındaki laboratuvar verileri ve alerji test sonuçları kullanıldı.

Bütün hastaların tam kan sayımı, total IgE değerleri, inek sütü spesifik IgE (f2) değerleri ve deri prick testlerinin sonuçları kaydedildi.



Şekil 3: Çalışma Şeması

2.1. Laboratuvar Yöntemleri

2.1.1. Deri Prick Testi

Steril lanset kullanılarak ön kol volar yüze pastörize inek sütü, koyun, keçi, manda ve deve sütü ile prick to prick test uygulandı. Hastaların şikayetlerine göre inhalen alerjenler (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *dermatophagoides farinea*,

hayvan epiteli karışımı, cockroach, çayır-ot-ağaç polen karışımları, mantar karışımı) ve diğer besin alerjenleri (yumurta akı, yumurta sarısı, soya, fındık, fıstık, ceviz, yer fıstığı) ile deri prick testi uygulandı. Ayrıca pozitif kontrol (10 mg/ml, histamin) ve negatif kontrol solüsyonu (serum fizyolojik) kullanıldı. Endürasyon çapı 15. dakikada testi yapan kişi tarafından değerlendirildi. Endürasyon çapı ≥ 3 mm olan reaksiyonlar pozitif olarak kabul edildi.

2.1.2. Total IgE Ölçümü

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Unicel DxI 800 cihazı kullanılarak immünoassay yöntemi ile ölçülmüş total IgE değerleri varsa kaydedildi. Total IgE için sonuçlar IU/mL olarak verildi. Biyokimya Laboratuvarı referans aralığına göre 1.31-165 IU/mL aralığındaki değerler normal olarak kabul edildi.

2.1.3. İnek Sütü Spesifik IgE Ölçümü

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında İmmünoCAP 100 cihazı kullanılarak IFA yöntemi ile ölçülmüş inek sütü spesifik IgE (f2) değeri varsa kaydedildi. İnek sütü spesifik IgE (f2) için sonuçlar kU/L birimi ile verildi ve 0.35 ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

2.1.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı, yüzde ve sayısal değişkenler için ortalama, \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenler için Bağımsız Gruplarda T-Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenler ise Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza ortalama yaşları (ay±SD) 56.2 ± 35.0 (13.0-216.0) ay (erkek 57.1±34.2 [13.0-201.0] ay, kız: 54.8±36.7 [17.0-216.0] ay, p=0.59) olan 112 hasta (70 [%62.5] erkek, 42 [%37.5] kız, p=0.008) dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

İnek sütü tüketiminden sonra hastaların 42'sinde (%37.5) ürtiker/anjioödem (30 erkek [%71.4], 12 kız [%28.6], p=0.19), 35'inde (%31.3) atopik dermatit (27 erkek [%77.1], sekiz kız [%22.9], p=0.05), 35'inde (%31.3) anafilaksi (14 erkek [%40.0], 21 kız [%60.0], p=0.87) belirti ve bulguları bildirildi (Tablo 10, Tablo 11). İnek sütü alerjisi dışında ek atopik-alerjik hastalıklar olarak hastaların 15'inde (%13.3) alerjik rinit, 14'ünde (%12.5) astım, 12'sinde (%10.7) alerjik konjunktivit, sekizinde (%7.1) hışıltı, dördünde (%3.6) ilaç alerjisi öyküsü vardı. Cinsiyetlere göre ek atopik-alerjik hastalıklar değerlendirildiğinde erkek ve kızlarda alerjik rinit, astım, alerjik konjunktivit, hışıltı ve ilaç alerjisi sırasıyla 11 (%15.7) ve dört (%9.5) (p=0.51); 11(%15.7) ve üç (%7.1) (p=0.30); yedi (%10.0) ve beş (%11.9) (p=0.76); yedi (%10.0) ve bir (%2.4) (p=0.25); ve bir (%1.4) ve üç (%7.1) (p=0.14) hastada gözlemlendi (Tablo 11).

Hastaların ortalama±SD beyaz küre sayısı 10066.6±3046.2/mm³ (5700-20500), ortalama±SD total eozinofil yüzdesi 5.0±2.7 (0.2-12.9), ortalama±SD lenfosit yüzdesi 55.9±12.9 (13.0-77.8), ortalama±SD nötrofil yüzdesi 30.5±13.5 (6.7-78.8), ortalama±SD total IgE düzeyi 201.8±330.8 IU/mL (3.8-1740.3) ve ortalama±SD serum inek sütü spesifik IgE (f2) düzeyi 14.1±58.9 kU/L (0.0-554.0) idi (Tablo10). Erkek ve kızlarda sırasıyla total eozinofil yüzdeleri %5.5±2.9 (0.2-12.9) ve %4.1±2.3 (0.2-10.6), p=0.02; total IgE düzeyleri 204.6±322.4 IU/mL (5.5-1649.3) ve 197.2±348.5 IU/mL (3.8-1740.3), p=0.11; ve f2 düzeyleri 18.3±73.8 kU/L (0.0-554.0) ve 7.4±16.5 kU/L (0.0-89.0), p=0.35 olarak tespit edildi (Tablo 11). Ürtiker/anjioödem hastalarının total eozinofil yüzdesi 5.1±2.8 (0.2-12.3), total IgE düzeyi 157.1±208.4 IU/mL (5.2-799.3) ve serum inek sütü spesifik IgE (f2) düzeyi 10.5±30.6 kU/L (0.0-160.0); atopik dermatit hastalarının total eozinofil yüzdesi 5.3±2.7 (0.2-12.0), total IgE düzeyi 222.8±347.6 IU/mL (5.5-1649.3) ve f2 düzeyi 8.9±28.8 kU/L (0.0-160.0);

anafilaktik hastalarının total eozinofil yüzdesi 6.1 ± 2.7 (1.3-12.8), total IgE düzeyi 119.9 ± 178.3 IU/mL (7.2-780.2) ve f2 düzeyi 6.1 ± 11.1 kU/L (0.0-44.8) idi (Tablo 12).

Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

Hasta sayısı, n	112
Yaş, ortalama ay \pm SD (min-maks)	56.2 \pm 35.0 (13.0-216.0)
İSA tanısı	
Ürtiker/anjioödem, n (%)	42 (%37.5)
Atopik dermatit, n (%)	35 (%31.3)
Anafilaksi, n (%)	35 (%31.3)
Ek atopik hastalık	
Alerjik rinit, n (%)	15 (%13.3)
Astım, n (%)	14 (%12.5)
Alerjik konjonktivit, n (%)	12 (%10.7)
Hışiltı, n (%)	8 (%7.1)
İlaç alerjisi, n (%)	4 (%3.6)
Laboratuvar	
Beyaz küre, ortalama \pm SD n/mm ³ (min-maks)	10066.6 \pm 3046.2 (5700-20500)
Total eozinofil, ortalama \pm SD % (min-maks)	5.0 \pm 2.7 (0.2-12.9)
Lenfosit, ortalama \pm SD % (min-maks)	55.9 \pm 12.9 (13.0-77.8)
Nötrofil, ortalama \pm SD % (min-maks)	30.5 \pm 13.5 (6.7-78.8)
Total IgE, ortalama \pm SD IU/mL (min-maks)	201.8 \pm 330.8 (3.8-1740.3)
f2, ortalama \pm SD kU/mL (min-maks)	14.1 \pm 58.9 (0.0-554.0)
Duyarlılıklar, % (+ test n/test edilen hasta n)	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	13.1 (11/84)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9.5 (10/105)
Yumurta akı	48.1 (50/104)
Yumurta sarısı	40.4 (42/104)
Yerfıstığı	25.0 (5/20)
Ceviz	21.1 (4/19)
Fındık	16.4 (12/73)
Kakao	8.3 (1/12)
Buğday	4.1 (3/73)
Soya	2.5 (2/81)

f2: Serum inek sütü spesifik IgE, İSA: İnek sütü alerjisi

Tablo 11: Cinsiyete Göre Hastaların Özellikleri

	Kız	Erkek	p
Hasta sayısı, n (%)	42 (%37.5)	70 (%62.5)	0.008
Yaş, ortalama ay±SD (min-maks)	54.8±36.7 (17.0-216.0)	57.1±34.2 (13.0-201.0)	0.59
İSA tanısı			
Ürtiker/anjioödem, n (%)	12 (%28.6)	30 (%71.4)	0.19
Atopik dermatit, n (%)	27 (%77.1)	8 (%22.9)	0.05
Anafilaksi, n (%)	14 (%40.0)	21 (%60.0)	0.87
Ek atopik hastalık			
Alerjik rinit, n (%)	4 (%9.5)	11 (%15.7)	0.51
Astım, n (%)	3 (%7.1)	11(%15.7)	0.30
Alerjik konjonktivit, n (%)	5 (%11.9)	7 (%10.0)	0.76
Hışiltı, n (%)	1 (%2.4)	7 (%10.0)	0.25
İlaç alerjisi, n (%)	3 (%7.1)	1 (%1.4)	0.14
Laboratuvar			
Total eozinofil, ortalama±SD % (min-maks)	4.1±2.3 (0.2-10.6)	5.5±2.9 (0.2-12.9)	0.02
Total IgE, ortalama±SD IU/mL (min-maks)	197.2±348.5 (3.8-1740.3)	204.6±322.4 (5.5-1649.3)	0.11
f2, ortalama±SD kU/mL (min-maks)	7.4±16.5 (0.0-89.0)	18.3±73.8 (0.0-554.0)	0.35

f2: Serum inek sütü spesifik IgE, İSA: İnek sütü alerjisi

Tablo 12: İnek Sütü Alerjisi Tanısına Göre Ortalama±SD Total Eozinofil, Total IgE ve f2 Düzeyleri

	Total eozinofil, % (min-maks)	Total IgE, U/mL (min-maks)	f2, kU/mL (min-maks)
Ürtiker/anjioödem	5.1±2.8 (0.2-12.3)	157.1±208.4 (5.2-799.3)	10.5±30.6 (0.0-160.0)
Atopik dermatit	5.3±2.7 (0.2-12.0)	222.8±347.6 (5.5-1649.3)	8.9±28.8 (0.0-160.0)
Anafilaksi	6.1±2.7 (1.3-12.8)	119.9±178.3 (7.2-780.2)	6.1±11.1 (0.0-44.8)

f2: Serum inek sütü spesifik IgE

Çalışmaya katılan hastaların bir kısmında inek sütü ve diğer memeli sütleri dışında ev tozu akarlarına ve öykülerine göre diğer besin alerjenlerine karşı duyarlılıklar da deri prick testleri ile incelendi (Tablo 10). Test edilen allerjenler ve elde edilen oranlar (%) (pozitif test sayısı/test edilen hasta sayısı) sırasıyla Df, %13.1 (11/84); Dp, %9.5 (10/105); yumurta akı, %48.1 (50/104); yumurta sarısı, %40.4

(42/104); yerfıstığı, %25.0 (5/20); ceviz, %21.1 (4/19); fındık, %16.4 (12/73); kakao, %8.3 (1/12); buğday, %4.1 (3/73) ve soya, %2.5 (2/81) olarak tespit edildi.

Anket uygulanan 78 hastanın (46 erkek [% 59.0], 32 kız [% 41.0], p= 0.11) yaşı (ortalama±SD) 52.5±33.8 (13.0-216.0) ay, ilk semptom yaşı (ortalama±SD) 5.5±18.8 (0.0-168.0) ay ve tanı yaşı (ortalama±SD) 9.7±19.0 (1.5-168.0) ay olarak saptandı. Erkek ve kız hastaların sırası ile yaşları (ortalama±SD) 49.6±27.6 (13.0-118.0) ay ve 56.7±41.3 (17.0-216.0) ay (p= 0.77); ilk semptom yaşları (ortalama±SD) 3.6±3.0 (0.0-13.0) ay ve 8.4±29.2 (0.0-168.0) ay (p= 0.65) ve tanı yaşları (ortalama±SD) 8.5±6.4 (1.5-36.0) ay ve 11.5±28.9 (2.0-168.0) ay (p= 0.06) idi (Tablo 13).

Tablo 13: Anket Uygulanan Hastaların Özellikleri

		p
Hasta sayısı, n (%)	78	
Kız	32 (% 41.0)	0.11
Erkek	46 (% 59.0)	
Yaş, ortalama ay±SD (min-maks)	52.5±33.8 (13.0-216.0)	
Kız	56.7±41.3 (17.0-216.0)	0.77
Erkek	49.6±27.6 (13.0-118.0)	
İlk semptom yaşı, ortalama ay±SD, (min-maks)	5.5±18.8 (0.0-168.0)	
Kız	8.4±29.2 (0.0-168.0)	0.65
Erkek	3.6±3.0 (0.0-13.0)	
Tanı yaşı, ortalama ay±SD, (min-maks)	9.7±19.0 (1.5-168.0)	
Kız	11.5±28.9 (2.0-168.0)	0.06
Erkek	8.5±6.4 (1.5-36.0)	

Anket uygulanan hastaların ortalama doğum ağırlığı 3417.1±460.4 (2150.0-5000.0) gramdı. Doğum şekli hastaların 55'inde (%70.5) sezaryen, 23'ünde (%29.5) normal spontan vajinal doğum idi (p= 0.00). Beş (%6.4) hastanın annesinde gebelik sırasında sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Anket uygulanan hastaların ailelerinin özellikleri Tablo 14'te verilmiştir. Annelerin yaş ortalaması (±SD) 31.7±5.4 yaş (21.0-45.0), babaların yaş ortalaması (±SD) 36.2 ± 5.5 (24.0-51.0) yıld. Annelerin 30'u (%38.5) yüksekokul/üniversite, 13'ü (%16.7) lise, 21'i (%26.9) ortaokul, 12'si (%15.4) ilkokul mezunu, biri (%1.3) sadece okuryazar ve biri ise (%1.3) okuryazar değil idi. Babaların 31'i (%39.7) yüksekokul/üniversite, 28'i (%35.9), 10'u (%12.8) ortaokul ve dokuzu (%11.5) ilkokul mezunu idi. Yetmiş altı (%97.4) hastanın ailesinin

gelir ve gideri birbirine eşit iken sadece bir (%1.3) hastanın ailesinin geliri giderinden düşük olarak belirlendi. Yirmi bir (%26.9) hastanın babası ile birlikte annesi de çalışıyor, 55 (%70.5) hastanın yalnızca babası çalışıyordu. İki (%2.6) hastanın ise ne annesi ne de babası çalışıyordu. On sekiz (%23.1) hastanın annesinde, 15 (%19.2) hastanın babasında, 18 (%23.1) hastanın ise kardeşinde atopik hastalık öyküsü mevcuttu.

Tablo 14: Anket Yapılan Hastaların Ailelerinin Özellikleri

Anne yaşı, ortalama±SD yıl	31.7±5.4
Baba yaşı, ortalama±SD yıl	36.2±5.5
Anne eğitim durumu, n (%)	
Okuryazar değil	1 (%1.3)
Okuryazar	1 (%1.3)
İlkokul mezunu	12 (15.4)
Ortaokul mezunu	21 (26.9)
Lise mezunu	13 (16.6)
Yüksekokul/üniversite	30 (38.5)
Baba eğitim durumu, n (%)	
İlkokul mezunu	9 (11.5)
Ortaokul mezunu	10 (12.8)
Lise mezunu	28 (35.9)
Yüksekokul/üniversite	31 (39.8)
Anne çalışıyor mu? n (%)	
Evet	21 (26.9)
Hayır	57 (73.1)
Baba çalışıyor mu? n (%)	
Evet	76 (97.4)
Hayır	2 (2.6)
Annenin sigara kullanma durumu, n (%)	
Hiç kullanmamış	64 (82.1)
Kullanmış bırakmış	4 (5.1)
Günde <10 adet	8 (10.3)
Günde 11-20	2 (2.5)
Babanın sigara kullanma durumu, n (%)	
Hiç kullanmamış	30 (38.5)
Kullanmış bırakmış	9 (11.5)
Günde <10 adet	22 (28.2)
Günde 11-20	14 (17.9)
Günde 20-30	2 (2.6)
Günde >30	1 (1.3)
Ailenin gelir durumu, n (%)	
Geliri giderinden az	76 (97.4)
Geliri giderine eşit	1 (1.3)
Geliri giderinde fazla	

İnek sütü ile karşılaşma sonrası semptomlar, hastaların dosya bilgilerindeki olası eksiklikler nedeniyle sadece anket doldurulan grupta incelendi (Tablo 15). İnek sütü ile karşılaştıktan sonra hastaların 52'sinde (%66.7) akut ürtiker, 24'ünde (%30.8) egzema, 24'ünde (%30.8) anafilaksi, 20'sinde (%25.6) kusma, 20'sinde (%25.6) oral alerji sendromu, 20'sinde (%25.6) anjioödem, 12'sinde (%15.4) ishal, 12'sinde (%15.4) gaitada kan-mukus, dördünde (%5.1) hışıltı, birinde (%1.3) kontakt ürtiker ortaya çıktığı bildirildi. Semptomların, hastaların 75'inde (%96.2) besinler ile karşılaştıktan sonra ilk 2 saat içinde, üçünde (%3.8) ise 24 saatten sonra gözlemlendiği belirtildi. Bu üç hastadan biri inek sütü alerjisi tanısı ile birlikte hışıltı nedeni ile izlenmekte iken, diğer ikisinin ek atopik hastalığı bulunmamakta idi.

Tablo 15: Anket Yapılan Hastalarda İnek Sütü ile Karşılaşma Sonrası Semptomların Özellikleri

Semptomlar	n (%)
Akut Ürtiker	52 (66.7)
Egzema	24 (30.8)
Anafilaksi	24 (30.8)
Kusma	20 (25.6)
Oral Alerji Sendromu	20 (25.6)
Anjioödem	20 (25.6)
İshal	12 (15.4)
Gaitada Kan-Mukus	12 (15.4)
Hışıltı	4 (5.1)
Kontakt Ürtiker	1 (1.3)
Semptomların başlama süresi	
0-30 dakika	74 (96.2)
>24 saat	3 (3.8)

Anket yapılan hastalardan 46'sının (%59.0) tanı aldıktan sonra da inek sütü ve ürünlerini tüketmeye devam ettiği, 32'sinin (%41.0) inek sütü ve ürünlerinin tüketmedikleri bildirildi. İnek sütü ve ürünlerini tüketmeyen hastaların 14'ü (%43.8) tam hidrolize formül mama kullanırken 18 hasta (%56.2) tam hidrolize formül mama da kullanmadıklarını bildirdi. Kendiliğinden veya poliklinikte yükleme testi olarak inek sütü denenilen 65 hastadan 24'ünde (%36.9, 15 erkek [% 62.5], dokuz kız [% 37.5], p= 0.95) semptom gözlenirken (persistant grup) 41 (%63.1, 24 erkek [% 58.5], 17 kız [% 41.5], p=0.95) hastada semptomlar tekrarlamadı (tolerant grup).

Tolerant ve persistant gruplardaki hastaların özellikleri Tablo 16’da verilmiştir. Tolerant ve persistant hastaların yaş ortalamaları (\pm SD ay) sırasıyla 57.7 ± 27.4 ve 50.7 ± 29.7 , ($p=0.21$); ilk semptom yaşları (ortalama \pm SD ay) 4.1 ± 3.4 (0.0-13.0) ve 2.2 ± 2.5 (0.0-7.0), ($p= 0.02$); tanı yaşları (ortalama \pm SD ay) ise 7.6 ± 6.4 (1.5-36.0) ve 7.7 ± 4.9 (2.5-24.0), ($p= 0.49$) idi.

Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda atopik dermatit sırasıyla %24.4 ve %33.3, ($p=0.62$); ürtiker/anjioödem %31.7 ve %8.3, ($p=0.06$); anafilaksi %24.4 ve %41.7, ($p=0.23$); bronşial astım %4.9 ve %12.5, ($p=0.35$); hışıltı %7.3 ve %8.3, ($p=1.00$); alerjik rinit %17.1 ve %8.3, ($p=0.46$); alerjik konjonktivit %14.6 ve %12.5 ($p=1.00$); ilaç alerjisi öyküsü %7.3 ve %4.2, ($p=1.00$) oranlarında tespit edildi (Tablo 16).

Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda total IgE düzeyi (ortalama \pm SD) sırasıyla 212.9 ± 313.8 IU/mL (5.5-1338.7) ve 171.1 ± 202.0 IU/mL (7.4-682.4), $p=0.84$; inek sütü spesifik IgE düzeyi ise 21.6 ± 94.0 kU/L (0.0-554.0) ve 18.1 ± 40.1 kU/L (0.0-160.0), $p=0.03$ olarak saptandı. Total IgE düzeyi median değerleri tolerant grupta 74.1 IU/mL, persistant grupta 89.2 IU/mL; inek sütü spesifik IgE düzeyi ise tolerant grupta 0.7 kU/L, persistant grupta 2.1 kU/L idi. Yaşa göre total IgE düzeyleri tolerant hastaların 11’inde (%28.2), persistant hastaların beşinde (%23.8) yüksek bulundu ($p=0.95$). İnek sütü spesifik IgE düzeyleri ise tolerant hastaların 22’sinde (%61.1), persistant hastalarının 20’sinde (%95.2) yüksek (>0.35 kU/L) ($p= 0.01$) saptandı (Tablo 16).

Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda inek sütü dışında bir başka besine daha duyarlılık (çoklu besin duyarlılığı) oranı sırasıyla %58.5 ve %58.3 ($p=1.00$) idi (Tablo 16).

Tolerant ve persistant gruplardaki hastaların ailelerinde atopik hastalık öyküsü sırasıyla %39.0 ve %54.2 idi ($p=0.35$) (Tablo 16).

Tablo 16: Tolerant ve Persistant Hastaların Özellikleri

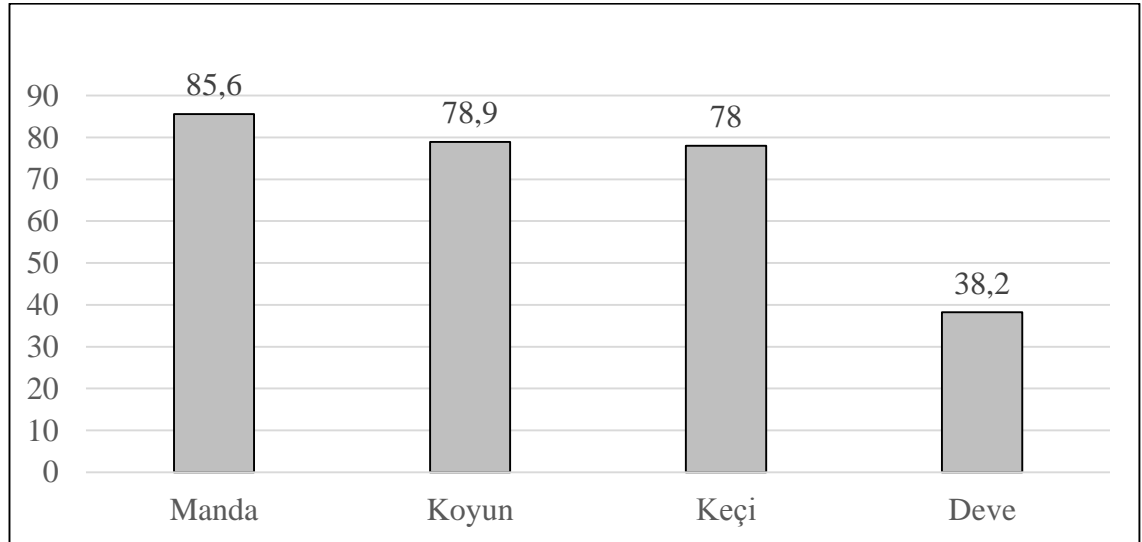
	Tolerant	Persistant	P
Hasta sayısı, n (%)	41 (%63.1)	24 (%36.9)	
Yaş, ortalama+SD ay	57.7±27.4	50.7±29.7	0.21
Cinsiyet			
Kız, n (%)	17 (% 41.5)	9 (% 37.5)	0.95
Erkek, n (%)	24 (% 58.5)	15 (% 62.5)	0.95
İlk semptom yaşı, ortalama ay±SD, (min-maks)	4.1±3.4 (0.0-13.0)	2.2±2.5 (0.0-7.0)	0.02
Tanı yaşı, ortalama ay±SD, (min-maks)	7.6±6.4 (1.5-36.0)	7.7±4.9 (2.5-24.0)	0.49
İSA tanısı			
Ürtiker/anjioödem, (%)	31.7	8.3	0.06
Atopik dermatit, (%)	24.4	33.3	0.62
Anafilaksi, (%)	24.4	41.7	0.23
Ek atopik hastalık			
Alerjik rinit, (%)	17.1	8.3	0.46
Astım, (%)	4.9	12.5	0.35
Alerjik konjonktivit, (%)	14.6	12.5	1.00
Hışıltı, (%)	7.3	8.3	1.00
İlaç alerjisi, (%)	7.3	4.2	1.00
Laboratuvar			
Total IgE median değer (min-maks)	74.1 (5.5-1338.7)	89.2 (7.4-682.4)	0.84
f2 median değer (min-maks)	0.7 (0.0-554.0)	2.1 (0.0-160.0)	0.03
Yüksek f2 düzeyi olan hastalar, n (%)	22 (61.1)	20 (95.2)	0.01
Çoklu besin duyarlılığı, (%)	58.5	58.3	1.00
Ailede atopik hastalık, n (%)	39.0	54.2	0.35

f2: Serum inek sütü spesifik IgE, İSA: İnek sütü alerjisi

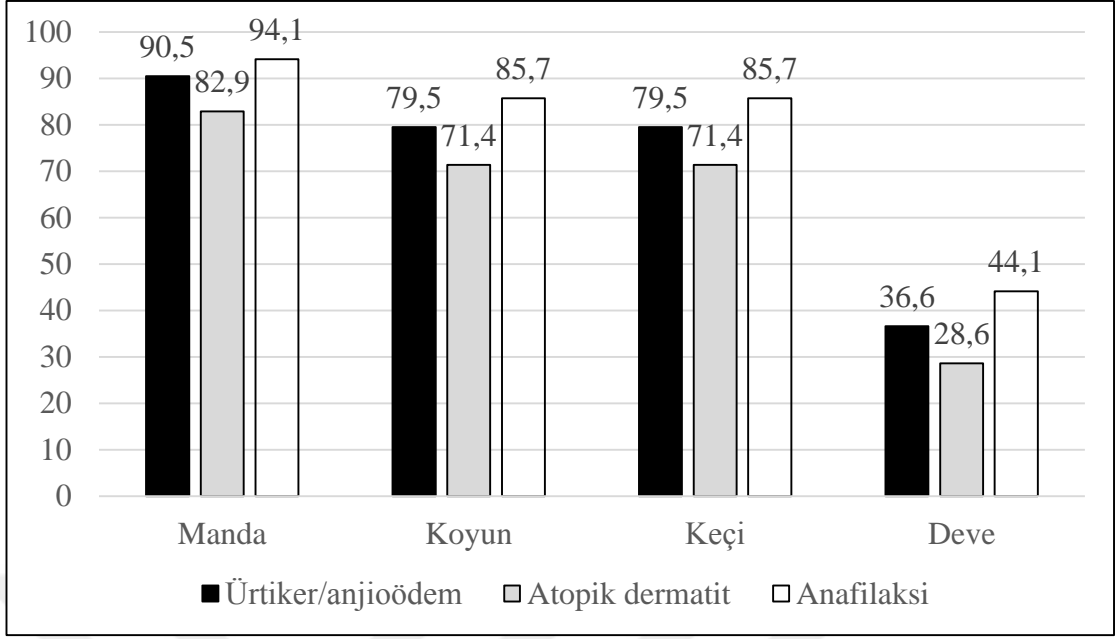
İnek sütü alerjisi tanısı alan hastalar *prick-to-prick* deri testi yöntemi kullanılarak manda, koyun, keçi ve deve sütü duyarlılığı açısından değerlendirildi. Yüz on bir hastanın 95'i (%85.6) manda sütü, 109 hastanın 86'sı (%78.9) koyun sütü, 109 hastanın 85'i (%78.0) keçi sütü ile ve 110 hastanın 42'si (%38.2) deve sütüne karşı duyarlı bulundu (Şekil 3). Diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları cinsiyetler yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunmadı. Manda sütüne duyarlı olanların 61'i (%64.2) erkek, 34'ü (%35.8) kız (p=0.74), koyun sütüne duyarlı olanların 55'i (%64.0) erkek, 31'i (%36.0) kız (p=0.68), keçi sütüne duyarlı olanların 54'ü (%63.5) erkek, 31'i (%36.5) kız (p=0.82) ve deve sütüne duyarlı olanların 28'i (%66.7) erkek, 14'ü (%33.3) kızdı (p=0.63) (Tablo 17). Manda, koyun, keçi ve deve sütü duyarlılıkları ürtiker/anjioödem yakınması olan hastalarda sırasıyla %90.5, %79.5, %79.5 ve %36.6; atopik dermatitli hastalarda sırasıyla %82.9, %71.4, %71.4 ve %28.6; anafilaktik hastalarda ise sırasıyla %94.1, %85.7, %85.7 ve %44.1 idi (Şekil 4).

Tablo 17: Cinsiyete Göre Diğer Memeli Sütlerine Duyarlılık

	Kız	Erkek	p
Manda, n (%)	34 (35.8)	61 (64.2)	0.74
Koyun, n (%)	31 (36.0)	55 (64.0)	0.68
Keçi, n (%)	31 (36.5)	54 (63.5)	0.82
Deve, n (%)	14 (33.3)	28 (66.7)	0.63



Şekil 4: İnek sütü alerjisi olan hastalarda diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları (%)



Şekil 5: İnek sütü alerjisi belirtilerine göre diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları (%)

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada inek sütü alerjisi (İSA) ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile diğer memeli sütlerine karşı duyarlılıkları araştırıldı.

Erkek cinsiyetin çocukluk çağında İSA için risk faktörü olduğu ve İSA'nın sıklıkla erkek çocuklarda görüldüğü bildirilmektedir (8, 133). Çalışma grubumuzda da erkek cinsiyet belirgin olarak yüksekti (%62.5). Bu sonuç hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur. Adana ve Bursa'da yapılan çalışmalarda İSA tespit edilen hastaların sırasıyla %61 ve 65'i erkekti (134, 135). Ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda erkek hastaların oranı %53-65 arasında bildirilmiştir (101, 136).

İnek sütü alerjisinin ortalama başlangıç yaşının genellikle ek besinlere başlama yaşı ile paralellik gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur (134, 136). Bizim çalışma grubumuzda da ilk semptom yaşı ortalaması 5.5 ay olarak tespit edilmiştir.

Ailede atopik hastalık varlığı, çocuklarda atopik hastalıkların ortaya çıkması için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Bu durum hem genelde besin alerjileri hem de özede İSA için de benzerdir. Altıntaş ve ark.nın çalışmasında (16) bir yaşında besin alerjisi gelişen çocuklarda anne, baba ve kardeşlerde atopik hastalık sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak yüksek bulunmuş ve kardeşlerde alerjik hastalık varlığı besin alerjisi gelişimi için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Santos ve ark.nın (136) İSA olan 139 hastalık serisinde ailede atopik hastalık öyküsü %35 olarak bildirilmiştir. Bu oran, Dias ve ark.nın (137) persistan İSA olan 2 yaşından büyük 79 hastalık grubunda %53 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların %42.3'ünün ailesinde atopik hastalık öyküsü vardı. Anne ve kardeşlerde atopi hastalarımızın %23.1'inde, babada atopi ise %19.2'sinde bildirilmişti. Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde ailede atopik hastalık oranlarının İSA olan hastalarda yüksek olduğu görülmektedir ancak oranlar arasında farklılıklar vardır. Oranlardaki farkların nedeni hasta gruplarındaki farklar (toplumun gelişmişlik durumu, beslenme alışkanlıkları, ırk, gibi) olabilir.

Birçok çalışmada İSA olan çocuklarda inek sütünden başka besinler duyarlılık da yüksek oranlarda saptanmıştır. Skripak ve ark.nın 807 hastalık çalışmasında İSA

olan çocuklarda bir başka besine duyarlılık %91 oranında gözlenmiş ve en sık duyarlılık oranları sırasıyla yumurta (%79), yerfıstığı (%73), kuruyemişler (%51), soya (%41) ve buğdaya (%36) karşı saptanmıştır (101). Saarinen ve ark. 60 IgE aracılı İSA olan çocuğun %63.3'ünde yumurta alerjisi bildirmiştir (70). Poyraz Efe'nin Bursa'da yaptığı çalışmada da yumurta (%28) en sık duyarlılık tespit edilen ek besin olarak bulunmuştur (134). Çalışmamızda hastaların %55.5'inde en az başka bir besine de duyarlılık saptandı. Bizim hastalarımızda da en sık duyarlılık saptanan diğer besinler sırasıyla yumurta (48.1), yerfıstığı (%25), ceviz (%21.1) ve fındık (%16.4) idi.

Çalışma grubumuzdaki bütün hastalar dijital kayıtlardan değerlendirildiğinde hastalarda en sık kaydedilen tanı ürtiker/anjioödemdi (%37.5). Bunu takiben anafilaksi ve atopik dermatit tanısı eşit sıklıkta kaydedilmişti (%31.3). Atopik dermatitten sonra hasta grubumuzda en sık bildirilen atopik hastalıklar sırasıyla alerjik rinit (%13.3), astım (%12.5) ve alerjik konjonktiviti (%10.7). İnek sütü alerjisi olan hastalara eşlik eden atopik hastalıklar birçok çalışmada yüksek oranlarda bildirilmiştir. Skripak ve ark.nın çalışmasında oranlar bizim çalışmamızda bildirilen oranların 2,5-4 katı kadardır (101). Söz konusu çalışmada atopik dermatit %71, astım %49 alerjik rinit ise %40 oranında gözlenmiştir. Santos ve ark. (136), IgE aracılı 66 çocukta astım, rinokonjonktivit ve atopik dermatit oranlarını %55, %36 ve %30 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ürtiker %82 ve anjioödem %53 oranında bildirilirken ilginç olarak anafilaksinin %6 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Ancak anafilaksi konusunda bir tanımlama hatası olduğu görülmektedir çünkü hasta grubunda birden fazla organ/sistem tutulumu (anafilaksi?) olan hastaların oranı %51 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde, Bursa'da Poyraz Efe'nin çalışmasında İSA olan 81 hastada inek sütü alımını takiben ürtiker %78, anjioödem %36 ve anafilaksi %20 oranında bildirilirken atopik dermatit, rinit ve astım sıklığı %38, %14 ve %10 oranında gözlenmiştir (134). Oranlar arasındaki farklar hasta sayılarından kaynaklanabileceği gibi metodolojik farklar, çevresel koşullar ve genetik özellikler de oranlar arasındaki değişkenliklerin nedenleri olabilir.

Çalışmamızda, inek sütü ile karşılaştıktan sonra ortaya çıkan belirti ve bulgular özellikle dijital kayıt sistemine geçtikten sonra hasta kayıtlarında ortaya çıkan

yetersizlikler ve olası eksikler nedeniyle sadece anket yapılan 78 hastada değerlendirildi. En sık deri belirtileri (%89.7) bildirilirken bunu gastrointestinal (%39.7) ve solunum sistemi (%37.2) belirtileri takip etti. Anafilaksi ise bu gruptaki hastaların %30.8'inde bildirildi. Diğer IgE aracılı besin alerjilerinde olduğu gibi İSA olan hastalarda da sistem tutulumlarında sıklık sıralamasında deri, gastrointestinal ve solunum sistemi genellikle ilk üç sırayı almaktadır. Sistemik tutulum (anafilaksi) ise daha az sıklıkta bildirilmektedir. Santos ve ark. (136) IgE aracılı İSA olan 66 hastada deri, gastrointestinal ve solunum sistemi belirtilerini %91, %53 ve %29 anafilaksiyi ise %6 oranında bildirmişlerdir. Skripak ve ark. (101) ise 807 hastalık serilerinde organ/sistem belirtilerini yine aynı sıralama ile ancak daha farklı oranlarda (deri %85, gastrointestinal %46, solunum %20) bildirirken birden fazla organ/sistem tutulumunu (anafilaksi?) %46.9 gibi yüksek oranda bulmuşlardır. Dias ve ark. (137) İSA olan 79 Portekizli çocukta deri, gastrointestinal ve solunum sistemi belirtilerini ve anafilaksiyi sırasıyla %87.3, %55.7, %25.3 ve %5.1 oranında tespit etmişlerdir. Benzer sıklık sıralaması Hidvegi ve ark. (117) tarafından İSA olan 50 Macar çocukta da bildirilmiştir. Doğruel (138) ve Nazoğlu'nun (135) Adana'da Poyraz Efe'nin (134) Bursa'da yaptıkları çalışmalarda da oranlar değişmekle birlikte organ/sistem tutulum sıklıkları deri, gastrointestinal ve solunum sistemi olarak sıralanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %63.1'i beş yaşından önce tolerans geliştirmişti Santos ve ark.nın (136) IgE aracılı İSA olan 66 Portekizli hastasında 5 yaşına kadar tolerans geliştirme oranı %22 olarak hesaplanmıştır ancak bu çalışmalarında yazarlar, değerlendirilmek üzere kendilerine gönderilen İSA'lı hastaların iki yaşından büyük hastalar olduğunu, dolayısıyla iki yaşına kadar tolerans gelişen hastaların bu gruba dahil olmadığını ve oranın bu nedenle daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. İsrail'den Levy ve ark.nın (115) çalışmasında 105 İSA olan hastanın %31.4'ü beş yaşa kadar tolerans geliştirebilmiştir. Finlandiya'da Saarinen ve ark. (70) ise 80 IgE aracılı İSA olan hastada beş yaşında tolerans gelişim oranını %74 olarak bildirmiştir. Host ve Halken (68) 1749 Danimarkalı yeni doğanın dahil edildiği genel toplumu temsil eden bir doğum kohortunda İSA olan hastaların %87'inin üç yaşa kadar tolerans geliştirdiğini göstermişlerdir. Bishop ve ark (139) ise 100 hastalık serilerinde 2, 4 ve 6. yaşlarda tolerans oranlarını %28, %56 ve %78 olarak bulmuşlardır. Çalışma gruplarını oluşturan hasta sayıları ve çalışmaya dahil edildikleri

yaş, özel (sadece İSA olan hastalar) veya genel (toplum kohortu) toplumdaki hasta seçimi, toplumların gelişmişlik düzeyleri ve genetik özellikleri gibi birçok faktör bu oranlardaki farklılıklara neden olabilir.

Tolerans geliştiren hastalarımızda cinsiyet yönünde anlamlı fark yoktu. Literatürdeki başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (136, 140).

Tolerant ve persistant hastalarımız ilk semptom yaşları yönünden değerlendirildiğinde, persistant hastalarımızda belirtilerin anlamlı olarak daha erken yaşta başladığı gözlenmiştir (4.1 ± 3.4 ve 2.2 ± 2.5 , $p= 0.02$). Persistant İSA olan hastalarda ilk semptom yaşı Elizur ve ark.nın (140) çalışmasında da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük bulunmuştur. Ancak başka çalışmalarda bu durum desteklenmemiştir (136).

Atopik aile öyküsü, bazı çalışmalarda (136, 137, 141) İSA'nın persistansı yönünden risk faktörü olarak tespit edilirken bunu desteklemeyen çalışmalar da (134, 142) mevcuttur. Çalışmamızda ise tolerans geliştiren hastalarda ailede atopik hastalık öyküsü, persitant hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulundu (%63.1 ve %54.2, $p=0.35$). Çalışmamızın retrospektif olması, yeterli takip sürelerinin olmaması ve hasta sayımızın görece düşük olması bu farklılığın nedenleri olabilir.

Çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Santos ve ark. (136) iki yaş üstü persistan İSA hastalarında çoklu besin alerjisi oranını %30.5 olarak saptanmış ve başka bir besine daha alerji varlığının persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Skripak ve ark. (101) ise 4 yaşında İSA'ne karşı tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastalarda çoklu besin alerjisinin %18 ve %29, 12 yaşında ise %64 ve %67 olarak bulmuşlar ve çoklu besin alerjisinin persistan İSA için belirgin risk oluşturmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda ise tolerans geliştiren hastaların %58.5'inde, İSA devam eden hastaların ise %58.3'ünde çoklu besin alerjisi saptanmıştır ($p= 1.00$).

Çalışmalarda ek atopik hastalıklar ile tolerans gelişimi arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Skripak ve ark. (101) çalışmalarında astım ve rinit varlığı düşük tolerans gelişimi ile ilişkilendirilirken, atopik dermatit ile tolerans gelişimi arasında

ilişki gösterememiştir. Santos ve ark. (136) ise astımın persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastalarda persistan İSA grubunda astım ve atopik dermatit daha sık iken toleran grupta alerjik rinit daha yüksek oranda tespit edildi. Ancak üç hastalık için de iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Literatürdeki çalışmalarla (70, 136) uyumlu olarak bizim çalışmamızda da anaflaksi, anjiödem ve solunum sistemi bulguları persistan İSA grubunda toleran gruba göre daha yüksek oranlarda gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda total IgE düzeyi ile persistan İSA arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Hidvegi ve ark. (117) yüksek total IgE düzeylerinin persistan İSA ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Atopik dermatit ve İSA olan hastalardan oluşan bir çalışma grubunda da total IgE düzeyi persistan İSA olanlarda daha yüksek saptanmıştır (141). Çalışmamızda ise total IgE düzeyi toleran ve persistan gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

Ortalama inek sütü spesifik IgE (f2) düzeyleri toleran ve persistan gruplarda, toleran grubun lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durumun toleran gruptaki hastaların inek sütü spesifik IgE değerleri arasında uç değerlerin bulunmasından (toleran grup için maksimum değer 554.0 kU/L iken persistan grubun maksimum değeri 160.0 idi) kaynaklanabileceği düşünüldü. Grupların median değerlerine bakıldığında sırası ile toleran ve persistan grup için 0.7 ve 2.1 kU/L idi. Ek olarak f2 düzeyi yüksek (>0.35 kU/L) olan hastaların oranı persistan grupta anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca, persistan gruptaki, iki yaş üzerindeki bütün hastalarda f2 düzeyi yüksek bulundu. İnek sütü spesifik IgE düzeyinin yüksekliği ile persistan İSA arasında doğrusal bir ilişki olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (101, 136). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak f2 düzeyleri persistan İSA hastalarında toleran gruba göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır ve yüksek f2 düzeyinin persistan İSA için bir belirteç olduğu söylenebilir.

Koyun, keçi, manda ve deve gibi diğer memeli hayvanlar inek ile aynı filogenetik özelliklere sahip olmaları nedeniyle benzer süt proteinlerine sahiptirler. Bu nedenle inek sütü alerjisi olan hastalar diğer memeli sütleri ile çapraz reaksiyon

geliştirebilirler. İSA'lı olguların çoğu koyun ve keçi sütünü de tolere edememektedir (126, 143). İSA tanılı 27 hastanın keçi ve koyun sütüne duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların tümünün koyun ve keçi sütüne de duyarlı olduğu gözlenmiştir (26). Bununla birlikte deve sütü içeriğinde BLG bulunmaması nedeniyle protein içeriği yönünden anne sütüne daha çok benzemektedir. Katz ve ark. (144) çalışmalarında inek sütü alerjisi olan hastaların sadece % 25'inde deve sütü ile çapraz reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada İSA olan olgularda deri *prick* test (SPT) ile koyun sütüne %87, keçi sütüne %82.6, deve sütüne %13 oranında; atopi patch test (APT) ile koyun sütüne %90, keçi sütüne %86.7, deve sütüne %33.3 oranında duyarlılık saptanmıştır (145). Aynı çalışmada koyun ve keçi sütü ile yüksek oranlarda çapraz reaksiyon görülmesi nedeniyle bu sütlerin İSA olan hastalarda alternatif besin kaynağı olarak kullanılmayacağı belirtilmiştir. Ancak, deve sütü ile düşük oranlarda çapraz duyarlılık olması nedeniyle İSA olan hastalara alternatif besin kaynağı olarak önerilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde inek sütü alerjisi olan hastalarda diğer memeli sütleri ile çapraz reaksiyon oranları değerlendirilmiş; koyun sütü ile %78.9, keçi sütü ile %78.0, manda sütü ile %85.6, deve sütü ile ise %38.2 oranında duyarlılık gözlenmiştir. Bu sonuçlar inek sütü alerjisi olan hastalarda manda sütü ile alerjik reaksiyon görülme oranlarının daha fazla olduğu gösterirken; deve sütü ile alerjik reaksiyon görülme olasılığı daha düşük idi. Bu da literatür ile uyumlu olarak inek sütü alerjisi olan hastalarda alternatif protein kaynağı olarak deve sütü kullanılabileceği düşüncemizi destekler nitelikte idi.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 1 Aralık 2017-31 Mayıs 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinde inek sütü alerjisi tanısı ile izlenen 112 hasta (70 [%62.5] erkek, 42 [%37.5] kız, p=0.008) dahil edildi.
2. Hastaların ortalama yaşları (ay±SD) 56.2 ± 35.0 (13.0-216.0) ay (erkek 57.1±34.2 [13.0-201.0] ay, kız: 54.8±36.7 [17.0-216.0] ay, p=0.59) idi.
3. İnek sütü tüketiminden sonra hastaların 42'sinde (%37.5) ürtiker/anjioödem (30 erkek [%71.4], 12 kız [%28.6], p=0.19), 35'inde (%31.3) atopik dermatit (27 erkek [%77.1], sekiz kız [%22.9], p=0.05), 35'inde (%31.3) anafilaksi (14 erkek [%40.0], 21 kız [%60.0], p=0.87) belirti ve bulguları bildirildi.
4. İnek sütü alerjisi dışında ek atopik-alerjik hastalıklar olarak hastaların 15'inde (%13.3) alerjik rinit, 14'ünde (%12.5) astım, 12'sinde (%10.7) alerjik konjunktivit, sekizinde (%7.1) hışıltı, dördünde (%3.6) ilaç alerjisi öyküsü vardı.
5. Cinsiyetlere göre ek atopik-alerjik hastalıklar değerlendirildiğinde erkek ve kızlarda alerjik rinit, astım, alerjik konjunktivit, hışıltı ve ilaç alerjisi sırasıyla 11 (%15.7) ve dört (%9.5) (p=0.51); 11(%15.7) ve üç (%7.1) (p=0.30); yedi (%10.0) ve bir (%2.4) (p=0.25); yedi (%10.0) ve beş (%11.9) (p=0.76); ve bir (%1.4) ve üç (%7.1) (p=0.14) hastada gözlemlendi.
6. Hastaların ortalama±SD beyaz küre sayısı 10066.6±3046.2/mm³ (5700-20500), total eozinofil yüzdesi 5.0±2.7 (0.2-12.9), lenfosit yüzdesi 55.9±12.9 (13.0-77.8), nötrofil yüzdesi 30.5±13.5 (6.7-78.8), total IgE düzeyi 201.8±330.8 IU/mL (3.8-1740.3) ve serum inek sütü spesifik IgE (f2) düzeyi 14.1±58.9 kU/L (0.0-554.0) idi.
7. Erkek ve kızlarda sırasıyla total eozinofil yüzdeleri %5.5±2.9 (0.2-12.9) ve %4.1±2.3 (0.2-10.6), p=0.02; total IgE düzeyleri 204.6±322.4 IU/mL (5.5-1649.3) ve 197.2±348.5 IU/mL (3.8-1740.3), p=0.11; ve f2 düzeyleri 18.3±73.8 kU/L (0.0-554.0) ve 7.4±16.5 kU/L (0.0-89.0), p=0.35 olarak tespit edildi.

8. Ürtiker/anjioödem hastalarının total eozinofil yüzdesi 5.1 ± 2.8 (0.2-12.3), total IgE düzeyi 157.1 ± 208.4 IU/mL (5.2-799.3) ve serum inek sütü spesifik IgE (f2) düzeyi 10.5 ± 30.6 kU/L (0.0-160.0) idi.
9. Atopik dermatit hastalarının total eozinofil yüzdesi 5.3 ± 2.7 (0.2-12.0), total IgE düzeyi 222.8 ± 347.6 IU/mL (5.5-1649.3) ve f2 düzeyi 8.9 ± 28.8 kU/L (0.0-160.0) idi.
10. Anafilaktik hastalarının total eozinofil yüzdesi 6.1 ± 2.7 (1.3-12.8), total IgE düzeyi 119.9 ± 178.3 IU/mL (7.2-780.2) ve f2 düzeyi 6.1 ± 11.1 kU/L (0.0-44.8) idi.
11. Diğer alerjenlere duyarlılık oranları (%) (pozitif test sayısı/test edilen hasta sayısı) sırasıyla Df, %13.1 (11/84); Dp, %9.5 (10/105); yumurta akı, %48.1 (50/104); yumurta sarısı, %40.4 (42/104); yerfıstığı, %25.0 (5/20); ceviz, %21.1 (4/19); fındık, %16.4 (12/73); kakao, %8.3 (1/12); buğday, %4.1 (3/73) ve soya, %2.5 (2/81) olarak tespit edildi.
12. Anket uygulanan 78 hastanın (46 erkek [% 59.0], 32 kız [% 41.0], $p= 0.11$) yaşı (ortalama \pm SD) 52.5 ± 33.8 (13.0-216.0) ay, ilk semptom yaşı (ortalama \pm SD) 5.5 ± 18.8 (0.0-168.0) ay ve tanı yaşı (ortalama \pm SD) 9.7 ± 19.0 (1.5-168.0) ay olarak saptandı.
13. Anket uygulanan grupta erkek ve kız hastaların sırası ile yaşları (ortalama \pm SD) 49.6 ± 27.6 (13.0-118.0) ay ve 56.7 ± 41.3 (17.0-216.0) ay ($p= 0.77$); ilk semptom yaşları (ortalama \pm SD) 3.6 ± 3.0 (0.0-13.0) ay ve 8.4 ± 29.2 (0.0-168.0) ay ($p= 0.65$) ve tanı yaşları (ortalama \pm SD) 8.5 ± 6.4 (1.5-36.0) ay ve 11.5 ± 28.9 (2.0-168.0) ay ($p= 0.06$) idi.
14. Anket uygulanan hastaların ortalama doğum ağırlığı 3417.1 ± 460.4 (2150.0-5000.0) gramdı. Doğum şekli hastaların 55'inde (%70.5) sezaryen, 23'ünde (%29.5) normal spontan vajinal doğum idi ($p= 0.00$).
15. Anket grubunda annelerin yaş ortalaması 31.7 ± 5.4 yaş (21.0-45.0), babaların yaş ortalaması 36.2 ± 5.5 (24.0-51.0) yaştı. Annelerin 30'u (%38.5) yüksekokul/üniversite, 13'ü (%16.7) lise, 21'i (%26.9) ortaokul, 12'si (%15.4)

ilkokul mezunu, biri (%1.3) sadece okuryazar ve biri ise (%1.3) okuryazar değil idi. Babaların 31'i (%39.7) yüksekokul/üniversite, 28'i (%35.9), 10'u (%12.8) ortaokul ve dokuzu (%11.5) ilkokul mezunu idi. Yetmiş altı (%97.4) hastanın ailesinin gelir ve gideri birbirine eşit iken sadece bir (%1.3) hastanın ailesinin geliri giderinden düşük olarak belirlendi. Yirmi bir (%26.9) hastanın babası ile birlikte annesi de çalışıyor, 55 (%70.5) hastanın yalnızca babası çalışıyordu. İki (%2.6) hastanın ise ne annesi ne de babası çalışıyordu.

16. Anket grubunda 18 (%23.1) hastanın annesinde, 15 (%19.2) hastanın babasında, 18 (%23.1) hastanın ise kardeşinde atopik hastalık öyküsü mevcuttu.
17. Anket grubunda inek sütü ile karşılaştıktan sonra hastaların 52'sinde (%66.7) akut ürtiker, 24'ünde (%30.8) egzema, 24'ünde (%30.8) anafilaksi, 20'sinde (%25.6) kusma, 20'sinde (%25.6) oral alerjisi sendromu, 20'sinde (%25.6) anjioödem, 12'sinde (%15.4) ishal, 12'sinde (%15.4) gaitada kan-mukus, dördünde (%5.1) hışıltı, birinde (%1.3) kontakt ürtiker ortaya çıktığı bildirildi. Semptomların, hastaların 74'ünde (%94.9) besinler ile karşılaştıktan sonra ilk 2 saat içinde, üçünde (%3.8) ise 24 saatten sonra gözleendiği belirtildi. Bu üç hastadan biri inek sütü alerjisi tanısı ile birlikte hışıltı nedeni ile izlenmekte iken, diğer ikisinin ek atopik hastalığı bulunmamakta idi.
18. Anket yapılan hastalardan 46'sının (%59.0) tanı aldıktan sonra da inek sütü ve ürünlerini tüketmeye devam ettiği, 32'sinin (%41.0) inek sütü ve ürünlerinin tüketmedikleri bildirildi. İnek sütü ve ürünlerini tüketmeyen hastaların 14'ü (%43.8) tam hidrolize formül mama kullanırken 18 hasta (%56.2) tam hidrolize formül mama da kullanmadıklarını bildirdi.
19. Kendiliğinden veya poliklinikte yükleme testi olarak inek sütü denenene 65 hastadan 24'ünde (%36.9, 15 erkek [% 62.5], dokuz kız [% 37.5], p= 0.95) semptom gözlenirken (persistant grup) 41 (%63.1, 24 erkek [% 58.5], 17 kız [% 41.5], p=0.95) hastada semptomlar tekrarlamadı (tolerant grup).
20. Tolerant ve persistant gruplardaki hastaların yaş ortalamaları (\pm SD ay) sırasıyla 57.7 ± 27.4 ve 50.7 ± 29.7 , (p=0.21); ilk semptom yaşları (ortalama \pm SD ay)

- 4.1±3.4 (0.0-13.0) ve 2.2±2.5 (0.0-7.0), (p= 0.02); tanı yaşları (ortalama±SD ay) ise 7.6±6.4 (1.5-36.0) ve 7.7±4.9 (2.5-24.0), (p= 0.49) idi.
21. Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda atopik dermatit oranı sırasıyla %24.4 ve %33.3, (p=0.62); ürtiker/anjioödem oranı %31.7 ve %8.3, (p=0.06) ve anafilaksi oranı %24.4 ve %41.7, (p=0.23) idi.
 22. Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda sırasıyla bronşial astım %4.9 ve %12.5, (p=0.35); hışıltı %7.3 ve %8.3, (p=1.00); alerjik rinit %17.1 ve %8.3, (p=0.46); alerjik konjonktivit %14.6 ve %12.5 (p=1.00); ilaç alerjisi öyküsü %7.3 ve %4.2, (p=1.00) oranlarında tespit edildi.
 23. Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda total IgE düzeyi (ortalama±SD) sırasıyla 212.9±313.8 IU/mL (5.5-1338.7) ve 171.1±202.0 IU/mL (7.4-682.4), p=0.84; inek sütü spesifik IgE düzeyi ise 21.6±94.0 kU/L (0.0-554.0) ve 18.1±40.1 kU/L (0.0-160.0), p=0.03 olarak saptandı.
 24. Yaşa göre total IgE düzeyleri tolerant hastaların 11'inde (%28.2), persistant hastaların beşinde (%23.8) yüksek bulundu (p=0.95).
 25. İnek sütü spesifik IgE düzeyleri ise tolerant hastaların 22'sinde (%61.1), persistant hastalarının 20'sinde (%95.2) yüksek (>0.35 kU/L) (p= 0.01) saptandı.
 26. Tolerant ve persistant gruplardaki hastalarda inek sütü dışında bir başka besine daha duyarlılık (çoklu besin duyarlılığı) oranı sırasıyla %58.5 ve %58.3 (p=1.00) idi.
 27. Tolerant ve persistant gruplardaki hastaların ailelerinde atopik hastalık öyküsü sırasıyla %39.0 ve %54.2 idi (p= 0.35).
 28. İnek sütü alerjisi tanısı alan hastalar *prick-to-prick* deri testi yöntemi kullanılarak saptanan manda, koyun, keçi ve deve sütü duyarlılığı oranları sırasıyla %85.6, %78.9, %78.0 ve %38.2 olarak bulundu.
 29. Diğer memeli sütlerine duyarlılık oranları cinsiyetler yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunmadı. Manda sütüne duyarlı olanların 61'i (%64.2) erkek, 34'ü (%35.8) kız (p=0.74), koyun sütüne duyarlı olanların

55'i (%64.0) erkek, 31'i (%36.0) kız (p=0.68), keçi sütüne duyarlı olanların 54'ü (%63.5) erkek, 31'i (%36.5) kız (p=0.82) ve deve sütüne duyarlı olanların 28'i (%66.7) erkek, 14'ü (%33.3) kızdı (p=0.63).

30. Manda, koyun, keçi ve deve sütü duyarlılıkları ürtiker/anjioödem yakınması olan hastalarda sırasıyla %90.5, %79.5, %79.5 ve %36.6; atopik dermatitli hastalarda sırasıyla %82.9, %71.4, %71.4 ve %28.6; anafilaktik hastalarda ise sırasıyla %94.1, %85.7, %85.7 ve %44.1 idi.



6. KAYNAKLAR

1. Benhamou AH, et al. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Medical Weekly*. 2009;139(21-22):300-7.
2. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119-28 e12.
3. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-20.
4. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int*. 2009;51(4):544-7.
5. Canitez Y. Bursa ili 6-14 yaş grubu çocuklarda besin alerjisi ve semptomlarının sıklığı (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi. 2011.
6. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683-8.
7. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7.
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2):291-307. e5.
9. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46.
10. Matricardi P, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the multi-centre allergy study cohort. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(3):493-500.
11. Host A. HS, Jacobsen HP., Christensen AE., Plasner K. . Clinical course of cow's milk protein allergy intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13 (Suppl. 15)(23-28).
12. Kvenshagen B. HR, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Pædiatrica*. 2008;97(196-200).
13. Venter C. PB, Grundy J., et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1118-24).

14. Schrande J, Van Den Bogart J, Forget P, Schrande-Stumpel C, Kuijten R, Kester A. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: A prospective epidemiological study. *European Journal of Pediatrics*. 1993;152(8):640-4.
15. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää A-L, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(2):457-61.
16. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoglu N, Yüksel B, Atici A, Serbest M. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Pædiatrica*. 1995;84(11):1320-1.
17. Soyer Ö, Adalıoğlu G. Besin Alerjileri. Tuncer MA, Öneş Ü. Güncel Çocuk Sağlığı. Ankara: Pulat Basımevi. 2007
18. Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosis of food allergy: Epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):58-64.
19. Wal J-M. Cow's milk allergens. *Allergy*. 1998;53(1013-1022).
20. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):265-9.
21. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; Cow's milk allergy in children with beef allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(6):38-43.
22. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children. *Pediatrics*. 1991;87(2):208-14.
23. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(6):3-10.
24. Restani P, Velona T., Plebani A., Ugazio G., Poesi C., Muraro A., Galli C.L. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clinical and Experimental Allergy*. 1995;25:651-8.
25. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *International Archives of Allergy and Immunology*. 1999;120(4):259-69.
26. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):1191-4.

27. Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(6):11-5.
28. Restani P, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, Poiesi C, Velona T, Ugazio AG, Galli CL. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clinical and Experimental Allergy*. 1999;29(997-1004).
29. Norgaard A, Bernard H, Wal J-M, Peltre G, Skov I, Poulsen L, et al. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996;97(1):237.
30. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1997(99):293-300.
31. Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. *Allergy*. 2004;59:21-4.
32. Roth-Walter F, Berin M, Arnaboldi P, Escalante C, Dahan S, Rauch J, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through peyer's patches. *Allergy*. 2008;63(7):882-90.
33. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(2):342-7. e2.
34. Ditto AM, Gramer LC. Food allergy. In: Gramer LC, Greenberger PA, eds. *Patterson's Allergic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
35. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(1):3-12.
36. Sampson H, Burks AW. *Adverse Reactions to Foods. Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition*. 2009.
37. Van Wijk F, Knippels L. Initiating Mechanisms of Food Allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007;61(1):8-20.
38. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: Evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996;97(4):985-90.
39. Duez C, Gosset P, Tonnel A-B. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *European Journal of Dermatology*. 2006;16(1):12-6.
40. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Advances in Pediatrics*. 2002;49:299-316.

41. Strobel S. MA. Immune responses to dietary antigens: Oral tolerance. *Immunology Today* 1998;19:173-81.
42. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo 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;159(4):1739-45.
43. Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of The British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2001;31(7):978-87.
44. Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):363-76, ix-x.
45. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2003;90(6):71-6.
46. Untersmayr E, Schöll I, Swoboda I, Beil WJ, Förster-Waldl E, Walter F, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: A fish allergy model in BALB/c mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;112(3):616-23.
47. Kellermann S-A, McEvoy LM. The peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *The Journal of Immunology.* 2001;167(2):682-90.
48. Panel NI-SE, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, 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(6 Suppl):S1-58.
49. Özkan T, Erdemir G. Besin Alerjileri Güncel Pediatri. 2006;3:75-9.
50. Kırsaçlıoğlu C, Özden A. Besin Alerjileri. Güncel Gastroenteroloji. 2006;10(2):148-59.
51. Roitt I, Brostoff J., Male D. *Immunology* 6 th ed. New York (NY): Harcourt PubHshers Limited; 2001.
52. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Mechanisms of type I food Allergy. *Pharmacology & Therapeutics.* 2006;112(3):787-98.
53. Herz U. Immunological basis and management of food allergy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2008;47:S54-S7.
54. Adkinson NF., Yungirgen JW., Buse WW., Bochner BS., Holgate ST., Simons FER. *Adverse Reactions to Food Middleton's Allergy Principles and Practice* Mosby 2008;1139- 1166

55. Sicherer SH. Food allergy. *The Lancet*. 2002;360(9334):701-10.
56. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(6):372-6.
57. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity. *Trends in Food Science & Technology*. 1999;10(6-7):229-33.
58. Sampson H. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:981-9.
59. Leung DY, Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(3):S805-S12.
60. Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47:S49-S52.
61. Österlund P, Smedberg T, Schröder J, Järvinen KM. Expression of intercellular adhesion molecules on circulating lymphocytes in relation to different manifestations of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(10):1368-73.
62. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):391-7.
63. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(1):133-8.
64. Boros C, Kay D, Gold M. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2000;36(1):36-40.
65. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatric Clinics*. 2011;58(2):315-26.
66. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(3):467-83.
67. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
68. Host A. HS. 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;45(8):587-96.

69. Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(1):81-5.
70. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(4):869-75.
71. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(3):558-60.
72. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2001;86(4):414-20.
73. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(2):597-603.
74. Bock S. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1992;3(4):188-94.
75. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;149(1):59-64.
76. Sicherer S. Diagnosis and management of childhood food allergy. *Curr Probl Pediatr*. 2001;31:39-57.
77. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clinical and Molecular Allergy*. 2009;7(1):4.
78. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2001;86(5):583-6.
79. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19; quiz 20.
80. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2009;45(9):481-6.
81. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(6):S118-S27.
82. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2004;4(5):379-85.

83. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *The Journal of Pediatrics*. 1988;113(3):447-51.
84. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(1):132-6.
85. Oranje AP, Wolkerstorfer A. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89(6):52-5.
86. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(6):891-4.
87. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000;30(1):S61-S6.
88. Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132(6):1004-9.
89. Snyder JD, Rosenblum N, Wershil B, Goldman H, Winter HS. Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1987;6(4):543-7.
90. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000;30(1):S58-S60.
91. Hill S, Milla P. Colitis caused by food allergy in infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(1):132-3.
92. Heiner D, Sears J. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *American Journal of Diseases of Children*. 1960;100(4):500-02.
93. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(6):545-52.
94. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002;110(5):972-84.
95. Feigenberg-Inbar M, Simanovsky N, Weiss F, Eisenstein E. Crico-pharyngeal spasm associated with cow milk protein allergy in infancy. *Allergy*. 2007;62(1):87-8.
96. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clinical Pediatrics*. 2001;40(7):399-402.

97. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(16):1100-4.
98. Savino F, Cresi F, Silvestro L, Oggero R. Use of An Amino-acid Formula in The Treatment of Colicky Breastfed Infants. 2001.
99. Sampson H. Adverse reactions to foods En: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. editors: Middleton's Allergy Principles and Practice. Philadelphia: Mosby; 2003.
100. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-5.
101. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(5):1172-7.
102. Bruinjeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. Position Paper. *Allergy*. 1995;50:623-35.
103. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(6):S365-S83.
104. Sicherer S. In vivo Diagnosis: Skin testing and challenge procedures. Part 1: Adverse reactions to food antigens. In: Metcalfe DD., Sampson HA., Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse reactions to foods and food additives*. 3rd ed. Blackwell Science. 2003:104-17.
105. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green M, Bravin K, Nasser S. Clark AT. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2014;44:642-72.
106. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy*. 2007;62(7):729-32.
107. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59(7):690-7.
108. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy*. 2010;65(1):2-6.
109. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy*. 2010;65(4):482-90.

110. Saarinen K, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2001;31(3):423-9.
111. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2007;143(4):290-5.
112. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1994;5(S6):5-36.
113. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. Colite hémorragique chez les nourrissons en allaitement maternel exclusif. *Archives de Pédiatrie*. 2003;10(9):772-5.
114. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;101(2):166-73.
115. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon Y. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(7):589-93.
116. Chatchatee P, Järvinen K-M, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on α s1-casein: Differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(2):379-83.
117. 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. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(4):255-61.
118. Kneepkens CF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *European Journal of Pediatrics*. 2009;168(8):891-6.
119. Koerner CB, Hays TL. Nutrition basics in food allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 1999;19(3):583-603.
120. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: A prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *The Journal of Pediatrics*. 2002;140(2):219-24.

121. Ellis MH, Short JA, Heiner DC. Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *The Journal of Pediatrics (USA)*. 1991.
122. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *The Journal of Pediatrics*. 1991;118(1):71-4.
123. Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1991;118(4 Pt 1):520-5.
124. Hill D, Murch S, Rafferty K, Wallis P, Green C. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(6):808-22.
125. Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9(3):251-8.
126. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rance F, Scheinmann P, et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy*. 2006;61(11):1358-65.
127. Guo H, Pang K, Zhang X, Zhao L, Chen S, Dong M, et al. Composition, physiochemical properties, nitrogen fraction distribution, and amino acid profile of donkey milk. *Journal of Dairy Science*. 2007;90(4):1635-43.
128. Alessandri C, Mari A. Efficacy of donkey's milk in treating cow's milk allergic children: Major concerns. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(7):625-6.
129. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, Scragg R, Thompson J, Andrews J, et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41(11):564-8.
130. Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, Yagil R. Camel milk for food allergies in children. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(12):796.
131. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;105(5):1031-4.
132. Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L, et al. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: An in vivo and in vitro study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(3):258-64.

133. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *The Journal of Pediatrics*. 2004;144(2):218-22.
134. Dr Poyraz Efe H. ve ark yan dal uzmanlık tezi. İnek sütü alerjisi olan olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi çalışması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bursa 2015.
135. Dr Nazoğlu S. ve ark uzmanlık tezi. İnek sütü alerjisinin doğal seyri çalışması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Adana 2012.
136. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(8):1127-34.
137. Dias A, Santos A, Pinheiro J. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergologia et İmmunopathologia*. 2010;38(1):8-12.
138. Doğruer D. Alerjik hastalıkların sıklığı ve gelişiminde etkili risk faktörleri, doğum kohort çalışması. CUTF Pediatrik Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Adana. 2012.
139. Bishop J, Hill D, Hosking C. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *The Journal of Pediatrics*. 1990;116(6):862-7.
140. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161(3):482-7. e1.
141. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu J-S, Kim J, et al. Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of Korean Medical Science*. 2011;26(9):1152-8.
142. Goldberg M, Eisenberg E, Elizur A, Rajuan N, Rachmiel M, Cohen A, et al. Role of parental atopy in cow's milk allergy: A population-based study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;110(4):279-83.
143. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I, et al. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(7):594-8.
144. Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, Leshno M, Heyman E. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a "kosher" epitope? *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2008;10(1):85-8.
145. Dr Sancaklı Ö. ve ark yandal uzmanlık tezi. Atopik çocukta inek sütü alerjisi değerlendirmesi çalışması. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Aydın 2013.

7. EKLER

EK 1: İnek Sütü Alerjisi Çalışması

HASTA ÖZELLİKLERİ

Adı/Soyadı:.....

Tel:.....

TC No:.....

Cinsiyet: a) Kız b) Erkek

Doğum Tarihi:...../...../.....

Vücut ağırlığı:.....kg

Boy:.....cm

Persantil %	3↓	3-10	10-25	25-50	50-75	75-90	90↑
Ağırlık							
Boy							

Besin Alerjisi Tanı Yaşı.....

Besin Alerji Semptomlarının Başlama Yaşı.....

DİĞER ATOPİK HASTALIKLAR	Yok	Var
Astım		
Hışırtılı Çocuk		
Alerjik Rinit		
Alerjik Konjunktivit		
Alerjik Dermatit		
İlaç alerjisi		
Ürtiker/Anjioödem		

İnhalanAlerjen Duyarlılığı	Yok	Var	Deri Test (mm)
D pteronyss			
D farinae			
MoldMix			
Alternaria			
Ot			
Ot/Tahıl			
Yabani Ot			
Ağaç			
Olea			
Kedi			
Köpek			

HEMOGRAM Lökosit sayısı...../mm³

Eosinofil(%)..... Nötrofil(%).....Lenfosit(%)..... Total IgE Düzeyi:.....

Diğer sistemik/kronik hastalıklar

a) Yok b) Var (Hangi Hastalıklar.....)

İmmun yetmezlik durumu:

a) Yok b) Var

Sürekli kullanılan ilaçlar

a) Yok b) Var (ilaç isimleri.....)

Aktif spor yapıyor mu?

a) Hayır b) Evet

Yaşadığı yer:

a) İl b) İlçe/kasaba c) Köy

Doğum ağırlığı.....

Doğum şekli:

a) Normal doğum b) Sezaryen

Çocuk zamanında mı doğdu?

a-) Evet, term b-) Hayır, preterm (.....prematürite haftası)

Hamilelik sırasında;

Anne sigara kullandı mı?

- a) Hayır b) Evet (...../gün ya da 9./ay)

Anne çalışıyor muydu?

- a) Hayır b) Evet (ne iş yapıyordu.....)

Anne hamilelik sırasında stres altında mıydı?

- a) Hayır b) Evet

Annenin hamilelik sırasında kilo artışı nasıldı?

- a) Normaldi b) Hızlı kilo artışı oldu c) Az kilo artışı oldu

Çocuğun hamilelik sırasında kilo artışı nasıldı?

- a) Normaldi b) Hızlı kilo artışı oldu c) Az kilo artışı oldu

Aile Özellikleri

Anne yaşı.....Baba yaşı.....

Ailenin gelir durumu:

- a) Geliri giderinden fazla b) Geliri giderine eşit c) Geliri giderinden az

Annenin eğitim düzeyi:

- a) Okuryazar değil b) Okuryazar c) İlkokul mezunu
d) Ortaokul mezunu e) Lise mezunu f) Yüksekokul / üniversite mezunu

Babanın eğitim düzeyi:

- a) Okuryazar değil b) Okuryazar c) İlkokul mezunu
d) Ortaokul mezunu e) Lise mezunu f) Yüksekokul / üniversite
mezunu

Annenin çalışma durumu:

- a) Çalışmıyor b) Çalışıyor c) Emekli

Babanın çalışma durumu:

- a) Çalışmıyor b) Çalışıyor c) Emekli

Annenin sigara kullanma durumu:

- a) Hiç kullanmamış b) Kullanmış, bırakmış (Ne zaman bırakmış ay/yıl)
c) Günde 10 ve daha az d) Günde 11-20 arası
e) Günde 21-30 arası f) Günde 31 ve daha fazla sigara içiyormuş

Babanın sigara kullanma durumu:

- a) Hiç kullanmamış b) Kullanmış, bırakmış (Ne zaman bırakmış ay/yıl)
c) Günde 10 ve daha az d) Günde 11-20 arası
e) Günde 21-30 arası f) Günde 31 ve daha fazla sigara içiyormuş

Başka kardeşi var mı?

- a) Yok b) Var

Kardeşler ve Atopi öyküsü

1..... 2..... 3..... 4..... 5..... Diğer

Kardeşlerde besin alerji?

1..... 2..... 3..... 4..... 5..... Diğer

Annede Atopik hastalık a) Yok.....

b) Var....

ANNEDE ATOPIK HASTALIK	Yok	Var
Astım		
Alerjik Rinit		
Alerjik Konjunktivit		
Alerjik Dermatit		
İlaç alerjisi		
Ürtiker/Anjioödem		
Besin Allerjisi		

Babada atopikhastalık a) Yok....

b) Var.....

BABADA ATOPIK HASTALIK	Yok	Var
Astım		
Alerjik Rinit		
Alerjik Konjunktivit		
Alerjik Dermatit		
İlaç alerjisi		
Ürtiker/Anjioödem		
Besin Allerjisi		

IGE ARACILIBESİN ALLERJİSİ

Besinle Karşılaşma Sonrası Semptom:

	Besinle karşılaşma sonrası semptomların ortaya çıkma zamanı					
	Yok	Var	0-30 dk	30 dk-2 sa	2-24 saat	24 saatten sonra (...../gün)
Anafilaksi						
Astım						
Akut Ürtiker						
Anjioödem						
Oral Allerji Sendromu						
Alerjik Rinit						
Ekzema						
Kusma						
Diyare						
Ekzersizle Anafilaksi						
Kontakt Ürtiker						
Gaitada mukus						
Gaitada Kan						
Diğer (.....)						

ALLERJEN DUYARLILIĞI

Tek Besin.....

Çoklu Besin.....

Çoklu Besin Sayısı.....

Besin Alerjen Duyarlılığı

Alerji testi Tarihi...../...../.....

	Deri Testi (mm) ve FİRMA adı		SpIgE (kU/L) ve YÖNTEM adı	
Süt				
Yumurta Akı				
Yumurta Sarısı				
Buğday				
Soya				
Balık				
Deniz Ürünleri				
Yer Fıstığı				
Ceviz				
Fındık				
Susam				

DİĞER Besin Alerjen Duyarlılıkları

Alerji testi Tarihi...../...../.....

	Deri Testi (mm) ve FİRMASI	SpIgE (kU/L) ve YÖNTEMİ	TEST YAPILAMADI Şüpheli Reaksiyon Var
Mercimek			
Nohut			
Antep Fıstığı			
Kaju			
Fasulye			
Mısır			
Pirinç			
Kakao			
Dana eti			
Tavuk eti			

PRICK TO PRICK TEST SONUÇLARI

.....
.....
.....

Besin Provakasyon Testi

Açık a) Yok b) Var

Çift kör a) Yok b) Var

PATCH TEST SONUÇLARI

.....
.....
.....

NON IGE ARACILI BESİN ALLERJİSİ

(Reaksiyon 1saatden sonra çıkıyor, sIgE ve Deri testi negatif)

			Besinle karşılaşma sonrası semptomların ortaya çıkma zamanı			
	Yok	Var	1-4 saat	5-10 saat	10-24 saat	Kronik
Besin proteini ile ilişkili enterokolit						
Besin proteini ile ilişkili proktokolit						
Besin proteini ile ilişkili enteropatiler						
Çölyak hastalığı						
Deri (Kontakt dermatit, Dermatitisherpetiformis)						
Solunum Pulmonerhemosiderosis (Heiners s)						

	Yok	Var
Süt		
Soya		
Yumurta		
Buğday		
Pirinç		
Yulaf		
Baklagiller		
Tavuk ve kümes hyv		
Dana eti		
Balık		
Katı gıda (herhangi)		
Diğer (.....)		

MİKST TİP BESİN ALLERJİSİ

Deri (Atopik dermatit) a) Yok b) Var

Gastrointestinal (Eozinofiliközefajit, Eozinofilikgastroenterit) a) Yok b) Var

Solunum (Astm) a) Yok b) Var