

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

0-6 AYLIK İNFANTLARDA İNEK SÜTÜ PROTEİN
ALERJİSİ SIKLIĞI

Uzmanlık Tezi

Dr. Hakan ÇELİK

Trabzon 2021

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

0-6 AYLIK İNFANTLARDA İNEK SÜTÜ PROTEİN
ALERJİSİ SIKLIĞI

Uzmanlık Tezi

Dr. Hakan ÇELİK

Tez Danışmanı Prof. Dr. Murat ÇAKIR

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

Gerek uzmanlık eğitimim süresinde gerekse tezimin yürütülmesi sırasında engin bilgi, birikim ve tecrübesi ile yoluma ışık tutan değerli hocam sayın Prof. Dr. Murat ÇAKIR'a

Uzmanlık eğitimime başladığım andan itibaren hekimlik sanatına dair en ince bilgileri aktaran, bilgi birikim ve tecrübesi ile bana yol gösteren başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Erol ERDURAN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık süresinde sürekli desteğini gördüğüm çalışma arkadaşlarıma,

Neredeyse 20 yıldır hayatımda olan, iyi ve kötü günde desteğini benden esirgemeyen, asistanlık eğitimim süresince yanımda olan değerli eşim Didem ÇELİK'e

Gözümün nurları, evlatlarım Yusuf Arsal ve Yavuz Arslan'a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Hakan ÇELİK

ÖZET

CELİK H. 0-6 aylık infantlarda inek sütü protein alerjisi sıklığı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Trabzon 2021

Amaç: İnek sütü protein alerjisi (İSPA), inek sütü proteinlerine karşı immünolojik mekanizmalar ile tekrarlayabilen bir şekilde oluşan bağışıklık yanıtıdır. Sıklığı konağın özelliklerine ve tanı için kullanılan yöntemle ilgili olarak %0.5-3 ile %1.9-4.9 arasında değişmektedir. İSPA öngörüsünde kullanılmak üzere inek sütü ilişkili semptom skoru (COMiSS) geliştirilmiştir. Bu çalışmada COMiSS skorunun Türk çocuklarında kullanılabilirliğini, en uygun kesme değeri belirlemek ve 0-6 aylık infantlarda İSPA sıklığını bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: COMiSS skorlama sisteminin Türkçe versiyonu daha öncesinde kesin İSPA tanısı almış olgulara ve kontrol grubuna uygulanarak en uygun kesme değeri belirlendi. 01 Ağustos 2019-31 Mart 2020 tarihleri arasında hastanemizde doğmuş sağlıklı yeni doğanlar, 6 aylık olana kadar aylık İSPA ile ilgili şikâyetler açısından sorgulandı. Şikâyeti olan bebeklerin ayrıntılı anemnezleri alınarak fizik muayenesi yapıldı. Olgulara COMiSS skoru uygulandı. COMiSS skoru kesme değerin üstünde olan ve kanlı gaytası olan olguların hemogram, total İgE, süt ve yumurta spesifik İgE ve deri prick testi tetkikleri yapıldı. Eliminasyon ve yükleme diyeti ile İSPA tanısı kesinleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya daha önce İSPA tanısı almış 38 olgu ve kontrol grubu olarak 38 sağlıklı olgu alındı. İSPA grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. İSPA ve kontrol grubunun COMiSS skoru ortalama değerleri sırasıyla 13.52 ± 2.64 (13.5) ve 6.71 ± 2.80 (7.0) ($p < 0.001$) idi. COMiSS skoru için kesme 10 alındığında duyarlılığı %89.47 (%95 CI %75.2-97.1) ve özgüllüğü %84.21 (%95 CI %67.7-94.0) olarak tespit edildi. Çalışmada toplam 12 (%2.9) olguya İSPA tanısı konuldu. Başvuru anındaki ve eliminasyon diyeti sonrasında COMiSS skoru ortalama $\pm$ SS sırasıyla 13.33 ± 1.23 ve 6.50 ± 1.50 ($p < 0.001$) idi. Ailede alerjik hastalık öyküsünün olmasının (%58.3 ve %15.5, $p = 0.001$) İSPA riskini arttırdığı saptandı.

Sonuç: 0-6 aylık infantlarda İSPA sıklığı %2.9 olarak bulundu. COMİSS skoru İSPA öngörüsünde oldukça faydalı bir araçtır. İSPA düşündüren semptomları olan, ailesinde alerjik hastalık öyküsü olan ve COMİSS skoru 10 üstünde olan olgularda İSPA akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: İSPA, COMİSS



SUMMARY

CELİK H. Incidence of cow's milk protein allergy in infants aged 0-6 months. Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Pediatrics Specialization Thesis.

Aim: Cow's milk protein allergy (CMPA) is an immune response that occurs repetitively against cow's milk proteins by immunological mechanisms. Its Incidence varies between 0.5-3% and 1.9-4.9% depending on the characteristics of the host and the method used for diagnosis respectively. Cow's milk-related symptom score (COMiSS) was developed to predict CMPA. In this study, we aim to find the incidence of CMPA in infants aged 0-6 months, to determine the most suitable cut-off value and the usability of COMiSS in Turkish children.

Materials and Methods: The most appropriate cut-off value was determined by applying the Turkish version of the COMiS Scoring system to patients with a definite diagnosis of CMPA and the control group. Healthy newborns who were born in our hospital between 01 August 2019 and 31 March 2020, were questioned for complications that were related to CMPA monthly up to 6 months. Detailed anamnesis of the babies with complaints was obtained and physical examinations were performed. COMiSS were applied to the cases. Hemogram, total IgE, milk, and egg specific IgE, and skin prick tests were performed in patients who had had COMiSS above the cut-off value. The diagnosis of CMPA was confirmed with elimination and challenge diet.

Results: 38 patients who were previously diagnosed with CMPA and 38 healthy subjects, as the control group, were included in the study. The age and gender characteristics of the CMPA group and the control group were similar. The mean values of the COMiSS of the CMPA and control groups were 13.52 ± 2.64 (13.5) and 6.71 ± 2.80 (7.0) ($p < 0.001$), respectively. When the cut-off point was taken 10 for COMiSS, the sensitivity was 89.47% (95% CI 75.2-97.1%) and the specificity was 84.21% (95% CI 67.7-94.0%). CMPA diagnosis was made in 12 (2.9%) cases in the study. COMiSS at admission and after elimination diet mean $\pm$ SD was 13.33 ± 1.23 and 6.50 ± 1.50 ($p < 0.001$), respectively. It was found that a family history of allergic disease (58.3% vs 15.5%, $p = 0.001$) increased the risk of CMPA.

Conclusion: Incidence of cow's milk protein allergy in infants aged 0-6 months is 2.9%. The COMiSS is a very useful tool in predicting the CMPA. CMPA should be considered in patients with symptoms suggestive of the disease, a family history of allergic disease, and a COMiSS above point 10.

Key Words: CMPA, COMiSS



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. İnek Sütü Alerjenleri.....	3
2.3. Patogenez	4
2.3.1. Bağırsak Mukozal Bariyer	4
2.3.2 Antijen Alımı ve Sunumu	4
2.3.3. Oral Tolerans	6
2.4 İnek Sütü Protein Alerjisi İmmünolojik Mekanizmaları.....	7
2.4.1. İgE Aracılı İnek Sütü Protein Alerjisi.....	7
2.4.2. İgE Aracılı Olmayan İnek Sütü Protein Alerjisi	7
2.4.3. Mikst Tip İnek Sütü Protein Alerjisi.....	8
2.5. Klinik Bulgular	9
2.6. İnek Sütü Protein Alerjisi Tanısı.....	10
2.6.1. İnek Sütü İlişkili Semptom Skoru (COMiSS).....	10
2.6.2. Eliminasyon Diyeti	11
2.6.3. Deri Prick Testi	11
2.6.4. Serumda Süt Spesifik İgE Ölçümü	11
2.6.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)	12
2.7. İnek Sütü Protein Alerjisi Tedavi.....	14
2.8. Tolerans Gelişimi İçin Yeniden Değerlendirme	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışma Grubu	16

3.2. Çalışma Tasarımı	16
3.3. İnek Sütü İlişkili Semptom Skoru Oluşturma	17
3.4. Kullanılan Laboratuvar ve Tanısal Parametreler	18
3.4.1. Tam Kan Sayımı	18
3.4.2. Total İgE Ölçümü.....	18
3.4.3. İnek Sütü Spesifik İgE Yumurta Sarısı ve Beyazı Spesifik İgE Ölçümü.....	18
3.4.4. Deri Prick Testi	18
3.5. Eliminasyon ve Yükleme Diyeti	19
3.6. İstatistiksel Analiz.....	19
3.7. Etik Kurul Onayı ve İzinler.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Çalışmaya Alınan Olgular.....	20
4.2. İnek Sütü İlişkili Semptom Skorunun Oluşturulması	21
4.3. İnek Sütü Protein Alerjisi Sıklığı.....	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR.....	36
KAYNAKLAR	37
EK 1	48
EK 2	49
EK 3	52
EK 4	56
EK 5	58

KISALTMALAR DİZİNİ

AAF:	Aminoasit bazlı mama
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ALA:	α -laktalbumin
APC:	Antijen sunucu hücreler
AUROC	Eğri altında kalan alan
BLG:	β -laktoglobulin
BSA	Bovin serum albümin
COMISS:	İnek sütü ilişkili semptom skoru
C/S	Sezaryen
ÇKPBYT:	Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi
EAACI:	Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Komitesi
eHF:	Tam hidrolize mama
FcϵRI	Yüksek afiniteli İgE reseptörü
GALT:	Bağırsakla ilişkili lenfoid doku
GİS	Gastrointestinal sistem
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GÖR:	Gastroözefageal reflü
IL-4:	İnterlökin 4
IL-5	İnterlökin 5
IL-6	İnterlökin 6
IL-10	İnterlökin 10
IL-13	İnterlökin 13

İgE:	İmmünglobulin E
İSPA	İnek sütü protein alerjisi
KKH	Konjenital kalp hastalığı
MHC 2:	Majör histokompatibilite kompleks 2
M hücresi:	Membron hücresi
NPD	Negatif pediktif değer
NSVY:	Normal spontan vajinal yol
OFC:	Oral Besin Yükleme Testi
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PFIAP:	Besin protein ilişkili alerjik proktokolit
PFIE:	Besin protein ilişkili enteropati
PFIES:	Besin protein ilişkili enterokolit sendromu
PP	Peyer plakları
PPD	Pozitif prediktif değer
RES:	Retiküloendotelyal sistem
Th 1:	T helper 1
Th 2	T helper 2
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
Treg	Düzenleyici T hücresi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Besin Proteinlerinin Bağırsak Lümeninden Alınması	5
Şekil 2 Oral Tolerans Gelişimi	6
Şekil 3 İgE Aracılı İSPA Duyarlanma ve Aktivasyon Fazı	7
Şekil 4 İgE Aracılı ve İgE Aracılı Olmayan İSPA İmmünolojik Mekanizmaları	8
Şekil 5 İSPA Tanı Algoritması	13
Şekil 6 İSPA Tedavisi.....	15
Şekil 7 Çalışmaya Alınan Olgular	20
Şekil 8 İSPA Tanısını Öngörmek İçin ROC Eğrisi	23
Şekil 9 Çalışmanın Akış Şeması.....	24

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 İSPA Klinik Bulguları.....	9
Tablo 2 Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri	21
Tablo 3 İSPA ve Kontrol Grubunun Temel Demografik Özellikleri	22
Tablo 4 COMiSS Skoru Duyarlılık ve Özgüllüğü	23
Tablo 5 İSPA Tanısı Alan Olguların Bazı Özellikleri.....	25
Tablo 6 İSPA Tanısı Alan ve Almayan Olguların Demografik Verilerinin Kıyaslanması ...	27



1. GİRİŞ

İnek sütü protein alerjisi (İSPA), spesifik olarak bir inek sütü alerjenine maruz kalma sonucu ortaya çıkan, tekrarlama özelliği gösteren, immünolojik reaksiyonlar sonucu oluşan, spesifik bir bağışıklık yanıtıdır (1). Çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. Bir yaştan altındaki çocukları daha fazla etkilemektedir. Ülkemizde ve dünyada sıklığı net olarak bilinmemektedir.

İnek sütü protein alerjisi altta yatan immünolojik mekanizmaya göre İmmünglobulin E (İgE) aracılı, İgE aracılı olmayan ve mikst tip olmak üzere üç gruba ayrılır (2). İSPA semptomları altta yatan immünolojik mekanizmaya göre değişmektedir. Semptomlar esas olarak deri, gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sistemi ile ilgilidir (3, 4). İgE aracılı olmayan İSPA'da; GİS'te inflamasyon ve dismotilitateye bağlı olarak ishal, kusma, kabızlık, regürjitasyon, beslenme reddi, kanlı ve/veya mukuslu gayta gibi semptomlar görülür. Fakat bu semptomların hiçbiri İSPA için spesifik değildir. Regürjitasyon, kolik gibi bazı İgE aracılı olmayan İSPA semptomları fonksiyonel GİS bozukluklarında da görülür (3–8). İgE aracılı olmayan İSPA için altın standart bir tanı yöntemi yoktur. İnek sütü spesifik İgE ve deri prick testi genellikle negatiftir. Tanı inek sütü protein eliminasyonu ile semptomların düzelmesi ve inek sütü proteininin diyetten sokulması ile semptomların yeniden ortaya çıkmasına dayanır (3, 4, 9, 10). Bu nedenle İgE aracılı olmayan İSPA tanısında zorluk yaşanmakta ve fonksiyonel GİS bozuklukları ile karıştırılmaktadır. İgE aracılı İSPA'da ise daha çok cilt bulguları ön plandadır. Semptomlar inek sütü proteini alımından sonra ilk iki saat içinde görülür. İnek sütü spesifik İgE ve deri prick testi genellikle pozitif olup tanı için değerlidir.

İnek sütü protein alerjisi öngörüsünde kullanılmak üzere 2014 Eylül ayında Brüksel'de Vandenplas önderliğinde bir grup çalışmacı tarafından semptomlara dayalı bir skora yöntemi olarak inek sütü ilişkili semptom skoru (COMiSS) önerildi (5). Bu yöntemle göre: Ağlama, kusma, gayta şekli, cilt ve solunum semptomlarını içeren bir skora sistemi olan COMiSS skorlamasında 0-33 arasında puan verilmekte ve skoru 12 ve üstünde olan olguların İSPA açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızın amacı 0-6 aylık infantlarda İSPA sıklığını görmek, COMiSS skorunun Türk çocuklarında kullanılabilirliğini incelemek ve en uygun kesme değeri

belirlemektir. Bu sayede İSPA semptomları ile farkındalık oluşturulup yanlış tanı, geç tanı ve tanı alamama gibi durumların önüne geçilebilir. Hastalar erken ve uygun tedavi ile gereksiz eliminasyon diyetinden kurtulabilirler.



2. GENEL BİLGİLER

İnek sütü günlük beslenmede önemli bir yer tutmaktadır. Yeni doğan döneminde insan vücuduna giren ilk yabancı protein inek sütüdür. Ayrıca bu dönem immün sistemin tam olarak olgunlaşmadığı bir dönemdir. Bu nedenle İSPA erken çocukluk döneminde en sık görülen ve en erken bulgu veren besin alerjisidir.

2.1. Epidemiyoloji

Diğer tüm besin alerjileri gibi İSPA sıklığı da tam olarak bilinmemektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır (3). İSPA sıklığı çalışmanın yapıldığı bölgeye, beslenme alışkanlıklarına, kullanılan tanı yöntemine, seçilen olguların yaşına ve risk faktörlerine göre farklılık göstermektedir (11). Çalışmalarda erkek cinsiyet, küçük yaş, başka alerjik hastalık varlığı, etnik köken, genetik, ailede alerjik hastalık öyküsü, gebelikte antibiyotik kullanımı, sezaryen (C/S) ile doğum, prematürite, ek gıdaya erken başlama ve D vitamini eksikliği İSPA açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (12–15).

Gelişmiş ülkelerde bir yaş altındaki çocuklarda görülme sıklığının %0.5-3 arasında değiştiğini gösteren raporlar bulunmaktadır (16–18). Diğer kohort çalışmalarından ve meta-analizlerden elde edilen verilerde İSPA sıklığının bir yaşın altında %1.9-4.9 ve altı yaşın altında %1'in altında olduğu görülmüştür (19–22).

Türkiye’de İSPA sıklığını araştıran çok az çalışma olmakla birlikte ülkemizde erken çocukluk döneminde İSPA sıklığının %2-3 arasında olduğunu gösteren raporlar mevcuttur (23–25).

2.2. İnek Sütü Alerjenleri

İnek sütü bir litrede ortalama 30-35 gr protein ve 25’ten fazla farklı miktarda protein içermektedir. Ancak bu proteinlerden sadece bir kısmı alerjik özellik göstermektedir. İnek sütünde alerjik reaksiyona neden olabilecek başlıca iki farklı fraksiyon mevcuttur: Bu proteinlerin %80 kadarını kazein oluştururken, %20 kadarını whey proteini oluşturur. Kazein fraksiyonu 4 farklı protein içerir. Bunlar: α 1, α 2, β , ve κ kazein proteinleridir. Whey proteini daha az miktarda bulunur ve β -laktoglobulin (BLG), α -laktalbumin (ALA), bovin serum albümin (BSA), bovin immünglobulinleri ve az miktarda laktoferrin, transferin, lipaz ve esteraaz proteinlerini içerir. İnek sütünde

antikor yapımını indükleyen en az 20 protein komponenti bulunur. İSPA farklı süt proteinlerine karşı reaksiyon sonucu oluşabilir. Bu proteinlerin en önemlileri; α kazein, κ kazein, BLG ve ALA olarak bilinir (15).

2.3. Patogenez

Gastrointestinal sistem insan vücudundaki en geniş yüzeye sahip organdır. Bu nedenle immün hemostazda oldukça önemli rol oynar (26–28). Sahip olduğu tek katlı kolumnar epitel yapısındaki mikrovillüsler iç steril ortamı dış dünyadan ayırır (29). GİS'in ana işlevi yutulan besini absorbe edilebilecek ve enerji için kullanılabilecek bir forma dönüştürmenin yanı sıra zararlı patojenlerin ve antijenlerin vücuda girmesini önlemekle görevlidir. Bu görevi ise bağırsak mukozal bariyer ile gerçekleştirir.

İnek sütü proteinleri de dahil olmak üzere her gün bol miktarda protein herhangi bir reaksiyona yol açmadan tüketilir. Bu durum oral tolerans olarak adlandırılır. Oral tolerans terimi oral yoldan alınan antijenlere karşı immün mekanizmaların baskılanmasıdır. Oral tolerans iki ana mekanizma yoluyla sağlanır: Antijenik yapıdaki proteinlerinin alımını önlemek ve vücuda giren antijenik proteinlerin etkilerini ortadan kaldırmak (30). İnek sütü proteinlerine karşı oral toleransın oluşmaması sonucu İSPA ortaya çıkar.

2.3.1. Bağırsak Mukozal Bariyer

Bağırsak mukozal bariyerin fizyolojik ve immünolojik bileşenleri mevcuttur. Fizyolojik bileşenler; mukus tabakası, gastrik asidite, peristaltizm ve enzimleri içerir. İmmünolojik bileşenler ise bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) ve lenfoid organlardır. GALT dört kompanetten oluşur. Bunlar; peyer plakları (PP), lamina propria lenfositleri ve plazma hücreleri, enterositler arasında yer alan intraepitelyal lenfositler ve mezenterik lenf nodlarıdır. PP, bağırsak mukozası boyunca yerleşim gösteren lenfoid folikül kümeleridir. PP'nin apeksinde M hücreleri bulunur. M hücreleri, antijenleri endositoz yoluyla alan ve majör histokompatibilite kompleks 2 (MHC 2) reseptörleri ile antijen sunan hücrelere (APC) taşıyan yolaklardan biridir.

2.3.2 Antijen Alımı ve Sunumu

Bağırsak mukozal bariyerine rağmen bazı antijenik inek sütü proteinleri bu bariyerlerden geçebilir. Bu proteinler GİS'deki özel hücreler tarafından alınır ve

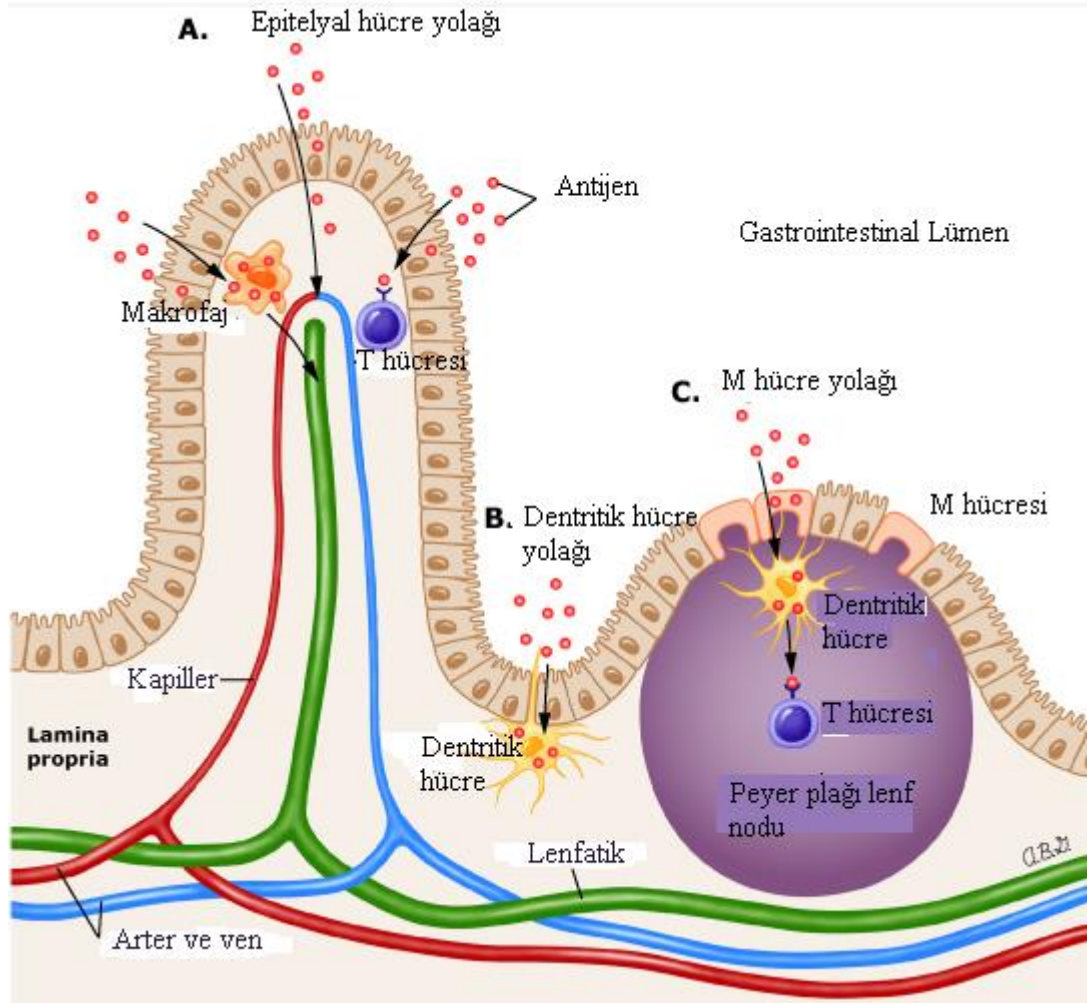
APC'lere sunulur. Antijenler üç farklı hücre tarafından bağırsak lümeninden alınarak dolaşıma geçebilir (29, 31) (Şekil 1).

1. Bağırsak epitel hücreleri: Besin proteinleri endositoz yoluyla veya paraselüler yoldan geçerek lamina propriyaya ulaşır, Buradan da sistemik dolaşıma geçebilir.

2. Dentritik hücreler: Lamina propriyada bulunan bu hücreler ayaklı çıkıntıları ile bağırsak lümenine ulaşır besin proteinlerini alabilir.

3. Membran (M) hücreleri: Antijenik besin proteinlerini direkt olarak alıp dentritik hücelere sunarlar.

Şekil 1 Besin Proteinlerinin bağırsak Lümeninden Alınması



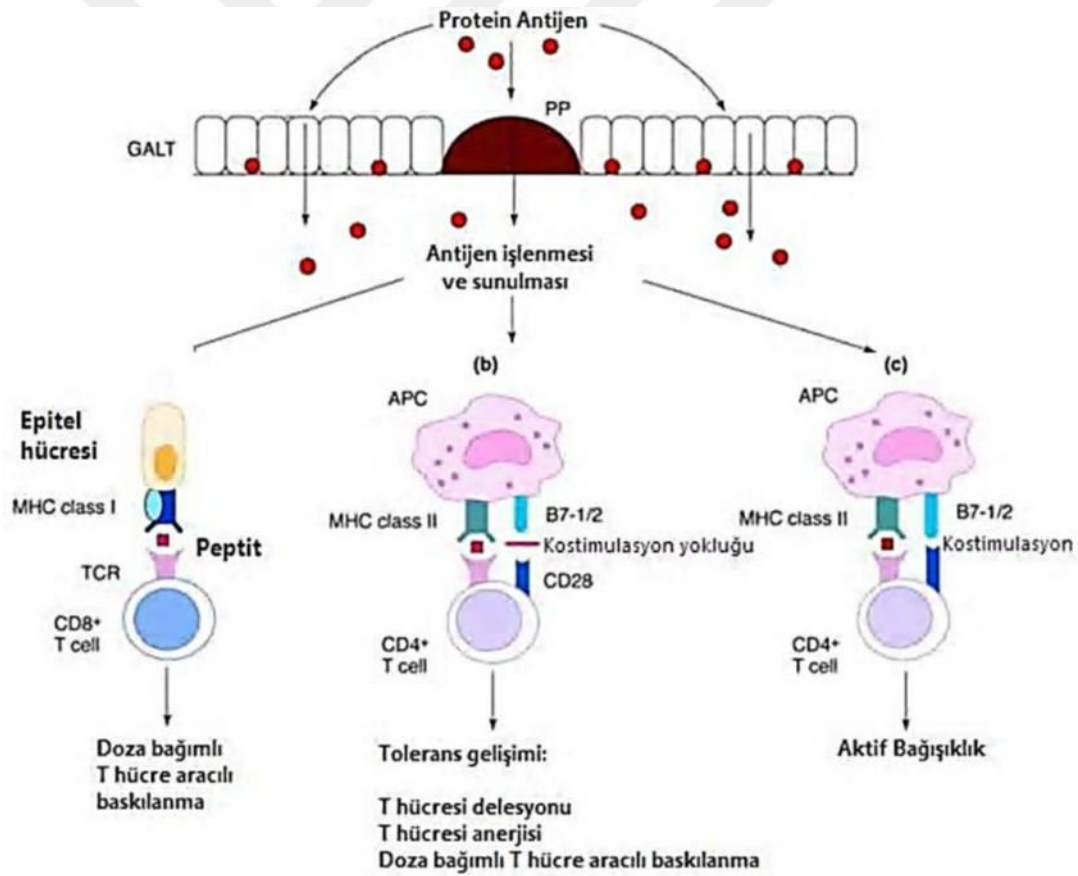
A Epitelyal hücreler tarafından **B** Dentritik hücreler tarafından **C** M hücreleri tarafından alınması

Bağırsak lümeninden alınan inek sütü antijenleri APC tarafından MHC 2 aracılığı ile CD4 + T hücrelerine sunulur. CD80 ve CD86 gibi uyarıcı moleküller, etkili antijen sunumu ve immün yanıtın başlatılması için gerekli sinyalleri sağlar (32).

2.3.3. Oral Tolerans

Oral tolerans gelişiminde dentritik hücreler, epitel hücreleri ve düzenleyici T hücreleri (Treg) önemli rol oynamaktadır (33). Dentritik hücreler tarafından inek sütü antijenlerinin T hücrelerine sunulması sonucunda antijen spesifik T hücre inhibisyonu ve Treg aktivasyonu gerçekleşir. Böylelikle oral tolerans olarak adlandırılan immünolojik hemostaz sağlanmış olur (Şekil 2). Ayrıca dendritik hücreler interlökin-4 (IL-4) ve IL-10 üreterek tolerans gelişimine katkıda bulunur.

Şekil 2 Oral Tolerans Gelişimi



Oral tolerans Treg aktivasyonu ile bağlantılı olduğundan Treg aktivasyonundaki bir disfonksiyon İSPA gelişmesine neden olabilir (34). Kişinin oral tolerans geliştirmesi olgunun genetik yapısına, ilk maruziyet yaşına, immünolojik

durumuna, anne sütüne antijen geçişine, antijen yapısına ve dozuna, antijene maruz kalma yoluna ve süresine göre değişmektedir (35).

2.4 İnek Sütü Protein Alerjisi İmmünolojik Mekanizmaları

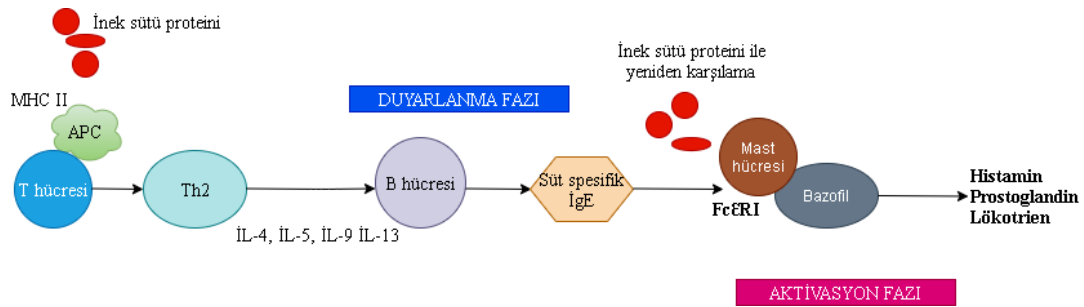
2.4.1. İgE Aracılı İnek Sütü Protein Alerjisi

Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olarak da adlandırılır. İgE aracılı İSPA iki aşamada oluşur (Şekil 3):

Duyarlanma Fazı: Bağırsak mukozal bariyerini geçen inek sütü proteinleri MHC II aracılığı ile APC hücrelerine sunulur. Bunun sonucunda T hücreleri Th2 hücrelerine dönüşür. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 salgılanması sonucu B hücrelerinden süt spesifik İgE üretimine neden olur. Böylelikle inek sütü proteinine karşı konakta duyarlanma gerçekleşir (36, 37).

Aktivasyon Fazı: İnek sütü proteini ile yeniden karşılaşılması durumunda inek sütü spesifik İgE molekülleri mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli İgE reseptörüne (FcεRI) bağlanır. Mast hücreleri ve bazofillerden histamin, prostoglandin ve lökotrienlerin salınımı gerçekleşir. Bu mediatörler vazodilatasyon, düz kaslarda kasılma ve mukus sekresyonunda artışa yol açar (38).

Şekil 3 İgE Aracılı İSPA Duyarlanma ve Aktivasyon Fazı



2.4.2. İgE Aracılı Olmayan İnek Sütü Protein Alerjisi

Bu mekanizmada inek sütü spesifik İgE üretimi söz konusu değildir. İgE aracılı olmayan İSPA mekanizması net değildir. Tanımlanan mekanizmalar arasında Th1 aracılı reaksiyonlar, kompleman aktivasyonu sonucu oluşan immün kompleks birikimi veya T hücre/mast hücre/nöron etkileşimlerinin düz kaslarda oluşturduğu değişiklikler gösterilebilir (39). Sonuç olarak IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, granülosit

makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi çeşitli mediatörler salınır. Bu mediatörler eozinofil, mastosit, bazofil ve makrofajları uyarır. Aktive olmuş makrofajlar trombosit aktive edici faktör (PAF) ve lökotrienler gibi vazoaktif mediatörlerin ve sitokinlerin salınımıyla hücre hasarına neden olur. Böylelikle oluşan kronik inflamasyon İSPA klinik bulgularının oluşmasını sağlar.

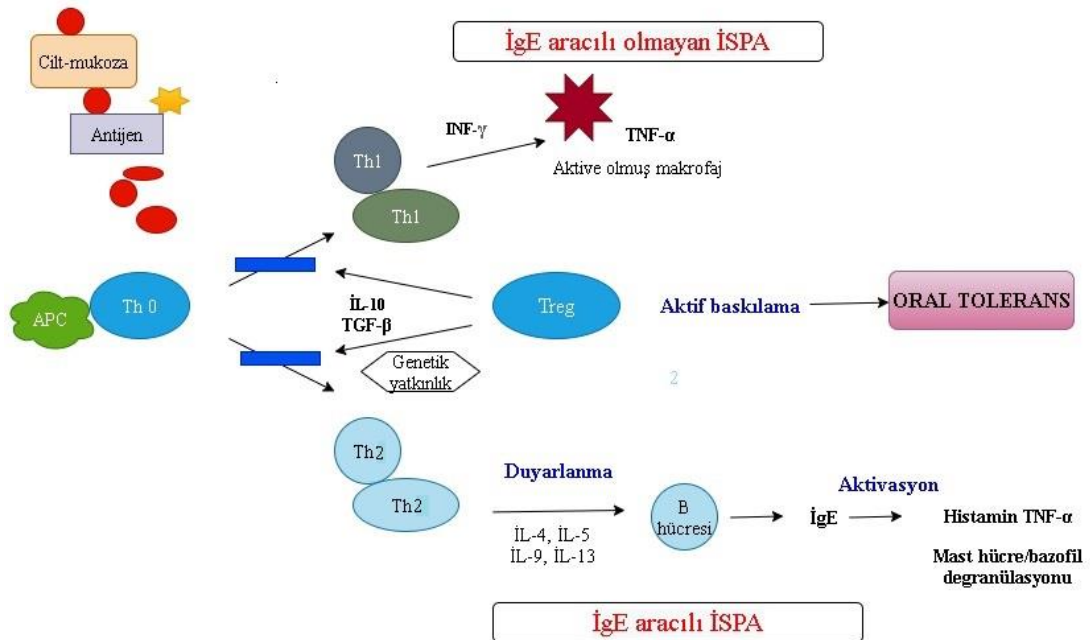
İgE aracılı olmayan İSPA’da özellikle GİS’e ait besin protein ilişkili enteropati (FPIE), besin protein ilişkili enterokolit sendromu (FPIES), besin protein ilişkili alerjik proktokolit (FPIAP) ve zaman zaman da kronik cilt semptomları da görülebilmektedir.

İgE aracılı ve İgE aracılı olmayan İSPA immünolojik mekanizmaları Şekil 4’te sunulmuştur.

2.4.3. Mikst Tip İnek Sütü Protein Alerjisi

Altta yatan mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte hem IgE bağımlı hem de hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıkar. Klinik her iki immün mekanizmanın ortak sonucudur.

Şekil 4 İgE Aracılı ve İgE Aracılı Olmayan İSPA İmmünolojik Mekanizmaları



2.5. Klinik Bulgular

İnek sütü protein alerjisi semptomları altta yatan mekanizmaya göre değişiklik göstermektedir. Erken başlangıçlı semptomlar alerjenin alımından sonra ilk 2 saat içerisinde oluşurken, geç başlangıçlı semptomlar ise alerjenin alımından 2-7 gün sonrasında oluşabilmektedir (40). İSPA klinik bulguları oluş mekanizması ve etkilediği sisteme göre sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1 İSPA klinik bulguları (40).

Reaksiyon tipi	Etkilenen sistem	Bulgu
İgE aracılı	Solunum sistemi	Rinokonjonktivit Akut bronkospazm Larengeal ödem Otitis media
	Cilt	Ürtiker, anjiyoödem Akut kontakt ürtiker
	GİS	Oral alerji sendromu Akut gastrointestinal alerji (bulantı, kusma, karın ağrısı)
	Genel	Anaflaksi
İgE aracılı olmayan	Solunum sistemi	Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)
	Cilt	Kontakt dermatit Atopik dermatit
	GİS	Kusma, regürjitasyon Kronik diyare Besin protein ilişkili enteropati Kolik, kabızlık FPIES FPIAP
Mikst tip	Cilt	Atopik dermatit
	GİS	Gastoözefageal reflü (GÖR) Disfaji- karın ağrısı Beslenme reddi Kronik diyare Protein kaybettiren enteropati Eozonofilik kolit Eozonofilik gastroenterit Eozonofilik özefajit

2.6. İnek Sütü Protein Alerjisi Tanısı

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi İSPA tanısı için detaylı bir öykü ve fizik muayene temel noktadır. Genellikle detaylı bir anamnez ve fizik muayaneye ek olarak spesifik İgE, deri testi, oral provokasyon testi ve çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPBYT) ile tanı konulur. Biyopsi gibi invaziv ek tetkiklere genellikle gerek yoktur.

Öyküde semptomların ne zaman başladığı, inek sütü alımından ne kadar süre sonra gözlemlendiği, semptomun başladığı süt miktarı ve hazırlanma şekli, semptomların karakteri, süresi ve ailede alerjik hastalık öyküsü gibi faktörler sorgulanmalıdır.

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi Komitesi (EAACI) tarafından kabul edilen İSPA tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir (41):

1. Laktoz intoleransı ve enfeksiyon gibi nedenlerin dışlanması,
2. İnek sütünün diyetten çıkarılması ile semptomların tamamen ortadan kaybolması,
3. İnek sütü ile yapılan provokasyon testi ile semptomların yeniden ortaya çıkması,
4. İnek sütü eliminasyon diyeti ile semptomların yeniden kaybolması.

2.6.1. İnek Sütü İlişkili Semptom Skoru (COMiSS)

Semptomların büyük çoğunluğu spesifik olmadığı için İSPA tanısı koymak zordur (42). Özellikle İgE aracılı olmayan İSPA olgularında spesifik İgE ve deri testi sonuçlarının negatif olması tanıyı daha da zorlaştırma ve tanıda gecikmelere yol açmaktadır (3). Bu durum ayrıca yanlış tanıya veya uygun tedavinin gecikmesine neden olmaktadır (43). Bu nedenle İSPA semptomlarının tanınmasına yardım etmek, geç tanı veya yanlış tanı almanın önüne geçmek için 2014 eylül ayında Brüksel’de Vandenplas önderliğinde bir grup çalışmacı tarafından semptomlara dayalı bir skorlama yöntemi olarak COMiSS skorlaması önerildi (Ek 1). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda İSPA öngörüsünde COMiSS skorunun oldukça değerli bir araç olduğu raporlandı (44–46) Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuca varıldı (47).

2.6.2. Eliminasyon Diyeti

Besin alerjilerinin, dolayısıyla İSPA'nın hem tanısında hem de tedavisinde kullanılan bu yöntem, inek sütü ve ürünlerinin tamamının bebeğin ve emziriyorsa annenin diyetinden çıkarılması ilkesine dayanmaktadır (48). Özellikle İgE aracılı olmayan İSPA şüphesi olan olgularda bu yöntem akılda olmalıdır. Eliminasyon diyetinin süresine karar verirken oldukça dikkatli olunmalıdır. Gereksiz uzatılan eliminasyon diyeti büyüme gelişme geriliği gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Akut başlangıçlı İSPA semptomlarının varlığında test 3-5 gün, geç başlangıçlı İSPA semptomları varlığında 1-2 hafta, GİS ile ilgili semptomlar var ise 2-4 hafta süreli eliminasyon diyeti uygulanabilir (4). Eliminasyon diyeti uygularken inek sütü proteinleri oral, inhalasyon veya deri gibi herhangi bir yoldan alınmamalı, çapraz reaksiyon yapabilecek diğer süt proteinlerden de kaçınılmalıdır. Emzirilen bebeklerde de anne için tam bir eliminasyon diyeti uygulandığından veya yanlılıkla süt proteininin alınmadığından emin olunmalıdır (3, 40).

2.6.3. Deri Prick Testi

Özellikle İgE aracılı İSPA tanısında kullanılır. Hızlı sonuç verir ve nispeten ucuzdur. Test hastanın antihistaminik almadığı dönemde yapılmalıdır. Küçük bir iğne veya lanset ile cilt 1 mm kadar delinir. Bu bölgeye inek sütü proteini uygulanarak işlem yapılır. 15-20 dakika sonra endurasyon çapı ölçülür. 3 mm'den büyük çaplar pozitif olarak değerlendirilir (49). Japonya'da yapılan bir çalışmada deri prick testinin İSPA ve diğer besin alerjilerinin tanısında kullanılabileceği saptanmıştır (50). Yine Japonya'da yapılan bir başka çalışmada deri prick testinin İSPA tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca endurasyon çapının büyüklüğü tanı olasılığını ve prognozu belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir. Test zayıf pozitif prediktif değerde olmasına rağmen yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle besin alerjisinin dışlanması daha yararlıdır (51).

2.6.4. Serumda Süt Spesifik İgE Ölçümü

İgE aracılı besin alerjilerinin tanısında birinci basamakta kullanılan yöntemlerden biridir ve kU/L cinsinden ifade edilir. İSPA tanısında da süt spesifik İgE ölçümü yapılır ve süt proteinlerine karşı oluşan antikorları ölçer (52). Yüksek spesifik

İgE düzeyleri besin alerjisi olasılığı ile ilişkilidir. Yüksek serum düzeyleri hastalığın prognozu ile ilişkili değildir (53).

Fakat gerek deri prick testi gerekse süt spesifik İgE düzeyleri İSPA tanısı için yeterli değildir (54). Öncelikle İgE aracılı olmayan reaksiyonları göstermemektedir. İSPA açısından anlamlı öykü ve fizik muayene bulguları mevcut ise bu testler negatif olsa bile tanının dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır (55).

2.6.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)

Şüpheli alerjenin oral yoldan kontrollü ve standart bir ortamda verilmesine dayanır. Büyük sağlık kaynakları (doktor, hemşire, hastane tesisleri) gerektiren karmaşık bir testtir. Ayrıca ailede stres ve korkuya yol açmaktadır. Hem İgE aracılı besin alerjilerinde hem de İgE aracılı olmayan besin alerjilerinde tanıyı dışlama amacıyla kullanılır. Ayrıca tolerans gelişip gelişmediğini değerlendirmek amacıyla da yapılabilir (41). Hasta testten iki hafta öncesinde süt ve süt ürünleri ve antihistaminik almamış olmalıdır. Yakın zamanda anaflaksi öyküsü olan hastalar, deri prick testi ve spesifik İgE düzeyleri pozitif olan hastalara test yapılmamalıdır (41). Yine kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalığı bulunan, steroid, beta blokör gibi ilaç kullanan hastalara test uygulanmamalıdır (56).

1. Açık Besin Yükleme Testi

Hem hasta hem de testi uygulayan kişi sütten haberdardır. Genellikle ürtiker ve hırıltılı solunum gibi nesnel belirtiler öngörülüyorsa ve ön yargı kaygısı düşük vakalarda tercih edilebilir (41).

2. Tek Kör Besin Yükleme Testi

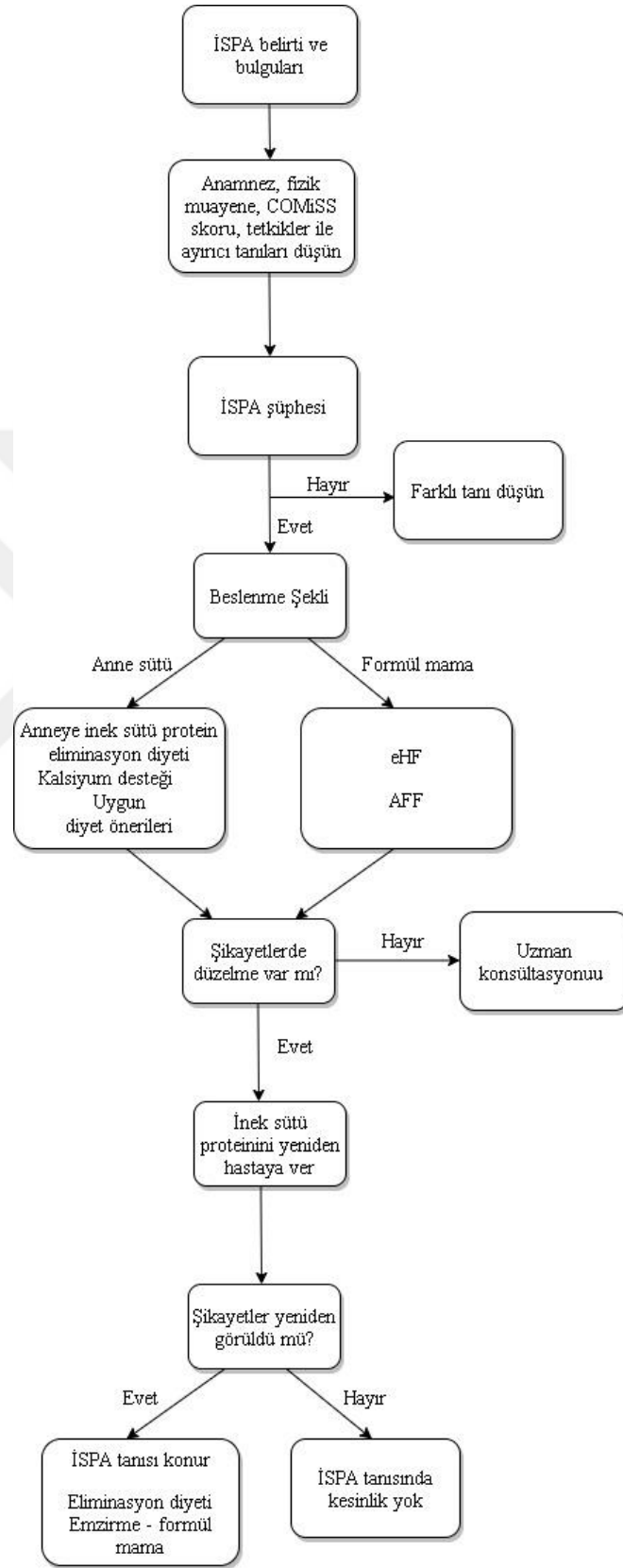
Sütten testi uygulayan kişi haberdar olup hasta haberdar değildir. Gözlemci yanlılığını ortadan kaldırmaz. Plasebo ile veya plasebo olmadan uygulanabilir.

3. Çift Kör Kontrollü Plasebo Besin Yükleme Testi (ÇKPBYT)

Hazırlanan sütten hem testi uygulayan hem de hasta haberdar değildir. Süt ve plasebo farklı bir kişi tarafından hazırlanır. Hem hasta hem de gözlemci ön yargısı en aza indirgenmiş olur. Besin alerjisinin tanısında altın standart testtir (52). Fakat İSPA sıklığının en yüksek olduğu yaş grubu bir yaş altında uygulanması oldukça zordur.

İSPA tanı algoritması şekil 5'te detaylı olarak sunulmuştur (57).

Şekil 5 İSPA Tanı Algoritması



2.7. İnek Sütü Protein Alerjisi Tedavi

İnek sütü protein alerjisinde ana tedavi ilkesi bebekler ve anneler için dengeli ve besleyici bir diyet sürdürülürken inek sütü proteinlerinden sakınmaktır. Tedavi yaklaşımı hastanın beslenme şekline göre farklılık göstermektedir.

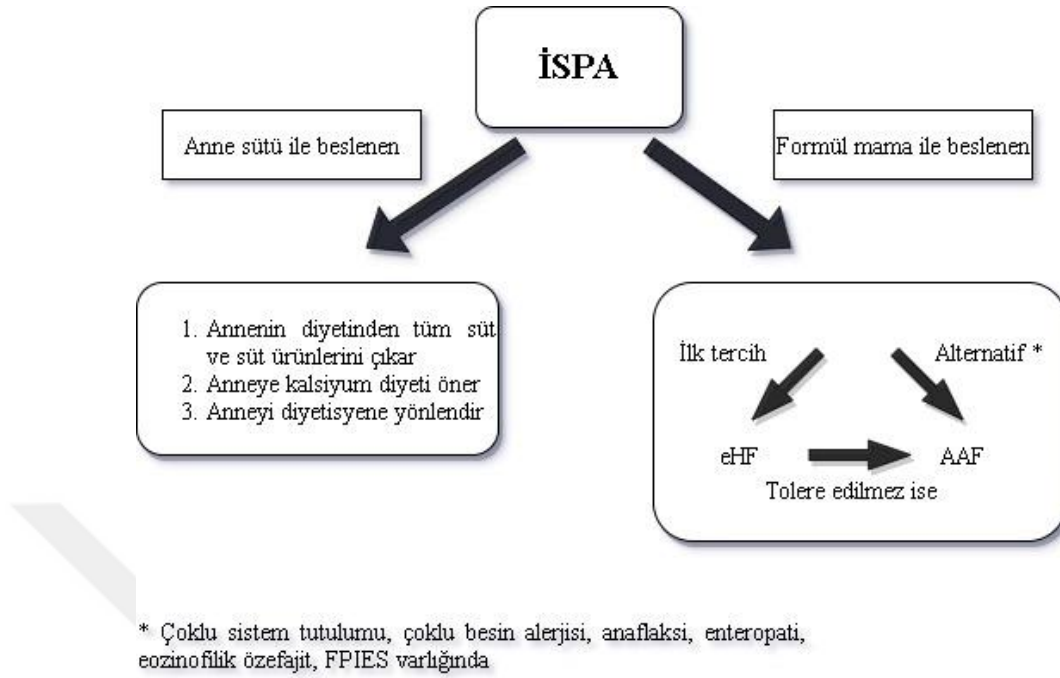
Sadece anne sütü ile beslenen bebekler için anne diyetinden peynir, yoğurt ve tereyağı başta olmak üzere inek sütü proteini içeren ürünler çıkartılmalıdır. Bunu yaparken annelerde beslenme eksikliğini önlemek amacıyla anneye kalsiyum takviyesi verilmeli ve diyet danışmanlığı önerilmelidir. Ayrıca sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü formülü ve inek sütü proteini içeren tamamlayıcı besinlerden kaçınılmalıdır (20, 58). Sadece formül mama ya da emzirmeye ek olarak formül mama ile beslenen bebeklerde İSPA belirtileri ortaya çıktığında klinik olarak azaltılmış alerjen özelliğe ya da yüksek tolere edilebilirliğe sahip terapötik bir formül mama verilmelidir (59). Aminoasit bazlı mama (AAF) ve Tam hidrolize mama (eHF) İSPA için iki önemli formül mama alternatifidir (59, 60).

Tam hidrolize formül mamalar İSPA tedavisinde ilk tercih olarak önerilmekte ve çoğunlukla hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir (3). AAF mamalar, eHF mamayı tolere edemeyen durumlar için geliştirilmiştir (43). Ayrıca AAF mamaların çoklu sistem tutulumu, çoklu besin alerjisi, anaflaksi, enteropati, eozonofilik özefajit ve FPIES gibi durumlarda kullanılması önerilir (7, 61).

İSPA tedavi şeması Şekil 6'da verilmiştir (57).

İnek sütü protein alerjisi tanısı olan, sadece anne sütü ile ya da formül mama ile beslenen bebekler oral besin yükleme testi ile tolerans gelişimi teyit edilene kadar inek sütü proteini almaktan kaçınılmalıdır. Ek gıdalara geçiş geciktirilmemeli ve ek gıdalar küçük miktarlarda ve tek tek denenmelidir (62). İSPA tanısıyla eliminasyon diyeti verilen hastalara pediatrik beslenme konusunda uzman bir sağlık personeli tarafından diyet denetimi, diyetle yeterli miktarda besin, protein, kalsiyum, D vitamini desteği sağlanmalı ve yaşa uygun normal büyüme için gerekli formül mama ve besin takviyeleri belirlenmelidir (63).

Şekil 6 İSPA Tedavisi



Dünya Alerji Örgütü (WHO) probiyotik takviyesinin alerjik belirtilerin seyrini veya uzun vadeli sonuçlarını dramatik olarak etkilemediği sonucuna varmıştır. Probiyotik takviyesini İSPA tedavisinde önermemektedir (64).

2.8. Tolerans Gelişimi İçin Yeniden Değerlendirme

İnek sütü protein alerjisinde toleransın 1-2 yaşında geliştiği düşünülse de, yeniden değerlendirmek için en uygun zaman aralığını tanımlayacak yeterli kanıt yoktur (3, 7, 9). İSPA tanısı konulduktan sonra en az 6 ay veya hasta 9-12 aylık olana kadar terapötik eliminasyon diyetine devam edilmesi önerilir. Bu süreyi belirleyen faktörler arasında; yaş, semptomların şiddeti, spesifik İgE ve deri prick testi pozitifliği sayılabilir (3). Konvansiyonel yaklaşım hafif semptomları olan, spesifik İgE ve deri prick testi negatif olan hastalar için 6 ay; şiddetli semptomları olan, spesifik İgE ve deri prick testi pozitif olan hastalar için en az 12 ay eliminasyon diyetinin devam ettirilmesidir (3, 54)

Bebekler ve küçük çocuklarda İSPA genellikle iyi prognoza sahiptir. Tolerans genellikle 1 yaşında %50, 3 yaşında %85 ve 6 yaşında %90 düzeylerindedir (3, 22).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 01 Ağustos 2019-31 Mart 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğmuş yeni doğanlar dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri:

1. Gebelik haftası 35 hafta üstünde olanlar
2. Doğum ağırlığı 2500 gr üstünde olanlar
3. Tekil gebelikler
4. Ciddi hastalığı olmayanlar (GİS cerrahisi olanlar, beyin ve sinir cerrahisi olanlar, tedavi gerektiren konjenital kalp hastalığı (KKH), tedavi gerektiren böbrek yetmezliği (BY), metabolik hastalık, septik şok, çoklu konjenital anomalisi gibi hastalığı olan ve eksitus olan hastalar çalışmaya alınmadı).
5. Telefon görüşmelerinde 6 ay boyunca düzenli olarak ulaşılanlar

Ülkemizde yapılan Ankara çalışmasında 1 yaşın altındaki 2256 çocukta İSPA sıklığı %4 olarak bulunmuştur (47). Çalışmamızda hesaplanan örneklem büyüklüğü %4 prevalans, %3 sapma ve 1 desen etkisi ile çalışmamıza en az 193 kişi alınması planlanmıştır.

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya dahil edilen tüm yeni doğanlar için gebelik haftası, cinsiyeti, doğum boyu, kilosu, baş çevresi ve persentilleri, doğum şekli, kaçınıcı gebelik olduğu, ailede alerjik hastalık öyküsü ve ciddi hastalık gibi bilgileri içeren form oluşturuldu (Ek 2). Yeni doğan bebeklerin ailelerine İSPA ile ilgili bilgilendirme broşürü verildi (Ek 3). Ayrıca anne ve/veya babaya İSPA hakkında sözel bilgi de verildi. Aileye bebeğin İSPA ile ilgili olabilecek şikâyetlerinin olması halinde iletişim kurması amacıyla telefon numarası verildi. Şikâyeti olsun veya olmasın tüm aileler bebek 6 aylık olana

kadar her ay düzenli olarak aranarak İSPA düşündürecek şikâyeti açısından sorgulandı.

Çalışma boyunca İSPA açısından şüpheli öyküsü olan bebeklere COMiSS skorlama sisteminin Türkçe versiyonu ile skorlama yapıldı. Skorlama anne tarafından alınan bilgiler doğrultusunda oluşturuldu. İSPA düşünülen bebekler hastanemize davet edilerek ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Hastalardan tam kan sayımı, total İgE, inek sütü spesifik İgE, yumurta sarısı ve beyazı spesifik İgE tetkikleri çalışıldı ve ebeveyn izni olanlara deri prick testi yapıldı.

İnek sütü protein alerjisi şüphesi olan bebeklerin tanısının doğrulanması amacıyla 2-4 hafta süreyle besin eliminasyonu ve yüklemesi yapıldı (3, 4, 9).

3.3. İnek Sütü İlişkili Semptom Skoru Oluşturma

İnek sütü protein alerjisi tanısında birinci basamakta kullanılmak üzere geliştirilen COMiSS skorlama sisteminin Türk çocuklarında güvenle kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesi amacıyla bir ön çalışma gerçekleştirildi. Bu amaçla öncelikli olarak COMiSS skorlamasını geliştiren Vandenplas ve arkadaşlarından skorlama sistemini kullanmak üzere izin alındı (Ek 4).

Skorlama sistemi bir dil bilimci tarafından standart çeviri yöntemi ile Türkçe'ye çevrildi. Türkçe'ye çevirisi yapılan COMiSS skorlaması başka bir dil bilimci tarafından standart çeviri yöntemi ile yeniden İngilizce çevirisi yapıldı. Yapılan yeni çeviri skorlamayı yapan Vandenplas ve arkadaşlarına sunularak uygunluğu soruldu. Uygun olduğuna dair olumlu yanıt alındı.

İnek sütü ilişkili semptom skorlamasının yapılan bu Türkçe versiyonunun Türk çocuklarında güvenle uygulanması için ön çalışma yapıldı. Bunun için hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji polikliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde daha öncesinde kesin İSPA tanısı alan hastalara (n= 38) ve sağlıklı kontrol grubuna (n= 38) COMiSS skorlaması yapıldı. Kontrol grubu olarak herhangi bir nedenle hastanemize başvuran, altta yatan kronik hastalığı olmayan, İSPA grubu ile yaş ve cinsiyet olarak benzer olan olgular alındı. Çalışma ve kontrol grubun ebeveynleri ile yüz yüze yapılan görüşme ile hastalar için COMiSS skoru hesaplandı.

İnek sütü protein alerjisi tanısı olan hastalar ve kontrol grubu arasında en uygun farklılaşma skorunu belirlemek amaçlandı. Anket skorlarının duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek için ROC eğrisi kullanıldı.

3.4. Kullanılan Laboratuvar ve Tanısal Parametreler

3.4.1. Tam Kan Sayımı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında tam kan sayımı için 1-2 ml EDTA'lı tüpe alınan kan Beckman Coulter (LH-750) makinesinde çalışıldı. Hastaların hemoglobin, lökosit, trombosit ve eozonofil sayıları not edildi. Olguların hemoglobin düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre -2 SD altında olması anemi, lökosit sayısının $17500/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması lökositoz, eozinofil sayısının $400/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması eozinofili olarak değerlendirildi (65).

3.4.2. Total İgE Ölçümü

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

3.4.3. İnek Sütü Spesifik İgE Yumurta Sarısı ve Beyazı Spesifik İgE Ölçümü

İnek sütü spesifik İgE, yumurta sarısı ve beyazı spesifik İgE tetkikleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında İmmünoCAP 100 cihazı kullanılarak IFA yöntemi ile ölçüldü. Tetkik sonuçları kU/L birimi ile verildi. Sonucu 0.35 ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.4.4. Deri Prick Testi

Deri prick testi hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğinde yapıldı. Steril lanset kullanılarak ön kol volar yüze inek sütü ve yumurta beyazı, yumurta sarısı ile deri prick testi uygulandı. 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.

3.5. Eliminasyon ve Yükleme Diyeti

İnek sütü protein alerjisi şüpheli bebeklere belirtilen kriterler kullanılarak eliminasyon ve yükleme diyeti uygulandı (4). Kriterleri karşılayan bebeklere kesin İSPA tanısı konuldu.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızla ilgili olan bulguların değerlendirilmesi amacıyla SPSS programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Sayısal değişkenler için normal dağılım gösteren veriler; aritmetik ortalama (ort), standart sapma (SS) değerleri ile, normal dağılım göstermeyen veriler; medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (mak) değerleri ile verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grupları arasında normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t Testi, normal dağılıma uymayan diğer verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. COMiSS skorum sisteminin doğruluğunu karşılaştırmak için ROC analizi kullanıldı. En iyi kesme değerleri için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve eğri altındaki alan %95 güven aralıklarıyla hesaplandı.

3.7. Etik Kurul Onayı ve İzinler

Araştırmanın etik kurul onayı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır (2018 /381).

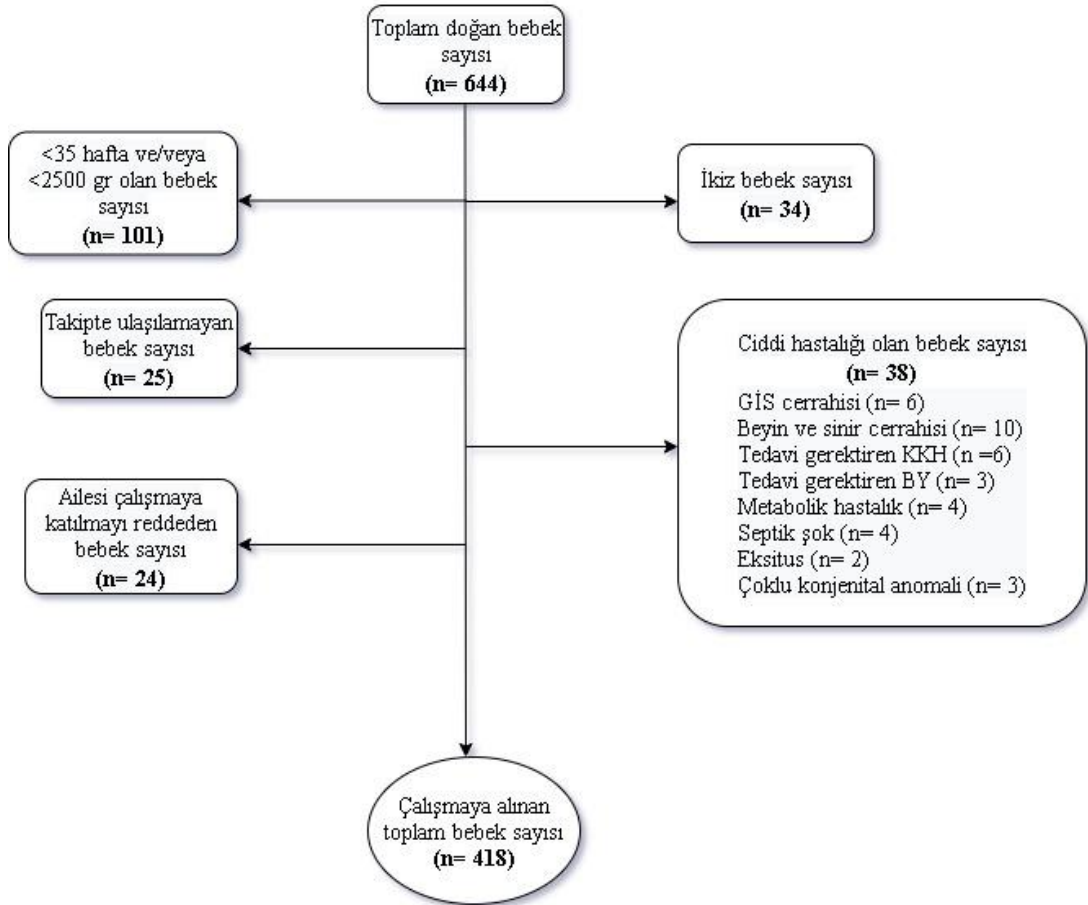
Çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlere araştırmanın amacı ve yöntemi ayrıntılı şekilde anlatıldı ve kabul eden katılımcı ve ebeveynlere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” imzalatılarak yazılı onamları alındı. Onamlar 2 nüsha halinde düzenlenip biri ebeveynlere verilmiş, diğer nüsha ise araştırmacıda kalmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Olgular

01 Ağustos 2019-31 Mart 2020 tarihleri arasında hastanemizdeki doğum sayısı 627 olup toplam doğan bebek sayısı 644 idi (17 adet ikiz gebelik vardı). Bu bebeklerin 101'i 35 hafta ve/veya 2500 gr altında olduğu için, 34 bebek ikiz olması, 38'i ise ciddi hastalığı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. 28 bebeğin ailesi ise çalışmaya katılmayı reddettiği için çalışmaya alınmadı. İzlem sırasında 25 bebeğe iki ay üst üste arandığı halde ulaşılamadı. Bu nedenle bu olgular da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 418 bebek dahil edildi (Şekil 7).

Şekil 7 Çalışmaya alınan Olgular



GİS: Gastrointestinal sistem, KKH: Konjenital kalp hastalığı, BY: Böbrek yetmezliği

Çalışmaya dahil edilen 418 hastanın 213'ü (%51) erkek cinsiyet idi. Hastalara ait bazı demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2 Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri

Özellikler	Olgu sayısı (n= 418)
Cinsiyet, erkek, n (%)	213 (51)
Gebelik yaşı, hafta	
Ortalama $\pm$ SS	38.13 $\pm$ 1.33
Medyan	38
Doğum boyu, cm	
Ortalama $\pm$ SS	49.69 $\pm$ 1.78
Medyan	50
Doğum kilosu, gr	
Ortalama $\pm$ SS	3.220 $\pm$ 320
Medyan	3.220
Doğum baş çevresi, cm	
Ortalama $\pm$ SS	34.66 $\pm$ 1.27
Medyan	35
Matürite	
>38 hafta	298 (71.3)
Doğum şekli, C/S, n (%)	340 (81.3)
Kardeş varlığı, n (%)	303 (72.5)
Ailede alerjik hastalık öyküsü, n (%)	70 (16.7)

4.2. İnek Sütü İlişkili Semptom Skorunun Oluşturulması

Ön çalışma kesin İSPA tanısı alan 38 olgu (26'sı erkek, başvuru yaşı ortalama $\pm$ SS 4.65 $\pm$ 2.12) ve kontrol grubu olarak da 38 sağlıklı olgu (22'si erkek, başvuru yaşı ortalama $\pm$ SS 5.86 $\pm$ 3.18) içermektedir. İSPA grubu ve kontrol grubunun cinsiyet ve başvuru yaşları benzerdi (p değeri sırasıyla p=0.476 ve p=0.193). İSPA tanısı alan ve kontrol grubunun bazı demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. İSPA grubundaki olguların 21'i (%55) İgE aracılı olmayan İSPA olguları idi.

Tablo 3 İSPA ve Kontrol Grubunun Temel Demografik Özellikleri

Özellikler	İSPA Grubu (n= 38)	Kontrol Grubu (n= 38)	p değeri
Cinsiyet, erkek, n (%)	26 (68.4)	22 (57.9)	0.476
Başvuru yaşı, ay			
Ortalama $\pm$ SS	4.65 $\pm$ 2.12	5.86 $\pm$ 3.18	0.193
Medyan	5	5	
Başvuru yaş aralığı			0.089
< 3ay, n (%)	15 (39.5)	10 (26.3)	
3-6ay, n (%)	18 (47.4)	15 (39.5)	
> 6 ay, n (%)	5 (13.1)	13 (34.2)	
Doğum ağırlığı, gram			0.533
Ortalama $\pm$ SS	3187 $\pm$ 579	3180 $\pm$ 416	
Medyan	3200	3100	
Doğum şekli, n (%)			0.124
NSVY	7 (18.4)	14 (36.8)	
Gebelik haftası, n (%)			0.224
< 37 hafta	7 (18.4)	9 (23.7)	
38-40 hafta	26 (68.4)	28 (73.7)	
>40 hafta	5 (13.2)	1 (2.6)	
Beslenme şekli, n (%)			0.768
Sadece anne sütü	10 (26.3)	12 (31.6)	
Anne sütü + ek gıda	28 (73.7)	26 (68.4)	
Kardeş varlığı, n (%)	25 (65.8)	23 (60.5)	0.812
Ailede alerjik hastalık varlığı, n (%)	16 (42.1)	6 (15.8)	0.023
COMiSS skoru			<0.001
Ortalama $\pm$ SS	13.52 $\pm$ 2.64	6.71 $\pm$ 2.80	
Medyan	13.5	7.0	

Olguların COMiSS skorları karşılaştırıldığında kontrol grubundaki olguların ortalama toplam COMiSS skoru 6.71 $\pm$ 2.80 iken İSPA grubunda olguların ortalama toplam COMiSS skoru 13.52 $\pm$ 2.64 idi (p<0.001).

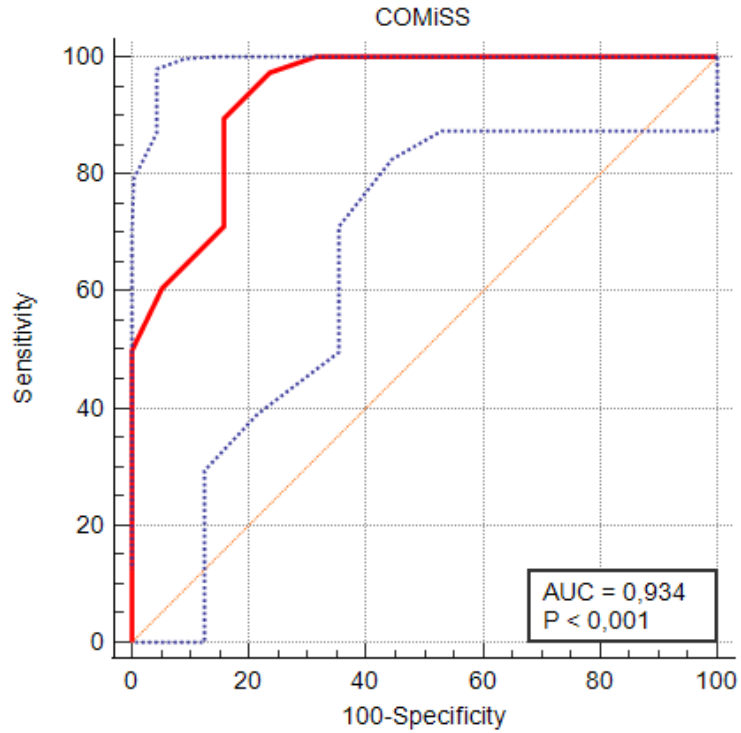
Çalışmamızda en uygun kesme değeri 10 olarak saptanmış olup bu değerde COMiSS skorunun duyarlılığı %89.47 (%95 CI %75.2-97.1) ve özgüllüğü %84.21 (%95 CI %67.7-94.0), pozitif prediktif değeri (PPD) %85 (%95 CI %73-92.3) ve negatif prediktif değeri (NPD) %88.9 (%95 CI %75.8-95.3) saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4 COMiSS Skoru Duyarlılık ve Özgüllüğü

COMiSS Skoru	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	AUROC
8	100	68.42	76	100	0.840
9	97.37	76.32	80.4	96.7	0.918
10	89.47	84.21	85	88.9	0.934
11	71.05	84.21	81.8	74.4	0.728
12	60.53	94.74	92	70.6	0.704

İnek sütü protein alerjisi tanısını öngörmek için COMiSS skoru 10 iken ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) 0.934 ve %95 CI 0.853-0.978 idi ($p < 0.001$) (Şekil 8).

Şekil 8 İSPA Tanısını Öngörmek İçin ROC Eğrisi



* Mavi renk %95 CI ifade etmektedir

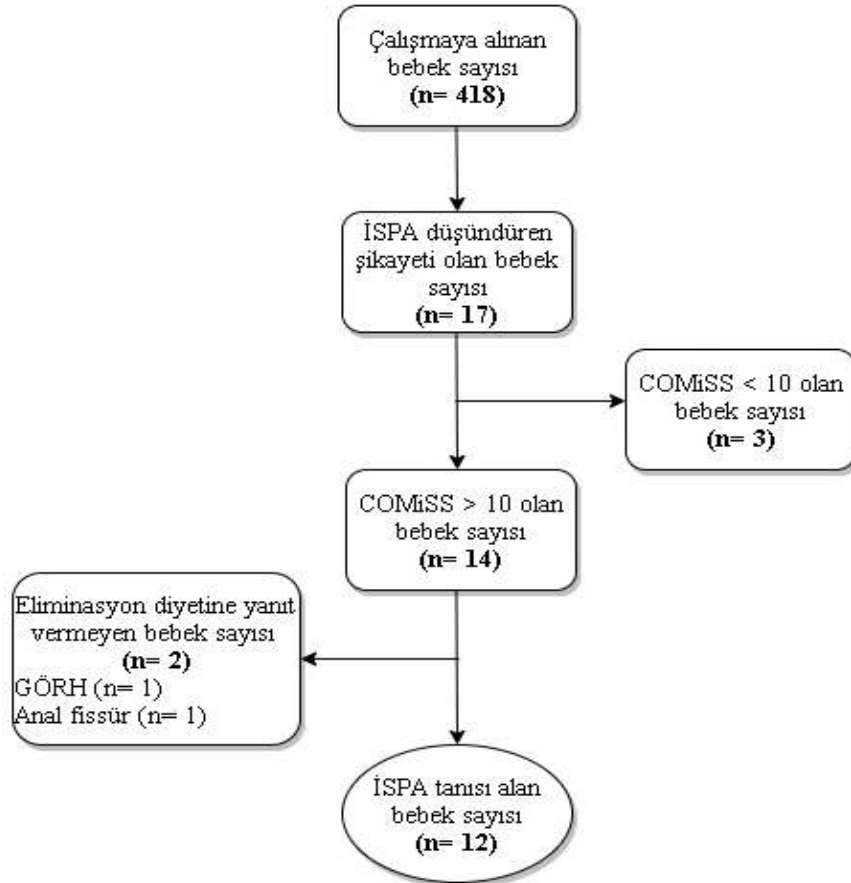
4.3. İnek Sütü Protein Alerjisi Sıklığı

İzlem sırasında İSPA ile ilişkili şikâyeti olan bebek sayısı 17 idi. Bu bebeklerden COMiSS skoru 10 ve üstünde olan bebek sayısı 14 olup bebeklerin

12'sine İSPA tanısı kondu. Çalışmamızda 0-6 arası infantlarda İSPA sıklığı %2.9 (%95 CI %1.2-4.3) olarak bulundu (Şekil 9).

İnek sütü ilişkili semptom skoru 10 üstünde olup İSPA tanısı almayan olguların birinde kanlı gayta ve ağlama şikâyeti mevcuttu. Fizik muayenesinde anal fissür tespit edildi. Kontrolde fissürde düzelme görülmesi ve şikâyetlerinde azalma tespit edilmesi nedeniyle İSPA tanısı düşünülmedi. Diğer hastada ise eliminasyon diyeti uygulanmasına rağmen şikâyetlerinde azalma görülmedi. Fonksiyonel gastrointestinal bozukluk olarak değerlendirilen olguya medikal tedavi başlandı. Medikal tedaviden fayda görmesi üzerine bu olguda da İSPA tanısı düşünülmedi. COMiSS skoru 10 altında olan olguların daha sonraki izlemlerinde şikâyetlerinde gerileme olduğu görüldü. Bu nedenle bu olgularda İSPA düşünülmedi.

Şekil 9 Çalışmanın Akış Şeması



İnek sütü protein alerjisi tanısı alan olguların özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5 İSPA Tanısı Alan Olguların Bazı Özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı (n=12)
Cinsiyet, erkek, n (%)	7 (58.3)
Gebelik yaşı, hafta	
Ortalama±SS	37.92±1.31
Medyan	38
Doğum şekli, NSVY, n (%)	1 (8.3)
Doğum kilosu, gr	
Ortalama±SS	3.280±370
Medyan	3100
Şikâyetlerin başlama yaşı, ay	
Ortalama±SS	2.25±1.21
Medyan	2 (1-5)
Tanı yaşı, <3 ay, n (%)	10 (83.3)
Tanı anında beslenme şekli, n (%)	
Yalnız anne sütü	6 (50)
Yalnız standart formül mama	1 (8.3)
Anne sütü + standart formül mama	5 (41.7)
Tanı anında gayta şekli, n (%)	
Kanlı gayta	1 (8.3)
Kanlı ve mukuslu gayta	4 (33.3)
Mukuslu gayta	7 (58.4)
Eşlik eden cilt semptomu, n (%)	
Yok	1 (8.3)
Egzema	4 (33.3)
Ürtiker	7 (58.4)
COMiSS skoru, ortalama±SS	
Tanı anında	13.33±1.23
Eliminasyon diyeti sonrası	6.5±1.5
Yükleme diyeti sonrası	12.08±1.67
Tanı ölçümleri, persentil ve z skorları	
Boy, cm	
Ortalama±SS	58.33±4.03
Persentil	31.83±20.52
Z skoru	-0.54±0.62
Ağırlık, gr	
Ortalama±SS	5.690±0.91
Persentil	48.75±20.01
Z skoru	0.10±0.53
Laboratuvar bulguları, n (%)	
Anemi	1 (8.3)
Lökositoz	0 (0)
Eozinofili	3 (25)
Trombositoz	3 (25)
Total İgE yüksekliği	0 (0)
Süt spesifik İgE pozitifliği	0 (0)
Yumurta beyazı spesifik İgE pozitifliği	2 (16.7)
Yumurta sarısı spesifik İgE pozitifliği	1 (8.3)
Deri testinde inek sütü duyarlılığı	0 (0)
Deri testinde yumurta sarısı duyarlılığı	2 (25)
Deri testinde yumurta beyazı duyarlılığı	1 (12.5)

İnek sütü protein alerjisi tanısı alan 12 olgunun 5'inde (%41.6) kanlı $\pm$ mukuslu gayta mevcuttu. Bu olgular FPIAP olarak değerlendirildi. Geri kalan 7 (%58.4) olgu ise atopik dermatit olarak değerlendirildi.

İnek sütü protein alerjisi düşünülen olguların başvuru anındaki ortalama COMiSS skoru 13.33 ± 1.23 ve medyan 13 idi. 2-4 haftalık eliminasyon diyeti sonrasında olguların ortalama COMiSS skoru 6.50 ± 1.50 ve medyan 7.00 idi. Yükleme diyeti sonrasında ise olguların ortalama COMiSS skoru 12.08 ± 1.67 ve medyan 13 idi. Eliminasyon diyeti sonrasında ortalama COMiSS skoru başvuru anındakine ve yükleme diyetinden sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştü ($p < 0.001$).

İnek sütü protein alerjisi tanısı alan olguların şikâyetlerinin başlama zamanı 2.25 ± 1.21 (medyan yaş 2) ay olarak saptanmıştır. Olguların 10'u (%83.3) üç ayın altında tanı almıştır. Olguların yarısı ($n = 6$) sadece anne sütü ile beslenmekte idi.

Olguların laboratuvar verileri incelendiğinde sadece 1 (%8.3) olguda anemi mevcuttu. Eozinofili 3 (%25) olguda mevcuttu. Olguların 2'sinde (%16.7) İSPA ek olarak yumurta alerjisi de mevcuttu ve İgE aracılı idi. Bir olguda sadece yumurta beyazı spesifik İgE pozitif iken diğer olguda hem yumurta sarısı hem de yumurta beyazı spesifik İgE pozitif olarak saptandı. Eozinofili saptanan olguların ikisinde İSPA ek yumurta alerjisi de mevcuttu. Deri prick testi ebeveynleri tarafından izin verilen 8 olguya yapıldı. Olguların hiçbirinde süt duyarlılığı saptanmaz iken yumurta alerjisi saptanan olguların deri prick testi yumurta spesifik İgE pozitifliği ile benzerdi.

İnek sütü protein alerjisi tanısı alan ve almayan olguların demografi verileri Tablo 6'da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 6 İSPA Tanısı Alan ve Almayan Olguların Demografik Verilerinin Kıyaslanması

Özellikler	İSPA Grubu (n=12)	İSPA Olmayan Grup (n=406)	p değeri
Cinsiyet, erkek, n (%)	7 (58.3)	206 (50.7)	0.821
Gebelik yaşı, hafta, n (%)			
<38 hafta	4 (33.3)	116 (28.5)	0.749
Ortalama $\pm$ SS	37.91 $\pm$ 1.31	38.13 $\pm$ 1.34	0.618
Medyan	38	38	
Doğum şekli, n (%)			
NSVY	1 (8.3)	77 (19)	0.705
Doğum boyu, cm			
Ortalama $\pm$ SS	49.83 $\pm$ 1.58	49.68 $\pm$ 1.79	0.637
Medyan	50	50	
Doğum boy persentil			
Ortalama $\pm$ SS	56.00 $\pm$ 19.13	52.76 $\pm$ 24.91	0.707
Medyan	52.50	54.00	
Doğum ağırlığı, gr			
Ortalama $\pm$ SS	3.280 $\pm$ 370	3.220 $\pm$ 420	0.752
Medyan	3.230	3.210	
Doğum ağırlık persentil			
Ortalama $\pm$ SS	55.75 $\pm$ 31.15	490.25 $\pm$ 27.143	0.403
Medyan	64	48.5	
Baş çevresi, cm			
Ortalama $\pm$ SS	34.92 $\pm$ 1.37	34.65 $\pm$ 1.26	0.589
Medyan	34	35	
Baş çevresi persentil			
Ortalama $\pm$ SS	65.42 $\pm$ 29.52	59.70 $\pm$ 26.35	0.433
Medyan	73.50	65	
Kardeş varlığı, n (%)			0.609
Kardeşi olmayan	4 (33.3)	111 (27.3)	
1-2 kardeşi olan	7 (58.4)	215 (53)	
3 ve üzeri kardeşi olan	1 (8.3)	80 (19.7)	
Ailede alerjik hastalık öyküsü, n (%)	7 (58.3)	63 (15.5)	0.001

Ailede alerjik hastalık öyküsü kıyaslandığında İSPA olgularının %58.3'ünde, İSPA tanısı almayan olgularda %15.5 idi. Ailede alerjik hastalık öyküsü olması İSPA olmayan gruba kıyasla İSPA tanılı olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti (p=0.001) (OR=7.62 ve %95 CI 2.34-24.77).

5. TARTIŞMA

Bebeklik dönemi hızlı büyüme ve gelişmenin olduğu bir dönemdir. Bu dönem immün sistemin olgunlaşması için de kritik öneme sahiptir. İmmün sistemin immatür olmasından dolayı özellikle besin alerjisi başta olmak üzere alerji riski artmaktadır. Besin alerjisi genellikle hafif semptomlara neden olmakla birlikte bazen anafilaksi gibi ciddi semptomlara yol açabilir (66). İSPA infantlarda ve küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir (67).

İnek sütü protein alerjisi; kusma, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal bulgulara, atopik dermatit gibi cilt bulgularına, hapşırma, hırıltılı solunum gibi solunum sistemi ile ilgili bulgulara ya da kolik gibi genel bulgulara neden olabilir. Bu semptomların hiçbiri İSPA için kesin veya spesifik değildir. Ayrıca İgE aracılı olmayan İSPA'da semptomlar inek sütü proteini ile karşılaşmadan günler sonra ortaya çıkabilir. İSPA çoğunlukla laktoz intoleransı, infantil kolik, GÖR veya fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarla karışır ve bu durum gecikmiş tanı, yanlış tedavi ve tekrarlayan konsültasyonlara yol açabilir (10, 68). Tanıda OFC kullanılabilir fakat küçük çocuklarda pratikte yapılması zordur. Ayrıca ebeveynler tarafından ciddi reaksiyonlara yol açma potansiyeli nedeniyle reddedilir veya ertelenir. Özellikle küçük çocuklarda OFC sırasında veya sonrasında klinik gözlemde de zorluk yaşanması olasıdır. Bu nedenlerden dolayı İSPA tanısında kullanılmak üzere bir farkındalık aracına ihtiyaç duyulmuştur. 2014 yılında Brüksel'de Vandenplas ve arkadaşları tarafından semptoma dayalı bir skorumaya yöntemi olarak COMiSS skoruması önerildi. COMiSS skoruması genel, cilt, gastrointestinal ve solunum semptomları gibi parametreleri içerir ve tamamlanması yaklaşık 5 ila 15 dakika kadar sürer (5). Toplam puan 0-33 arasında olup 12 ve üstünde puan alınması İSPA riskini göstermektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda COMiSS skoru ile OFC arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (45,46,69,70).

Biz bu çalışmada COMiSS skorumaya sisteminin Türkçe versiyonunun Türk çocuklarında İSPA öngörüsünde kullanılabilirliğini ve 0-6 aylık infantlarda İSPA sıklığını bulmayı amaçladık. Ön çalışma olarak daha öncesinde İSPA tanısı alan 38 hasta ve kontrol grubu olarak 38 sağlıklı bebek (İSPA grubu ile benzer yaş ve cinsiyette) alındı. İSPA öngörüsü için en uygun kesme değeri 10 olarak saptandı.

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğan 418 yeni doğan alındı. Çalışmamızda İSPA sıklığı %2.9 olarak bulundu. Ailede alerjik hastalık öyküsünün olması İSPA gelişimi açısından en önemli risk faktörü idi.

Literatürde COMiSS skorunun İSPA'yı öngörmesi ile ilgili olarak yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Silvia Salvatore ve arkadaşlarının 2019 yılında İtalya'da yaptıkları İSPA tanılı 47 hasta (26 erkek, medyan yaş 3 ay, dağılım 10 gün-8 ay, medyan COMiSS skoru 10) ve 94 sağlıklı (43 erkek, medyan yaş 3 ay, aralık 15 gün-8 ay, medyan COMiSS skoru 3) kontrol grubunu içeren prospektif bir çalışmada COMiSS skorunun İSPA tanısını öngörebileceği saptanmıştır (44). Yine benzer şekilde 1 yaşın altındaki 508 bebeği kapsayan Çin'de yapılan prospektif bir çalışmada 24 bebeğe İSPA tanısı kondu. COMiSS skorunun İSPA öngörüsünde basit ve uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varıldı (45). Hindistan'da yapılan 2 yaşın altındaki 83 çocuğun alındığı prospektif, çok merkezli çalışmada COMiSS skorunun İSPA'yı tahmin etmede yararlı bir araç olduğu sonucuna varıldı (46).

Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir yaşın altındaki 2256 olguyu kapsayan ve 168 İSPA tanısı alan bebeğin olduğu prospektif bir çalışmada da COMiSS skorunun birinci basamakta İSPA'yı değerlendirmek için değerli bir araç olduğu sonucuna varıldı (47). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde COMiSS skorunun İSPA tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

2014 yılında Vandenplas öncülüğünde yapılan çalıştayda İSPA öngörüsünde kullanılacak COMiSS skoru için kesme değeri 12 olarak belirlendi. Bu değere ulaşabilmek için en az iki farklı şiddetli semptom türü veya üç farklı sisteme ait bulguların görülmesi gerekir. Bu nedenle İSPA öngörüsünde %80 oranında başarılı olacağı düşünüldü. Bu kesme değerinde testin duyarlılığı %83 ve özgüllüğü %69 olarak raporlandı (5). Silvia Salvatore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kesme değeri olarak 9 kullanılmış olup bu değerinde testin duyarlılığı %84 ve özgüllüğü %85 olarak bulundu (44). Çin çalışmasında kesme COMiSS skoru 6 olarak belirlendi ve %87.5 duyarlılık, %78.6 özgüllüğe sahipti (45). Hindistan çalışmasında 12 olan kesme değerinde testin duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %66 olarak belirlenmiştir (46). Ankara Üniversitesinde yapılan Türkiye çalışmasında ise kesme değer olarak yine 12 kullanıldı. Bu kesme değerinde COMiSS skorunun duyarlılığı %64.8 ve özgüllüğü

%54.4 olarak bulundu (47). Bizim çalışmamızda İSPA tanısını öngörmek için en uygun kesme değeri 10 olarak saptandı. Kesme değeri 10 olarak kullanıldığında COMiSS skorunun duyarlılığı %89.47 ve özgüllüğü %84.21 idi ki bu değer Vandenlas ve arkadaşlarının çalışmasına yakındır. Çalışmamızda bulduğumuz kesme değeri Çin’de yapılan çalışma haricinde diğer çalışmalarla benzerdi. Çin çalışmasında kesme değerinin küçük olmasının nedeni çalışmalarındaki İSPA tanılı hastaların %62.5’inde kanlı gaita olması olarak açıklanmıştır. Çalışmalarda farklı kesme değeri kullanılmasının nedeni orijinal çalışmadaki kesme değeri olan 12’nin İSPA tanısında yetersiz kalacağı ve tanı konulamayan hastaların olabileceği düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri sağlıklı kontrol grubu ile İSPA grubu kıyaslanarak en uygun kesme değeri belirlenmesidir.

Gelişmiş ülkelerde İSPA sıklığının daha fazla olduğu düşünülse de gelişmekte olan ülkelere de görülme sıklığı giderek artmaktadır. Buna rağmen sıklığı net olarak bilinmemektedir ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. İSPA sıklığı çalışmanın yapıldığı yere, çalışmaya alınan olguların yaşına ve taşıdığı risk faktörlerine, beslenme şekline, kullanılan tanı yönteminin tipine göre değişmektedir. Nwaru ve arkadaşları İSPA hakkında 42 orijinal makaleyi inceleyerek yayınladıkları bir meta-analizde kullanılan tanı yöntemi ile İSPA sıklığında farklılık saptadılar. Buna göre İSPA sıklığı olgunun beyanı ile %2.3 olarak bulundu. Kullanılan tanı yöntemine göre; cilt testi ile %0.3, süt spesifik İgE ile %4.7, sadece oral provokasyon testi ile %0.6, oral provokasyon testi veya reaksiyon hikayesi ile %1.6 olarak saptandı (71). Mısır’da 2017-2018 yılları arasında 2 yaşın altında 1000 çocuğu içeren (512’si erkek) prospektif, tek merkezli bir çalışma yapıldı. Bu çalışmada en sık semptomlar GİS kaynaklı idi. İSPA sıklığı %3.4 olarak bulundu (72). Avusturalya’da 2018 yılında yapılan 1 yaşına kadar izlenen 3361 olgunun alındığı diğer çalışmada ise %2.4 olarak saptanmıştır. Çin’de farklı zamanlarda yapılan prospektif ve çok merkezli çalışmalarda bir yaşından küçük çocuklarda İSPA sıklığı %2.69-4.59 arasında raporlandı (13, 73, 74). İngiltere’de 823 bebeğin 2 yaşına kadar takip edildiği prospektif bir çalışmada ÇKPBYT ile İgE aracılı olmayan besin alerjisi sıklığı %2.4 ve İgE aracılı olmayan İSPA sıklığı %1.7 olarak saptanmıştır (75). İsrail’de 13.019 infantın doğumdan itibaren 3 yaşına kadar izlendiği bir çalışmada 381 olguya İSPA tanısı konmuş olup İSPA sıklığı %2.9 olarak bulunmuştur (76).

Ülkemizde 2015 yılında Adana’da 1.377 olguyu içeren prospektif ve tek merkezli bir çalışma yapıldı. Olgular 1 yaşına kadar 3 ay arayla muayene edildi. Klinik değerlendirilmeyle birlikte deri prick testi, spesifik İgE ve OFC yapıldı. Buna göre İSPA sıklığı %1.4 olarak bulunmuştur (77). Yakın zamanda Ankara Üniversitesinde prospektif tek merkezli 2256 olgunun 1 yaşına kadar izlendiği bir çalışma yapıldı. İSPA belirti ve bulgusu olan olgulara COMiSS skoru uygulandı. COMiSS skoru 12 üstünde olanlara eliminasyon diyeti yapıldı. Eliminasyon diyeti sonrasında COMiSS skorunda üç puandan daha fazla düşüş saptanan olgulara OFC uygulandı. İSPA tanısı 91 olguya konuldu ve İSPA sıklığı %4 olarak saptandı (47). Şanlıurfa’da yapılan bir çalışmada 2 yaşından küçük 614 olguda OFC ve deri prick testi ile tespit edilen İSPA sıklığı %0.16 olarak saptanmış olup bu oran literatürde bildiren en düşük orandır (24). Çalışmamızda 6 aydan küçük sağlıklı çocuklarda İSPA sıklığı %2.9 olarak bulundu. Bu oran literatür ile uyumlu idi.

Çocuklarda İSPA gelişmesi için; erkek cinsiyet, yaş, siyah ırk, atopik dermatit gibi başka bir alerjik hastalık varlığı, ailede alerjik hastalık varlığı, D vitamini eksikliği, C/S ile doğum, immatür bağırsak, alerjen ile erken karşılaşma, gebelik sırasında annenin antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri saptanmıştır (14, 22, 78, 79).

Tüm besin alerjilerinde olduğu gibi İSPA’da da erkek cinsiyet bir risk faktörüdür. Nedeni net olarak bilinmese de genetik ve hormonal nedenlerin bu duruma yok açtığı düşünülmektedir. Her ne kadar çalışmamızda İSPA görülme sıklığı İSPA olguları ile İSPA tanısı almayan grup ile kıyaslandığında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da çalışmamızda İSPA tanısı alan 12 olgunun 7’si (%58.3) erkek cinsiyette idi. Skripak ve arkadaşlarının 877 İSPA tanılı hastayı içeren çalışmasında olguların %65’i erkek cinsiyette idi (80). Mısır’da yapılan 2 yaşından küçük çocukları içeren bir çalışmada İSPA tanısı konulan 34 olgunun %79.4’ü erkek cinsiyet idi(72). Schoemaker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İSPA olgularının %56.4’ünün erkek olduğunu saptanmıştır (81). Liu ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yaşamın ilk 5 yılında 8203 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada erkek cinsiyetin besin alerjisi gelişimi için bir risk faktörü olarak bildirdi (82). Kelly ve Gangur, PubMed veri tabanının yayınlanmış çalışmalar için bir tarama çalışması yaptı ve çocukluk çağında erkeklerde besin alerjisinin daha sık

görüldüğünü, yetişkinler arasında ise kadınların daha sık etkilendiğini belirtti (83). Türkiye’de Selbuz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İSPA tanısı alan 91 olgunun 53’ü (%58.2) erkek cinsiyetti (47). Çalışmamızda İSPA olgularının erkeklerde görülme oranı gerek Türkiye gerekse literatürdeki diğer çalışmalara benzerdi.

Prematüre, gastrointestinal bariyerin olgunlaşmamış olması nedeniyle İSPA gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamıza 35 haftanın altındaki yeni doğanlar alınmadı. Gebelik haftası 38 haftanın altında olup İSPA tanısı alan olgu sayısı 4 (%33.3) idi. Doğum haftası ile İSPA görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunamadı. Meksika’da İSPA tanısı almış 101 olgu ve 90 kontrol grubunu retrospektif olarak tarandığı tek merkezli bir çalışmada pretamüte ve matür olgular arasında İSPA gelişimi açısından anlamlı fark bulunamamıştır (84). Ankara üniversitesinde yapılan çalışmada gebelik haftası ile İSPA sıklığı arasında anlamlı fark yoktu (47). Literatürde çalışmamız ile uyumlu sonuçlar olmakla birlikte zıt sonuçlar da mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bağırsak kolonizasyonu ile immün sistemin olgunlaşması ve farklılaşması arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalar, bağırsak kolonizasyonunun, normal immün yanıtın gelişmesi için bir ön koşul olduğunu göstermektedir (85). C/S ile doğumda bağırsak kolonizasyonu gecikeceği için C/S ile doğum İSPA ve diğer besin alerjilerinin gelişimi için bir risk faktörüdür. Ayrıca C/S ile doğum astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıkların gelişimi için risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Vam Nimwegen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada C/S ile *Clostridium difficile* kolonizasyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve bu durumun çocuklarda besin alerjisi ve diğer alerjik hastalıklara yatkınlık oluşturduğunu saptadılar (86). Norveç’te Merete ve arkadaşlarının yaptığı 2803 infantın alındığı retrospektif tek merkezli bir çalışmada C/S ile doğumun besin alerjisi gelişmesi için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (87). Almanya’da Laubereau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 865 sağlıklı yeni doğan doğumdan itibaren 1 yaşına kadar takip edildi. C/S ile doğan bebeklerin NSVY ile doğan bebeklerden daha fazla besin alerjisi tanısı aldığını raporladılar (88). Çin’de yakın zamanda Yang ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada C/S ile doğumun İSPA gelişimi açısından risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (73). Aksine Meksika’da yapılan

çalışmada C/S ve NSVY ile doğan olgular arasında İSPA açısından anlamı fark bulunamadı (84). Ekvador'da yakın zamanda Gorris ve arkadaşları tarafından 189 olguyu içeren bir anket çalışmasında doğum şekli ile besin alerjisi gelişmesi arasında anlamlı fark bulunamadı (89). Çalışmamızda C/S ile doğum için İSPA olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Fakat İSPA tanısı alan 12 olgunun büyük çoğunluğu (11 olgu) C/S ile doğmuştu. Bu durum örneklem büyüklüğü ve yüksek C/S ile doğum oranı (%91.7) ile açıklanabilir.

Ailede alerjik hastalık olması İSPA gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve İSPA tanısı konurken özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. İSPA'da %15 oranında genetik aktarım söz konusudur. Fakat mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (79). Ayrıca paylaşılan çevresel ve yaşam tarzı faktörleri de ailede alerjik hastalık varlığının İSPA için risk faktörü olduğunu açıklayabilir. Bir yaşından küçük 1158 bebeği içeren ve İSPA sıklığının %2.8 olarak bulunduğu bir çalışmada İSPA olgularının %63'ünde en az ikinci derece akrabalarda alerjik hastalık öyküsü mevcuttu (90). Fransa'da Kalach ve arkadaşları tarafından yapılmış çok merkezli kesitsel bir çalışmada İSPA tanısı alan 260 bebeğin %88'inde ailede alerjik hastalık öyküsünün olduğu görülmüştür (91). Hui-Ju Tsai ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı çalışmasında besin alerjisi için ailesel bir kümelenme olduğu ve bu durumun besin alerjisi gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı (79). Zhang ve arkadaşlarının Çin'de iki ayrı merkezde 1045 sağlıklı ve tekil gebeliği olan infantları 1 yıl boyunca izlekleri çalışmalarında annede alerjik hastalık öyküsünün olması İSPA gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörü olarak saptandı (74). Ülkemizde Adana'da Doğruel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailede alerjik hastalık öyküsünün İSPA gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı (77). Bizim çalışmamızda ise İSPA olgularının %58.3'ünde ailede alerjik hastalık öyküsü mevcuttu ve İSPA tanısı almayan olgularla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti.

İnek sütü protein alerjisi özellikle immün sistemin tam olarak olgunlaşmadığı yaşamın erken dönemlerinde daha sık görülmektedir. Çalışmamızda İSPA tanısı alan olguların şikâyetlerinin başlangıç ayı ortalama 2.25 ± 1.21 ve medyan yaşı 2 ay idi. İsrail'de 13.019 infantın doğumdan itibaren izlendiği bir çalışmada 381 olguya İSPA tanısı konmuş ve şikâyetlerin başlangıç yaşı ortalama 52.9 ± 49.6 gün olarak bulunmuştur (76). Romanya'da yapılan retrospektif, tek merkezli çalışmada İSPA

tanısı alan olgularda şikâyetlerinin başlama yaşı ortalama 2.5 ay idi (92). Ülkemizde Ankara üniversitesinde yapılan çalışmada semptomların başlama yaşı 55.2 ± 53.2 gündü (47). Çalışmamızda İSPA olgularının şikâyetlerinin başlangıç zamanı literatür ile uyumlu idi. İSPA tanısı koyduğumuz 12 olgunun 10'unun (%83.3) şikâyetlerinin başlangıç zamanı üç ayın altında idi.

İSPA tanısı konulan olguların tümünde gastrointestinal semptomlar mevcuttu. İgE aracılı olmayan İSPA'da sağlıklı infantlarda kanlı ve/veya mukuslu gayta şikâyeti oldukça önemlidir. Infantlarda İSPA kanlı gaytanın önemli bir nedenidir. Çalışmamızda İSPA olgularının %41.7'sinde gaytada kan mevcuttu. Hindistan'da Poddar ve arkadaşları tarafından yapılan 40 İSPA olgusunu içeren prospektif bir çalışmada 16 (%40) olguda kanlı gayta, 3 (%7.5) olguda kanlı mukuslu gayta, 2 (%5) olguda tekrarlayan hematemez, 1(%2.5) olguda rektal kanama mevcuttu. (93). Çin'de Lujing ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada 50 İSPA olgusunun (yaş aralığı 1.6-20 ay, %72 olgu 6 aydan küçük) yarısında kanlı gayta mevcuttu (94). Çin'de Zeng ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada %62.5 olguda kanlı gayta mevcuttu (45). Çalışmamızdaki kanlı ve/veya mukuslu gayta oranları literatür ile uyumlu idi.

Şikâyetlerin başladığı anda İSPA olguların yarısı sadece anne sütü ile beslemekte iken %41.7'si anne sütü ve standart formül mama ile beslenmekte idi. Sadece standart formül mama ile beslenen 1(%8.3) vardı. Literatürde İSPA ve beslenme şekli arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışma mevcuttur. Ankara'da Selbuz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olguların %53.8'inin sadece anne sütü ile beslendiği sonucuna varılmıştır (47). Çin'de yapılan çalışmada olguların %45.8'inin sadece anne sütü, %20.8'inin sadece standart formül mama ve %33.3'ünün anne sütü ve mama aldığı görüldü (45). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu idi.

Çalışmamızda olgular 6 aylık olana kadar takip edilmiştir. İSPA yaşamın ilk aylarında daha sık görülse de 6 aylıktan sonra da ortaya çıkabildiği göz önünde bulundurulduğunda bu durum çalışmamız için kısıtlayıcı bir faktör olmaktadır.

Çalışmamız 0-6 aylık infantlarda İSPA sıklığını belirleyen ülkemizde yapılmış az sayıda çalışmadan biridir ve sıklığı literatür ile uyumludur. İSPA ülkemizde ve

dünyada sık görülen bir sağlık problemidir. Farklı klinik bulgularla prezente olmaktadır. Ayrıca infantlarda OFC yapılması pratikte oldukça zordur. Bu nedenlerden dolayı İSPA tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Bu durum gereksiz eliminasyon diyeti uygulanmasına neden olmakta ve hem annenin hem de bebeğin beslenmesini etkilemektedir. COMiSS skoru İSPA öngörüsünde kullanılan basit ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Bununla birlikte COMiSS skoru ile ilgili ülkemizde yapılmış çok az çalışma vardır. Çalışmamız Türk çocuklarında İSPA öngörüsünde, İSPA'nın erken teşhisinde COMiSS skorunun önemli bir araç olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 01 Ağustos 2019-31 Mart 2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğmuş yeni doğanlar altı ay boyunca İSPA açısından izlenmiştir. İSPA şüpheli olan olgular COMİSS skoru, klinik ve laboratuvar bulguları (kan tetkiki) ile araştırılmıştır. Ayrıca İSPA öngörüsünde COMİSS skorunun Türk çocuklarında kullanılabilirliğinin ve en uygun kesme değerinin saptanması amacıyla ön çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Ön çalışmada COMİSS skoru için en uygun kesme değer 10 olarak saptandı (ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) 0.934 ve %95 CI 0.853-0.978. Duyarlılık %89.47 (%95 CI %75.2-97.1) ve özgüllük %84.21 (%95 CI %67.7-94.0), pozitif prediktif değeri (PPD) %85 (%95 CI %73-92.3) ve negatif prediktif değeri (NPD) %88.9 (%95 CI %75.8-95.3).
2. Çalışmaya alınan 418 yeni doğanın takibinde 12'si İSPA olarak değerlendirildi. İSPA sıklığı %2.9 (%95 CI %1.2-4.3) olarak bulundu.
3. Ailede alerjik hastalık öyküsü İSPA açısından anlamlı olduğu görüldü (%58.3'e %15.5, $p=0.001$, OR=7.62, %95 CI 2.34-24.77).
4. COMİSS skorunun tanı anında, eliminasyon ve yükleme diyeti sonrasındaki farkı İSPA öngörüsünde anlamlıydı (13.33 ± 1.23 , 6.50 ± 1.50 ve 12.08 ± 1.67 $p<0.001$).
5. Sonuç olarak, İSPA çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir ve sıklığı giderek artmaktadır. En sık bir yaştaki infantları etkilemektedir. Klinik bulguları değişkendir ve spesifik bir tanı yöntemi yoktur. İSPA tanısı konulurken, hastaya ve annesine eliminasyon diyeti verilirken dikkatli olunmalı, gereksiz eliminasyon diyetinden kaçınılmalıdır. İSPA ile ilgili sonuçlarımız diğer ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Vol. 44, Clinical and Experimental Allergy. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 642–72.
2. Sicherer SH, York N. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:594–602.
3. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):221–9.
4. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. Turk J Pediatr. 2016;58(1):1-11.
5. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, Shah N, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Von Berg A. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015 Apr;104(4):334-9.
6. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B, Benninga M, Heymans HS. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. Acta Paediatr. 2012 Nov;101(11):1105-9.
7. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, Aly GS, Miqdady MS, Shaaban SY, Torbey PH. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2014 Jun;17(2):61-73
8. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko

- S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15;S0016-5085(16)00182-7.
9. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician*. 2008 Sep;54(9):1258-64.
 10. Vandenplas Y; Althera Study Group, Steenhout P, Grathwohl D. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Med*. 2014 Feb 13;2:2050312114523423.
 11. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58
 12. Sardecka I, Łoś-Rycharska E, Ludwig H, Gawryjolek J, Krogulska A. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Nov 1;39(6):e44-e54.
 13. Zhang JY, Zhou SM, Wang SH, Sui FX, Gao WH, Liu Q, Cai HB, Jiang HY, Li WY, Wang LT, Li L, Zhao W, Ying J, Wu QZ, Weng BX, Zeng YM. [Risk factors for cow's milk protein allergy in infants: a multicenter survey]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020 Jan;22(1):42-46. Chinese.
 14. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, Leshno M. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):77-82.e1.
 15. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019 May 10;11(5):1051.
 16. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015 Feb;174(2):141-50.
 17. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Feb;38(1):13-25.
 18. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb;35(1):45-59.

19. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013 Jul 8;3(1):23.
20. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzmán MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125.
21. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, Arshad SH, Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008 Mar;63(3):354-9.
22. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(s15):23-8.
23. Sekerel BE, Seyhun O. Expert panel on practice patterns in the management of cow's milk protein allergy and associated economic burden of disease on health service in Turkey. *J Med Econ*. 2017 Sep;20(9):923-930.
24. Sackesen C, Altintas DU, Bingol A, Bingol G, Buyuktiryaki B, Demir E, Kansu A, Kuloglu Z, Tamay Z, Sekerel BE. Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies. *Front Pediatr*. 2019 Sep 18;7:372.
25. Guler N, Cokugras FC, Sapan N, Selimoglu A, Turktas I, Cokugras H, Aydogan M, Beser OF. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in Turkey: Region-specific recommendations by an expert-panel. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 Mar-Apr;48(2):202-210.
26. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. *Nat Rev Immunol*. 2001 Oct;1(1):59-67.

27. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):231-41.
28. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1029:9-15.
29. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):3-12; quiz 13.
30. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med*. 2005 Apr;11(4 Suppl):S45-53
31. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1344-50.
32. Bell SJ, Rigby R, English N, Mann SD, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ. Migration and maturation of human colonic dendritic cells. *J Immunol*. 2001 Apr 15;166(8):4958-67.
33. Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Apr;58(2):363-76
34. Izcue A, Powrie F. Special regulatory T-cell review: Regulatory T cells and the intestinal tract--patrolling the frontier. *Immunology*. 2008 Jan;123(1):6-10.
35. Fiocchi A, Schunemann H, Terracciano L, Albarini M, Martelli A, Landi M, Compalati E, Canonica GW. DRACMA one year after: which changes have occurred in diagnosis and treatment of CMA in Italy? *Ital J Pediatr*. 2011 Nov 10;37:53.
36. Herz U. Immunological basis and management of food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov;47 Suppl 2:S54-7.
37. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Mechanisms of type I food allergy. *Pharmacol Ther*. 2006 Dec;112(3):787-98.
38. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R,

- Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1119-28.e12.
39. Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov;47 Suppl 2:S49-52.
 40. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician*. 2008 Sep;54(9):1258-64.
 41. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;123(6 Suppl):S365-83.
 42. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007 Oct;92(10):902-8.
 43. Koletzko S, Heine RG. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy*. 2015 Dec;70(12):1679-80.
 44. Salvatore S, Bertoni E, Bogni F, Bonaita V, Armano C, Moretti A, Baù M, Luini C, D'Auria E, Marinoni M, Zuccotti G, Agosti M. Testing the Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™) for the Response to a Cow's Milk-Free Diet in Infants: A Prospective Study. *Nutrients*. 2019 Oct 8;11(10):2402.
 45. Zeng Y, Zhang J, Dong G, Liu P, Xiao F, Li W, Wang L, Wu Q. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatr*. 2019 Jun 10;19(1):191.
 46. Prasad R, Venkata RSA, Ghokale P, Chakravarty P, Anwar F. Cow's Milk-related Symptom Score as a predictive tool for cow's milk allergy in Indian children aged 0-24 months. *Asia Pac Allergy*. 2018 Oct 17;8(4):e36.
 47. Selbuz SK, Altuntaş C, Kansu A, Kırsacıoğlu CT, Kuloğlu Z, İlarslan NEÇ,

- Doğulu N, Günay F, Topçu S, Ulukol B. Assessment of cows milk-related symptom scoring awareness tool in young Turkish children. *J Paediatr Child Health*. 2020 Nov;56(11):1799-1805.
48. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):805-19; quiz 820.
49. Tversky JR, Chelladurai Y, McGready J, Hamilton RG. Performance and Pain Tolerability of Current Diagnostic Allergy Skin Prick Test Devices. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Nov-Dec;3(6):888-93.
50. Ueno H, Yoshioka K, Matsumoto T. Usefulness of the skin index in predicting the outcome of oral challenges in children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):207-10.
51. Sampson HA. Food allergy--accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*. 2005;60 Suppl 79:19-24.
52. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT, Randolph C, Sicherer SH, Simon RA, Vickery BP, Wood R; Joint Task Force on Practice Parameters, Bernstein D, Blessing-Moore J, Khan D, Lang D, Nicklas R, Oppenheimer J, Portnoy J, Randolph C, Schuller D, Spector S, Tilles SA, Wallace D; Practice Parameter Workgroup, Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT, Randolph C, Sicherer SH, Simon RA, Vickery BP, Wood R. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1016-25.e43.
53. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):144-9.
54. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall

- KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. 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 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
55. Sicherer SH, Wood RA; American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):193-7.
56. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1260-74.
57. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2016;58(1):1-11.
58. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Mar;17(1):1-5.
59. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):346-9.
60. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001 Apr;12(2):83-6.
61. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995 Oct;127(4):550-7.
62. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J,

- Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jul;49(1):112-25.
63. Laitinen K, Kalliomäki M, Poussa T, Lagström H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr.* 2005 Oct;94(4):565-74.
 64. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, Dreborg S, Goodman R, Kuitunen M, Haahtela T, Heine RG, Lack G, Osborn DA, Sampson H, Tannock GW, Lee BW; WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J.* 2012 Nov;5(11):148-67.
 65. Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatri Ars.* 2020 Jun 19;55(2):103-116. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.76301.
 66. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 May;129(5):1187-97.
 67. Anagnostou K, Meyer R, Fox A, Shah N. The rapidly changing world of food allergy in children. *F1000Prime Rep.* 2015 Mar 3;7:35.
 68. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H, Fox AT, Shah N. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. *Children (Basel).* 2015 Jul 21;2(3):317-29.
 69. Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr.* 2016 Jul 18;16:96.
 70. Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, Garreau AS, Mukherjee R. Pooled Analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSS™) as a Predictor for Cow's Milk Related Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017 Mar;20(1):22-26.

71. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75.
72. Maksoud HA, Al Scheimy LF, Hassan KG, Salem MF, Elhamdy EA. Frequency of cow milk protein allergy in children during the first 2 years of life in Damiette Governorate. *Al-Azhar Assiut Med J* 2019;17:86-95
73. Yang M, Tan M, Wu J, Chen Z, Long X, Zeng Y, Cai H, Zhang Y, Geng L, Xiao Y, Ke H, Liu Y, Rong L, Fu S, Wang H, Wang Y, Li X, Chen P, Li K, Xie J, Chen H, Li H, Wang H, Li DY, Gong S. Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Aug;43(6):803-808.
74. Zhang HJ, Dong XL, Zhang YF, Fang YF, Zhang HY. [Effect of maternal immune level at different pregnancy stages on cow's milk protein allergy in infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020 Nov;22(11):1221-1225. Chinese.
75. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, Clare Mills EN, Foote KD, Margetts BM, Beyer K, Roberts G. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2016 Jan 26;6:1.
76. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Katz Y. Mislabelled cow's milk allergy in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2013 Jun;98(6):408-12.
77. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):171-80.
78. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology*. 2013 Mar;24(2):303-9.

79. Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, Caruso D, Costello J, Schroeder A, Fang Y, Demirtas H, Meyer KE, O'Gorman MR, Wang X. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jan;39(1):101-9.
80. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-9.
81. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K, Mills EN, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):963-72.
82. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):798-806.e13.
83. Kelly C, Gangur V. Sex Disparity in Food Allergy: Evidence from the PubMed Database. *J Allergy (Cairo)*. 2009;2009:159845.
84. Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans JA, Cervantes Bustamante R, Gómez Morales E, Molina Rosales A, Montijo Barrios E, Zárate Mondragón F, Cadena León J, Cazares Méndez M, López-Ugalde M. Perinatal factors associated with the development of cow's milk protein allergy. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015 Jan-Mar;80(1):27-31. English, Spanish.
85. 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 Aug 15;159(4):1739-45.
86. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH,

- Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):948-55.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027. Epub 2011 Aug 27.
87. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2):420-6.
 88. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Grübl A, Reinhardt D, Wichmann HE, Koletzko S; GINI Study Group. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Arch Dis Child*. 2004 Nov;89(11):993-7.
 89. Gorris A, Bustamante G, Mayer KA, Kinaciyan T, Zlabinger GJ. Cesarean section and risk of allergies in Ecuadorian children: A cross-sectional study. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec;8(4):763-773.
 90. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993 Aug;152(8):640-4.
 91. Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. *Arch Pediatr*. 2019 May;26(4):226-231.
 92. Tătăranu E, Diaconescu S, Ivănescu CG, Sârbu I, Stătescu M. Clinical, immunological and pathological profile of infants suffering from cow's milk protein allergy. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(3):1031-1035.
 93. Poddar U, Yachha SK, Krishnani N, Srivastava A. Cow's milk protein allergy: an entity for recognition in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;25(1):178-82.
 94. Lujing T, Hong Z, Jie C. Cow's milk challenges in gastrointestinal cow's milk allergic diseases. *Chinese J Pediatr*. 2015 Apr 2;53(4):285-9.

EK 1

SEMPATOM	SKOR		SKOR
AĞLAMA (EBEVEYNLER TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLEN BAŞKA BİR NEDEN OLMADAN 1 HAFTA VEYA DAHA UZUN SÜREN AĞLAMA)	0 1 2 3 4 5 6	Günde 1 saatten az Günde 1-1,5 saat Günde 1,5-2 saat Günde 2-3 saat Günde 3-4 saat Günde 4-5 saat Günde 5 saatten fazla	
KUSMA	0 1 2 3 4 5 6	Günde 2 den az Günde 3-5 kezden az küçük miktarda Günde 5 ten fazla 1 kahve fincanından çok Günde 5 ten fazla yemeklerin yarısını Her yemekten 30 dakika sonra küçük hacimlerde sürekli Günlük bütün beslenmelerin en az yarısında beslenmenin yarısını kusma Her beslenme sonrasında bütün besini kusma	
DIŞKI (BRISTOL SKALASI)	4 0 2 4 6	Tip 1 ve Tip 2 (sert dışkı) Tip 3 ve Tip 4 (normal dışkı) Tip 5 (yumuşak dışkı) Tip 6 (lapa gibi sulu dışkı, enfeksiyon olmadan) Tip 7 (katı parça yok, sulu dışkı)	
CİLT SEMPTOMLARI	0-6	Atipik egzema Baş-boyun-gövde Kol-bacak-ayaklar Yok 0 0 Hafif 1 1 Orta 2 2 Ağır 3 3	
	0-6	Ürtiker yok var 0 6	
SOLUNUM SEMPTOMLARI	0 1 2 3	Bulgu yok Hafif bulgu Orta bulgu Ağır bulgu	

TOPLAM SKOR



EK 2

Adı, soyadı: Dosya numarası: Olgu sırası:	Adres: Tel:
--	--

Demografik Veriler:
Doğum tarihi: / /..... (gün /ay /yıl)
Cinsiyet: Erkek ☐ Kız ☐
Gebelik haftası: (hafta)
Doğum ölçümleri:
Boy: cm (per)
Ağırlık: gr (per)
Baş çevresi: cm (per)
Doğum şekli: NSVY ☐ C/S ☐
Kaçınıcı çocuk: ☐ çocuk
Ailede alerji öyküsü varlığı:
Astım ☐ egzema ☐ rinit ☐ ürtiker ☐ ilaç ☐ besin ☐ yok ☐
İnek sütü ☐

☐

Ay değerlendirme

řikâyet: var

☐

yok

☐

řikâyetin türü:

Sindirim sistemi

☐

Solunum sistemi

☐

Cilt bulguları

☐

Genel şikâyetler

☐

COMİSS skoru:

--	--

Tetkik sonuçları:

Eozinofil sayısı:

--	--	--	--

Total İg E:

--	--	--

Süt spesifik İg E:

--	--

Yumurta beyazı spesifik İg E:

--	--

Yumurta sarısı spesifik İg E:

--	--

Deri prick testi:

--	--

EK 3



İNEK SÜTÜ ALERJİSİ?

En iyi şekilde bilgilenin!

ANNE-
BABALAR İÇİN
KILAVUZ

İNEK SÜTÜ ALERJİSİ TAM OLARAK NEDİR?



İnek sütü alerjisi

*İnek sütü alerjisi, bebeklerde ve
küçük çocuklarda en sık görülen
besin alerjisidir.*

İnek sütü alerjisinde bağışıklık sistemi, sütün aslında zararsız olan protein bileşenlerini (alerjen de denilir) "yabancı madde" gibi algılar. Vücut bunun üzerine savunma reaksiyonlarını başlatır ve proteinlere karşı antikorlar oluşur.



İnek sütü alerjisi ve laktoz intoleransı oldukça birbirine karışır

Her ne kadar belirtileri birbirine benzese de inek sütü alerjisi ile laktoz intoleransı farklı şeylerdir. Her ikisinde de besin intoleransı söz konusudur, ama inek sütü alerjisinde bağışıklık sistemi de rol oynar. Laktoz intoleransı ise, vücut tarafından üretilen ve süt şekerinin (laktoz) parçalanmasından sorumlu olan laktaz enziminin eksikliğinden kaynaklanır.

Laktoz intoleransı genellikle daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülür. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ise şikayetler genellikle süt proteinini tarafından tetiklenir.

İNEK SÜTÜ ALERJİSİNDE SIK GÖRÜLEN BELİRTİLER



Sindirim sistemiyle ilişkili belirtiler	Ciltle ilişkili belirtiler	Solunum sistemiyle ilişkili belirtiler	Genel belirtiler
İshal	Kızamıklık	Hapşırık	Aşırı ağlama
Kolik	Kaşıntı	Burun akıntısı	Huzursuzluk
Kusma	Döküntü	Hışiltılı solunum	Yüz, gözler ve dudaklarda şişme
Kabızlık		Nefes darlığı	Kilo alamama



Tüm belirtiler doğru beslenmeyle hızla geçer.

DOKTORUNUZ İNEK SÜTÜ ALERJİSİNİ NASIL TEŞHİS EDER?



Teşhis

*Çocuğunuzun en uygun tedaviyi
alabilmesi için doktorunuzun güvenilir
bir teşhis koyabilmesi önem taşır.*

ANAMNEZ- HASTALIK ÖYKÜSÜ

İnek sütü alerjisinde gıkış noktası çocuğunuzun hastalık öyküsüdür. Çocuk doktoru size çocuğunuzun beslenmesine sizin gözlemlerinize ilgili sorular soracaktır.

DERİ VE KAN TESTLERİ

Kesin teşhis için doktorunuz gerekirse deri ve/veya kan testleri yaptırabilir. Bu testler, bir gıda maddesine karşı hassaslık olup olmadığına ilişkin önemli bulgular sağlar.



ELİMİNASYON DİYETİ—İNEK SÜTÜ ALERJİSİNDEN EMİN OLMAK İÇİN

İnek sütü alerjisinden şüphelenildiğinde kesin teşhis için çocuk doktoru çoğunlukla bir eliminasyon diyeti veya dışlama diyeti önerir. Bunun anlamı, sonraki 1-4 hafta boyunca çocuğunuzun kesinlikle sütsüz beslenmesi gerektiğidir.

Emzirme döneminde eliminasyon diyeti

Anne sütü, bebeğiniz için en yararlı besindir. Ama bebeklerde emzirme döneminde bile inek sütü alerjisi gelişebilir. Çocuğunuzun doktoru inek sütü alerjisinden şüphelenirse zaten size sütsüz bir beslenme önerecektir.

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı
Doç. Dr. Ayşe Gülümser Özkan*



Ama en iyisi, inek sütü alerjisi olan çocuğunuzun iyileşme şansı yüksektir.

EK 4

Gönderen: Yvan Vandenplas <Yvan.Vandenplas@uzbrussel.be>

Gönderildi: 7 Mart 2019 Perşembe 15:27

Kime: MURAT ÇAKIR <muratacak@hotmail.com>

Konu: Re: permission for the COMISS questionnaire form

no problem

Van: MURAT ÇAKIR <muratacak@hotmail.com>

Verzonden: donderdag 7 maart 2019 15:15:31

Aan: Yvan Vandenplas

Onderwerp: permission for the COMISS questionnaire form

Dear Vandenplas

We are planning a study about the prevalence of cow's milk allergy in Turkish infants. We are planning to use COMISS questionnaire form. We will translate it in Turkish and validate to use in Turkish infants. For the ethical approval, we need your written permission for using COMISS questionnaire form in our study.

Sincerely yours

Murat ÇAKIR

Dept. of Pediatric Gastroenterology

Trabzon-TURKEY

Gönderen: Yvan Vandenplas <Yvan.Vandenplas@uzbrussel.be>
Gönderildi: 20 Mayıs 2019 Pazartesi 12:36
Kime: 'MURAT ÇAKIR' <muratcak@hotmail.com>
Konu: RE: COMISS SCORE BACKTRANSLATION

Seems perfect



Prof. Dr. Yvan Vandenplas
Diensthoofd / Head of Department
yvan.vandenplas@uzbrussel.be
Laarbeeklaan 101 - 1090 Brussel
Tel 02 477 37 94 - Fax 02 477 37 93
www.uzbrussel.be

De informatie in deze inter net-mail is vertrouwelijk en uitsluitend bedoeld voor de bestemming. Indien u niet de bedoelde bestemming bent, dan is het openen, kopiëren en verspreiden ervan verboden.

 Please consider the environment before printing this email.

From: MURAT ÇAKIR [mailto:muratcak@hotmail.com]
Sent: maandag 20 mei 2019 14:55
To: Yvan Vandenplas
Subject: It: COMISS SCORE BACKTRANSLATION

Dear Vandenplas

Would you help us for the evaluating the backtranslation form (Comiss scale for CMRA) (original form translated to Turkish by a language scientist than Turkish for translated to english by a English teacher) whether all the items has same purposes with the original questionnaire form?

Sincerely yours

Murat ÇAKIR

Dept. of Pediatric Gastroenterology
Trabzon

EK 5

17.05.2021 tarihinde ‘‘Turnitin’’ programında bakılan benzerlik oranı %7 olarak bulunmuştur (kabul edilen oran %20’dir).

