



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

**İNEK SÜTÜ ALERJİSİ OLAN HASTALARDA
SPESİFİK IGE VE EPİDERMAL PRİCK
TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı ALTAŞ

Antalya, 2020



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

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşen BİNGÖL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2018-3838)

TEŞEKKÜR

Pediatric uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gösterdikleri sabırları için tüm hocalarıma, ayrıca tezimi hazırlarken yön bulmama yardım eden ve bana gösterdiği sonsuz sabrından dolayı çok değerli hocam Prof. Ayşen BİNGÖL'e,

Her an kapısını çalabildiğim, desteğini benden hiç esirgemeyen adeta bana ablalık yapan hocam Doktor öğretim üyesi Dilara KOCACIK UYGUN'a

Bugünlere gelmemde tüm düzenini bozarak beni hiç yalnız bırakmayan, emekleri gözlerimi dolduran, tez süresi ve hatta hayatımın her engebesinde her türlü kahrımı çeken en kıymetlilerim canım annem ve babama

Varlığı, duruşu hatta ses tonu ile her zaman bana güç veren birtanecik abime

Bu süreçte öneri ve varlığıyla yanımda olan, hem hocam hem eşim Murat'a

Bana yengelik değil ablalık yapan Masal'ımızın birtanecik annesi benim ise canım Çağrı ablama

Çalışma arkadaşlarıma ve her anımda yanımda olan dostlarıma

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Tanım	4
2.4. Etyopatogenez	6
2.5. İnek Sütü Alerjisinin Sınıflandırılması	8
2.5.1. IgE aracılı besin alerjileri	9
2.5.2. IgE aracılı olmayan besin alerjileri	10
2.5.3. Mixt tip besin alerjileri	11
2.6. Besin Alerjenleri	11
2.6.1. İnek sütü	12
2.6.2. Tavuk yumurtası	13
2.6.3. Yer fıstığı	14
2.6.4. Soya	14
2.6.5. Buğday	14
2.6.6. Balık	15
2.6.7. Kabuklu Yemişler	15
2.6.8. Et	15
2.6.9. Sebzeler	15
2.6.10. Meyveler	16
2.7. Risk faktörleri	16
2.7.1. Prenatal faktörler	16
2.7.1.1. Genetik yatkınlık	16

2.7.1.2. Sezaryan ile doğum	16
2.7.2. Postnatal faktörler	17
2.7.2.1. Anne sütü alma süresi	17
2.7.2.2. Çevresel kirlleticilerle karşılaşım	17
2.8. Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular	17
2.8.1. Gastrointestinal Sistem Reaksiyonları	18
2.8.1.1. IgE aracılı hipersensitivite	18
2.8.1.1.1. Gastrointestinal anafaksi	18
2.8.1.1.2. Oral alerji sendromu	19
2.8.1.2. Mikst mekanizma ile ortaya çıkan bozukluklar	19
2.8.1.2.1. Alerjik eozinofilik özofajit	19
2.8.1.2.2. Alerjik eozinofilik gastroenterit	20
2.8.1.3. Ig E aracılı olmayan bozukluklar	20
2.8.1.3.1. Alerjik proktokolit	20
2.8.1.3.2. Besin protein ilişkili enterokolit sendromu	20
2.8.1.3.3. Besin protein ilişkili enteropati	21
2.8.1.3.4. İnfanıl kolik	21
2.8.1.3.5. Çölyak hastalığı	21
2.8.1.3.6. Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı dışında)	22
2.8.2. Cilt reaksiyonları	22
2.8.2.1. IgE aracılı hipersensitivite	22
2.8.2.1.1. Ürtiker ve anjioödem	22
2.8.2.2. Mikst mekanizma ile olan hipersensitivite	22
2.8.2.2.1. Atopik dermatit	22
2.8.2.3. IgE aracılı olmayan hipersensitivite	22
2.8.2.3.1. Kontakt dermatit	22
2.8.2.3.2. Dermatitis herpetiformis	23
2.8.3. Solunum Sistemi Reaksiyonları	23
2.8.3.1. IgE aracılı hipersensitivite ve mikst mekanizma ile ortaya çıkan hipersensitivite	23
2.8.3.2. IgE aracılı olmayan hipersensitivite	23
2.8.3.2.1. Heiner Sendromu	23

2.8.3.2.2. Besin İle Tetiklenen Anafilaksi	24
2.8.3.2.3. Besin İlişkili Egzersiz ile Tetiklenen Anafilaksi	24
2.8.3.2.4. İnek sütü alerjisi klinik bulguları	24
2.9. İnek Sütü Alerjisinde Tanı	26
2.9.1. Öykü ve Fizik Muayene	26
2.9.1.2. Eliminasyon diyeti	27
2.9.1.3. Deri Prick Testleri	27
2.9.1.4. Spesifik IgE	30
2.9.1.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)	33
2.9.1.5.1. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT)	35
2.9.1.5.2. Açık oral besin yükleme testleri	36
2.9.1.5.3. Kapalı (kör) oral besin yükleme testleri	36
2.9.1.5.4. Tek kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testleri	36
2.9.1.6. Yama Testi	36
2.9.1.7. Prick to Prick (P+P) Test	37
2.9.1.8. Eozinofil Sayımı	37
2.9.1.9. Serum Total IgE	37
2.10. Tedavi	38
2.10.1.1. Alerjen immunoterapisi	38
2.10.1.2. Alerjen nonspesifik terapiler Anti-IgE	40
3-HASTALAR VE YÖNTEM	41
4-BULGULAR	43
5-TARTIŞMA	64
6. ÖZET	77
7. ABSTRACT	78
8. KAYNAKLAR	80
9. EKLER	94
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	
Ek 2. Çalışma Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
AKD	Alerjik kontakt dermatit
CAP-FEIA	CAP-Fluoroenzyme Immunoassay
ÇKPKBYT	Çift kör plasebo kontrollü besin yama testi
DC	Dentritik hücreler
DPT	Deri prick testleri
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EPT	Epidermal Prick Test
ESPACI	Avrupa Klinik Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Topluluğu
FDA	Food and Drug Administration
FOXP3	Forkhead box P3
GALT	Gut-associated lymphoid tissue
IFN-gama	İnterferon- γ
IL12RB1	IL12 reseptör beta 1
İSA	İnek sütü alerjisi
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MLN	Mezenterik lenf nodlarında
Msc	Membran sekretuar komponent
NFkB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
OFC	Oral Besin Yükleme Testi
OPT	Oral provokasyon test
PGE2	Prostaglandin E2
PIgR	Polimerik Ig reseptörü

RAST	Radyoallergosorbent test
SIgA	Salgısal IgA
SpIgE	Spesifik immünglobulin E
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
TH1	T-helper 1
TH2	T-helper 2
TLR 9	Toll benzeri reseptör 9
TRUE	Thin Layer Rapid Use Epicutaneous Test
TSLP	Timik stromal lenfopoetin



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.6.1. İnek sütü alerjenleri	13
2.8.1. Besin alerjisi semptomları	18
2.9.1.4.1. Besin spesifik IgE düzeyleri derecelendirilmesi	31
2.9.1.4.2. İSA'da spesifik IgE ve EPT için 'cut of' değerleri	32
2.10.1.1. Hastane fazı	39
4.1. Besin alerjisi olan hastaların genel özellikleri	45
4.2. Hamilelik ile ilgili özellikler	47
4.3. Besin alerjisi olan hastaların aile öyküsü	48
4.4. Sorumlu besin alerjenleri	49
4.5. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların genel ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	52
4.6. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların annelerinin hamilelik ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması	55
4.7. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların aile öyküsünün karşılaştırılması	56
4.8. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan besin alerjili hastaların ek hastalıklarının ve düzenli kullanılan ilaçlarının karşılaştırılması	58

4.9.	Anaflaksi gözlenen besin alerjisi olan hastaların genel özellikleri	60
4.10.	Anaflaksi gözlenen besin alerjisi olan hastaların aile öyküsünün karşılaştırılması	61
4.11.	Anaflaksiye göre besin alerjisi olan hastaların ailesinde atopi öyküsünün karşılaştırılması	62
4.12.	Anaflaksiye göre besin alerjisi olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması	63
4.13.	Anaflaksiyi etkileyen risk faktörleri (Çok değişkenli lojistik regresyon analizi)	63
4.14.	İlk semptom başlama yaşına göre besin duyarlılıkları	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.3.1. Besin reaksiyonlarının sınıflandırılması	5
2.4.1. İntestinal immün sistem	8
2.9.1.3. Deri testi öncesinde alınması gereken önlemler	30
2.9.1.4. İn vivo (deri testi) ile in vitro spIgE ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması	32
4.4.1. Sorumlu besin alerjenleri	50
4.4.2. Diğer sorumlu besin alerjenleri	51
4.3. İlk semptom başlama yaşına göre sorumlu besin alerjenleri	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjisinin tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Bu durum ekonomik ve sosyal olarak ülkelere yük getiren bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (1).

Besin alerjisi yaşamın ilk yıllarında daha sıktır, üç yaşından sonra sıklığı giderek azalır. Dünyada çocukların %4-6 kadarında besin alerjisi olduğu bilinmektedir (2). Çocukluk çağında sık olarak alerjiye neden olan besinler (inek sütü, yumurta, buğday gibi) çocuğun beslenmesinde oldukça önemli besinlerdir (3). Bebeklik döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler içinde ilk sırayı inek sütü ve yumurta almaktadır (4).

Besin alerjisi, alınan besine karşı normalde gelişmesini beklediğimiz oral toleransta yetmezlik durumudur. Oral tolerans ise; alınan besin antijenine karşı özel immunolojik tepkisizlik halidir. Oral tolerans gelişmesine etki eden birçok faktör vardır. Ancak net olarak aydınlatılamamıştır. Oral toleranstaki bu bozukluk besine karşı üretilen IgE antikorlarının daha fazla üretilmesine neden olmaktadır (5).

İnek sütü alerjisi, IgE ve hücre aracılığı ile olabilmektedir. Büyük olasılıkla bu iki mekanizmanın her ikisi birden alerjide rol oynamaktadır. Eğer IgE değil diğer immunolojik mekanizmalar daha baskın olarak bulunuyorsa non-IgE aracılı besin alerjisi olarak tanımlanır (5).

İnek sütü alerjisi bir ya da daha fazla inek sütü proteinine karşı oluşan immün reaksiyon olarak tanımlanır (6). İnek sütüne karşı gelişen reaksiyonlar doğumdan itibaren her yaşta görülebilir. Ancak görülen bütün reaksiyonlar alerji değildir (7). İmmünolojik besin alerjisi IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Non-immun aracılı besin aşırı duyarlılığında yan

etkiler toksik olmayan metabolik bozukluk (laktaz eksikliği) gibi kişinin fizyolojik özelliklerine göre ortaya çıkmaktadır (8).

Alerjik hastalıkların tanısı iyi bir anamnez, fizik muayene ve klinisyen deneyimi ile doğrudan ilişkili olup tanısal destek olarak bazı testler kullanılmaktadır. Bunlar invivo ve invitro testler olarak iki gruba ayrılabilir. İnvitro testler, serum total IgE, spesifik IgE (SpIgE), eosinofil sayımları ve bazofil mediyatör salgılama testi gibi hücresel testler iken, invivo testler, deri testleri ve provokasyon testleri olarak sınıflandırılabilir (9). Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) yapılan tüm testler içerisinde altın standart olarak belirtilmektedir. Son zamanlardaki kanıtlar, SpIgE ölçümlerinin, ÇKPKBYT sonucunu önceden bildirebileceğini düşündürmektedir. SpIgE ölçümü ile birleştirilerek kapsamlı bir öykü alındığında, daha az hastada provokasyona gerek duyulabilir (10).

Besin alerjisinde risk faktörleri de hala tartışılan konuların başında yer almaktadır. Bu risk faktörleri henüz anne karnındayken başlamakta olup, prenatal risk faktörlerinde; genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, anne yaşı, doğum şekli, ailede atopi varlığı, annenin sigara kullanımı sayılabileceği gibi, postnatal risk faktörlerinde ise, yaş, alerjik besinle karşılaşma yaşı, anne sütü alma süresi, ilk semptom başlama yaşı, ek hastalık varlığı bunlardan birkaçı olarak sayılabilir (11).

Bu çalışmada, 01.04.2017 ile 01.04.2019 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğine başvurmuş inek sütü alerjisi tanısı almış 0-18 yaş aralığındaki hastalarda tanısal amaçlı yapılan besin EPT (Epidermal Prick Test) ve SpIgE ilişkisine bakmayı amaçladık. İkincil amacımız da kendi hastanemize başvuran inek sütü alerjisi olan olgularda klinik gözlemlerimiz ve bulgularımızla risk faktörleri ve demografik verileri tanımlamak oldu.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Besinlere karşı oluşan ilk beklenmeyen reaksiyon Hipokrat tarafından tanımlanmıştır ve bu reaksiyon 2000 yıl önce inek sütüne karşı ortaya çıkmıştır. Yunan ve Roma literatürlerinde gıdaların olumsuz reaksiyonları üzerine bilgiler mevcut olmasına rağmen, klinisyenler tarafından bu konu ile ilgili çalışmalar 19.yüzyıl başlarında yapılmıştır. İnsanlarda besin alerjisine neden olan faktörlerin ilki 1921 yılında Carl Prausnitz ve Heinz Kustner'in bir çalışması ile ortaya konmuştur. Prausnitz ve Kustner'in yaptığı bu çalışma, balık alerjisi ile ilgili çığır açan bir çalışmadır. Çalışmada Prausnitz'in balık yedikten çok kısa bir süre sonra ön kol kısmında deri değişiklikleri gözlenmiş ve bu bölgeye Kustner serumu olarak adlandırılan serum enjekte edilmiştir (12). 1976'da May'in, besin alerjisini tanımlamak için ÇKPKBYT geliştirmesinden sonra besin alerjisi tanısında yeni bir dönem başlamıştır (13).

2.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada çocukların %4-6 kadarında besin alerjisi olduğu bildirilmiştir (14). Neden olan besinler kültür ve popülasyona göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde toplumun yaklaşık %25'inin besinlere karşı alerjik olduğu ve en sık rastlanan besin alerjenlerinin inek sütü, yumurta, yer fıstığı, soya, buğday, ağaç yemişi, balık ve kabuklu deniz ürünleri olduğu gösterilmiştir. Avrupa ülkelerinde besin alerjisi tipi değişkendir. Rusya, Estonya ve Litvanya'da turuncu, çikolata, elma, fındık, çilek, balık, domates, yumurta ve inek sütü alerjisi sık rapor edilmiştir (15). Ancak İsveç ve Danimarka'da ağaç yemişleri, elma, armut, kivi, sert çekirdekli meyveler ve havuç en sık rapor edilen alerjik besinler arasındadır. Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında 1749 çocuk ilk üç yaş izlenmiş; öykü, EPT, SpIgE ve oral provokasyon test (OPT) sonuçları ile değerlendirilmiş ve çocukların %2.2'sine kesin inek sütü alerjisi (İSA) tanısı konulmuştur. Rona ve ark. yaptıkları meta

analiz çalışmasında süt çocuğu ve erken çocukluk yaşlarında İSA'yı %2-3 arasında bulmuşlardır (16). Başka bir çalışmada ise 543 çocuk doğumdan itibaren ilk üç yaşına kadar takip edilmiş ve İSA ikinci yaşta %0.92, üçüncü yaşta ise %0.55 olarak bulunmuştur (17). Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada sığır eti (%31.8), inek sütü (%18.1), kakao (%18.1), yumurta (%13.6), kivi (%13.6) en sık rastlanan besin alerjenleri arasında saptanmıştır (18). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise yumurta (%57.8), inek sütü (%55.9), fındık (%21.9), fıstık (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7.0), buğday (%5.7) ve sığır eti (%5.7) saptanmıştır (19). Türkiye'nin beş farklı şehrini (Van, Manisa, Ankara, Antalya, Trabzon) kapsayan diğer bir çalışmada 10-11 yaş aralığındaki 6963 olguda öyküye dayalı besin alerjisi prevalansı %20.2 olarak ifade edilmiştir (20).

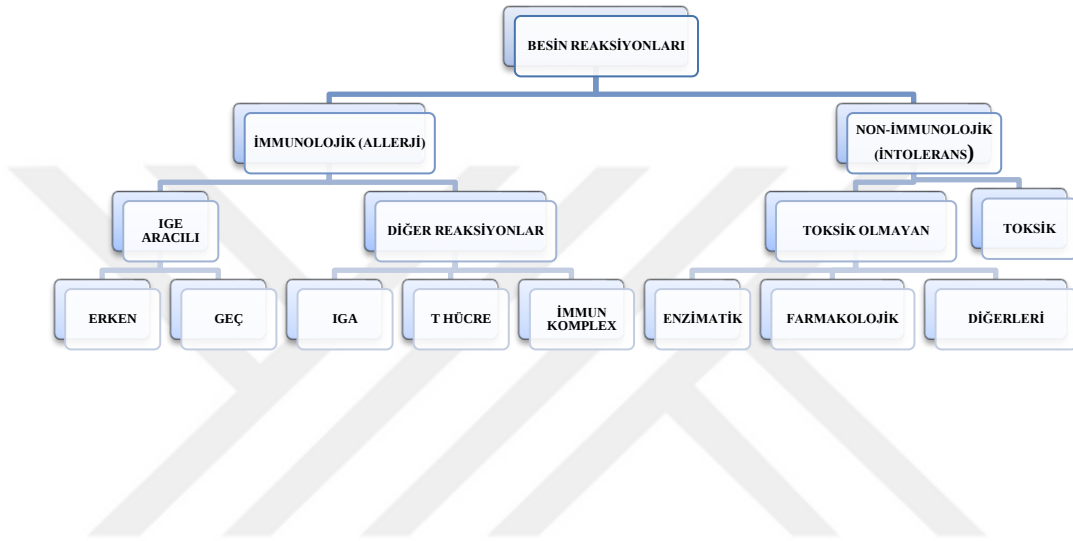
2.3. Tanım

Besin alımı sonrası gelişen herhangi bir anormal reaksiyon, besin reaksiyonu olarak adlandırılır. Eğer bu reaksiyon fizyolojik mekanizmalarla oluşmuş ise besin intoleransı, immunolojik mekanizmalarla oluşmuş ise besin alerjisi olarak adlandırılır (8). Besin, insan ihtiyaçlarının giderilmesine yönelik olarak işlenmiş, yarı işlenmiş ya da çiğ olan herhangi maddedir. Besin tanımlamasının içine içecekler, sakız, gıda katkı maddeleri ve diyet takviyeleri de dahildir. Ancak sadece ilaç olarak kullanılan maddeler, tütün ürünleri ve kozmetikler dahil değildir (21).

Bazı alerjenler ilk kez çiğ yendiğinde bile alerjiye neden olabilmektedir, bunun en iyi örneği meyve ve sebzelerdir. Ancak çoğu besin pişirilmiş ya da sindirilmiş olsa bile alerjiye sebep olabilmektedir. Sadece orijinal alerjenler ile değil aynı zamanda benzer bir alerjen ile de reaksiyon oluşabilmektedir. Bu durum çapraz reaksiyon olarak tanımlanır. Çapraz reaksiyon, orijinal besin alerjeni farklı bir besin alerjeni ya da aeroalerjen ile yapı veya dizi benzerliği taşıyor ise ortaya çıkar ve benzer bulgulara yol açar. Besin alerjenleri, alerjene özgü bağışıklık hücreleri tarafından tanınan ve spesifik immun reaksiyonlarla karakteristik semptomlara neden olan besin veya besin içindeki maddeler

(genellikle protein, ancak bazen de kimyasal haptten) olarak tanımlanır. Besin alerjisi ve besin reaksiyonları klinik olarak çok benzerlik göstermektedir (22).

Besin reaksiyonları besin alerjisi ve besin intoleransı olmak üzere iki gruba ayrılır (23).



Şekil 2.3.1. Besin reaksiyonlarının sınıflandırılması

İmmünolojik besin alerjisi IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Non-immun aracılı besin aşırı duyarlılığında yan etkiler toksik olmayan metabolik bozukluk (laktaz eksikliği) gibi kişinin fizyolojik özelliklerine göre ortaya çıkmaktadır (8). Kabuklu deniz ürünlerinde bulunan histamin ya da bayat peynirdeki tiramine bağlı zehirlenmeler sonucu ortaya çıkan reaksiyonlar da toksik reaksiyonlar için örnektir. Genellikle birey sağlıklıdır ancak alınan maddenin miktarının fazlalığı ile ilişkilidir (24). Atopik yürüyüşün ilk basamağını besin duyarlılığı (alerjik hastalıkların belli sıra ile ortaya çıkması) oluşturmaktadır. Atopik çocuklarda besin duyarlılığı ve atopik dermatiti takiben alerjik rinit ve astım gelişebilmektedir (25).

2.4. Etyopatogenez

Gastrointestinal sistem, sindirim yoluyla vücuda alınan herhangi bir patojene karşı korumanın ve besin proteinlerine karşı toleransın olduğu yerdir (26). Alınan proteinler; oral tolerans olarak adlandırılan, hücresel ve humoral immunitiyi baskılamayla ilişkili antijen sunan hücrelerle iletişime geçerek bunu gerçekleştirirler. Bu durum bir fare deneyinde, oral olarak antijene maruz kalan farede, subkutan alerjene maruz bırakılan fareye oranla azalmış immun cevap verdiği gösterilerek açıklanmıştır (27). Alerjen maruziyeti dozuna göre de farklı tolerans mekanizmaları ortaya çıkabilir. Araştırmalar yüksek doz toleransı; T hücrelerinin azalmasıyla, düşük doz toleransı ise T hücre aktivasyonu ile ilişkilendirmektedir (28). Besinlerdeki antijenik yapılar gastrointestinal sistemde mekanik ve fizyolojik engellerle temizlenmeye çalışılmaktadır. Fizyolojik engeller; gastrik asit, pepsinler, pankreatik ve intestinal enzimler, barsak epitel hücrelerinde lizozim aktivitesi ile barsak lümeninde sindirilmemiş antijenin yıkılması; barsak mukus tabakası, mikrovillöz membran yapısı, sıkı bağlantılar, peristaltizm ile de sindirilmiş antijenin penetrasyonunun önlenmesi sağlanır. İmmunolojik engeller, gastrointestinal sisteme penetre antijenin temizlenmesi, antijene özgü serum IgA ve IgG, intestinal makrofajlar ve retikuloendotelial sistem (RES), alternatif kompleman yolları, defensin ve kateksinin gibi antimikrobiyal peptidler ile gerçekleşir (29). Hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mekanizmaların ikisi de yabancı antijenlerin (bakteri, virus, parazit, besin proteinleri) vücuda girişini engellemek ve gastrointestinal mukozal bariyeri oluşturmak için çalışır (6).

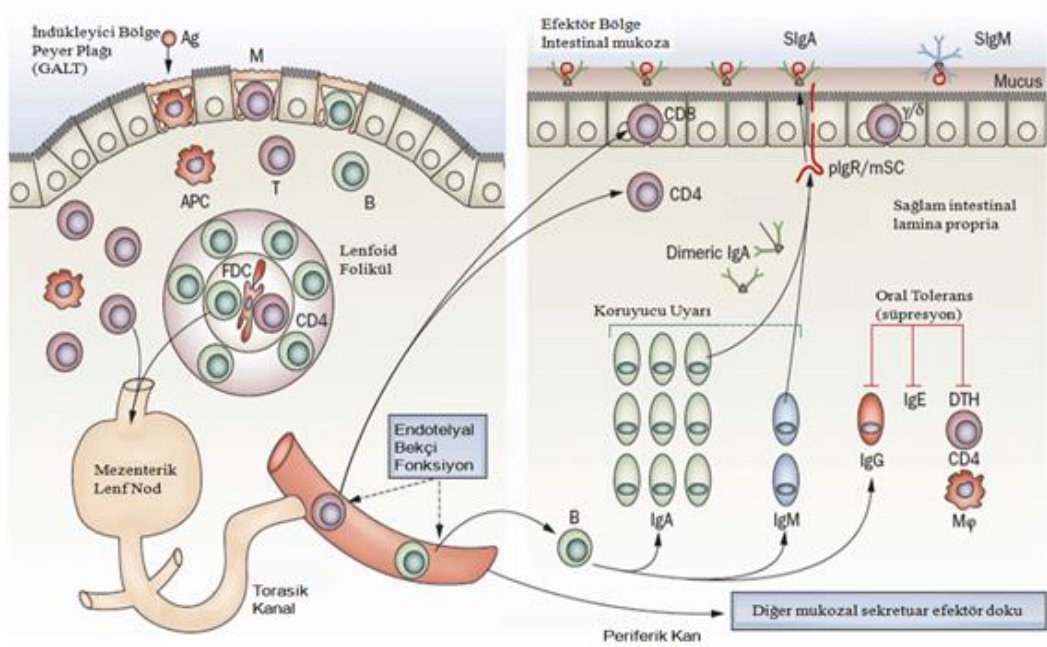
Mukozal immunité gelişimi intrauterin dönemde oluşan ancak doğumdan sonra genetik ve çevresel etkenlerden etkilenerek şekillenen bir yapıdır. Yenidoğan döneminde barsak geçirgenliği daha fazladır çünkü, barsak epitelyal hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar tam işlev görememektedir. Anne sütü ile geçen antikorların ve trofik faktörlerin bebeğin mukozal savunma sisteminin gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Haftalar içinde bu bağlantılar sıkılaşıp geçirgenlik azalır. Yenidoğanlarda mukusun yapısının farklı olması, miktarının az olması, düşük gastrik asidite, düşük pankreatik enzim

salınımı, barsak motilitesinin yavaş olması da barsak geçirgenliğini etkiler. Barsak bağışıklık sisteminde rol alan peyer plakları ve bunların çevresini saran M hücreleri, intraepitelyal lenfositler, lamina propriada bulunan lenfositler, eozinofiller, granülositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, IgA ve IgM sentezleyen plazma hücreleri de anne karnında gelişmeye başlayarak zamanla olgunlaşırlar. Yenidoğan immun sisteminde T-helper 2 (TH2) yanıt eğilimi olduğu düşünülür (30,31). Barsak mukozasında, lokal immun sistem ile etkileşen besin antijenleri, sınırlı oranda dolaşıma geçer ve herhangi bir tepkime oluşturmada vücudun farklı bölgelerine taşınır (persorbsiyon), yani klinik olarak bunlara tolerans gelişir. Bu durum oral tolerans olarak adlandırılır. Bu tolerans hem lokal hem de sistemiktir.

Eğer gastrointestinal bariyer solunum yolu ya da deri gibi başka bir yoldan atlanıp alerjenle karşılaşılırsa duyarlaşma kolaylaşabilir. Oral alerji sendromunda alerjen içeren meyvenin gastrointestinal sistem enzimlerince kolayca yıkılmasıyla iyi tolere edilebilecek iken (polen-besin ilişkili sendromu) alerjenin respiratuar yoldan alınması, polen alerjeni ve alerjen içeren meyvenin çapraz reaksiyonu sonucu oral toleransın atlanmasına yol açmaktadır. Örneğin huş ağacı poleni Betv 1 ile elma proteini Mal d1 arasında benzerlik bulunmaktadır ve çapraz reaksiyon oluşturabilmektedir (32).

Bebek doğumdan itibaren anne sütüyle alerjenlerle karşılaşmaya başlar. Çevresel ve genetik etmenler, atopik kişinin alerjik bir fenotip göstermesine yol açar ancak ne zaman ve nasıl alerjik olayların tetiklendiği bilinmemektedir. Anne rahminde duyarlanmanın başlayabileceği düşünülmektedir. Hatta sezeryanla doğan bebeklerin barsaklarında mikrobiyal flora farkı nedeniyle besin alerjisi gelişim riskinde artış saptanmıştır (33). Yıllar önce Hipokrat ‘bütün hastalıklar bağırsaktan başlar’ demiştir. Son yıllarda bu sözü destekler nitelikte barsak mikrobiotası ile bir çok kronik hastalık arasında ilişki bulunmuştur. Vücudumuzda kommensal ve mutual şekilde yaşayan mikroorganizmaların tamamına mikrobiota; bu mikroorganizmaların genomuna da mikrobiom denir. Gastrointestinal sistem dışında; deri, solunum sistemi ve genitoüriner sistemde de mikroorganizmalar bulunur. Ancak mikrobiota deyince aklımıza genel olarak gastrointestinal sistem özellikle de kolon florası gelmektedir. İnsan vücudunda

büyük kısmı gastrointestinal sistemde olmak üzere 1014 mikroorganizma bulunur. Bunların genom çeşitliliği insan genomuna göre 150 kat daha zengindir (34).



Şekil 2.4.1. İntestinal immün sistem (35)

2.5. İnek Sütü Alerjisinin Sınıflandırılması

Oral tolerans gelişiminde ortaya çıkan bir yetersizlik, besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. İSA, hücre aracılığı ile de olabilmektedir. Miks alerjenlerde büyük olasılıkla bu iki mekanizmanın her ikisi birden rol oynamaktadır. Eğer IgE değil diğer immunolojik mekanizmalar daha baskın olarak bulunuyorsa non-IgE aracılı besin alerjisi olarak tanımlanır (5).

Altta yatan immünopatolojiye göre reaksiyonlar:

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

2.5.1. IgE aracılı besin alerjileri

Besin alerjilerinin çoğu IgE aracılıdır. IgE aracılı reaksiyonlarda antijen sunan hücreler B ve T hücrelerinin rol aldığı immün uyarılmayı takiben açığa çıkan sitokinler ve CD40, CD40-ligand etkileşimi sonucu antijen SpIgE oluşur. Bu IgE antikorlarının dokuda mast hücreleri ve periferik kanda bazofillerin yüzeyine bağlanması ile duyarlanma gelişir. İmmün sistemin antijen ile ilk karşılaşmada duyarlanması sonucu daha sonraki karşılaşmalarda dakikalar içinde ürtiker, hışıltı, burun akıntısı, anafaksi gibi alerjik reaksiyonlar oluşabilir. (26).

Besin ile yeniden karşılaşma sonrasında alerjenin mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki FcεRI ve makrofaj, monosit, lenfosit ve trombosit üzerinde yer alan düşük afiniteli FcεRII reseptörlerine bağlı IgE ile çapraz bağlanması sonucunda histamin ve lökotrienler gibi medyatörler salgılanır. Salınan bu medyatörler düz kas kasılması, vazodilatasyon ve mukus sekresyonu gibi erken reaksiyonları başlatır. Aktive mast hücreleri ayrıca olayın uzamasını sağlayan çeşitli medyatörler de salgılar (36).

IgE aracılı reaksiyonlar 3 faza ayrılır;

Duyarlanma fazı: Alerjenler antijen sunan hücreler tarafından tanınırlar ve T Helper-2 (TH2) hücrelerine sunulur. Bunun sonucunda iki olay gerçekleşebilir. TH2 hücreleri aracılığı ile alerjik duyarlılık gelişebilir veya T regülatör hücreler aracılığı ile tolerans gelişebilir (35). Makrofajlar, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin antijeni alıp işleyerek işlenmemiş CD4+ T hücrelerine sunduğu, takiben IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisi altında bu hücrelerin TH2 lenfositlere döndüğü ve bunların etkisi ile B hücrelerin antijenik besine karşı özgül IgE üreten plazma hücrelerinin oluştuğu fazdır (37). IgE' ler mast hücre yüzeyi üzerindedir. Alerjenler IgE ile birleştiklerinde mast hücrelerinden histamin salınımı olur. Bu şekilde Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu gelişir (38).

Efektör faz: Tekrar antijenle karşılaşıldığında efektör faz gelişir.

1.) Erken faz reaksiyonu: Akut reaksiyonlar saniyeler ve dakikalar içinde gelişir. Bazofil ve mast hücrelerinden salınan mediyatörler cilt, burun, göz, akciğer, gastrointestinal sistem reaksiyonları geliştirir (39). Duyarlanma sonrası epitel hücre zarlarının apikal yüzünde bulunan düşük IgE affiniteli reseptör olan CD23 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu da allerjenlerin epitelden hızlı geçişine neden olur ve akut reaksiyonlarda önemi vardır (36).

2.) Geç faz reaksiyonu; 2-24 saate bazofil, eozinofil, lenfosit (TH2) ile dokularda hücrel infiltrasyon olmasıdır (40).

Kronik faz: Tekrarlayıcı geç faz reaksiyonları nedeni ile gelişir. Patolojik olarak kronik inflamasyonda TH2 ve TH1 lenfositlerin ve sitokinlerin birlikte yer aldığı gösterilmiştir. Bu da vasküler geçirgenlikte artış, duysal sinirlerin uyarılması ve gastrointestinal fonksiyonda bozulma ile gözlenir (39).

2.5.2. IgE aracılı olmayan besin alerjileri

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

kullanılabileceği öngörülmektedir (6). IgE aracılı olmayan reaksiyonlar yavaş seyrederek. Bu nedenle besin alımının hemen ardından reaksiyon görülmeyebilir. Büyüme geriliği, kronik diyare, atopik dermatit, rinit, proktokolit , enteropati, enterokolit, çölyak hastalığı gibi klinik tablolara neden olabilir (50). Non-IgE aracılı besin alerjisinde çok az laboratuvar testi bulunmaktadır. Eozinofilik özofajit, besin ilişkili enterokolit ve atopik dermatitte atopi yama (patch) testten yararlanılabilir. Deri testi ile karşılaştırıldığında atopi yama testi spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi daha düşüktür. Negatif prediktivitesi %90 olup, süt için bu değer %6'lardadır NonIgE aracılı besin alerjilerinde atopi yama testi yardımcıdır ancak diyet planlaması için karar verici değildir. Kan ya da gaitada eozinofil saptanabilir ancak nonspesifiktir. Alerjen spesifik IgG serum düzeyleri yardımcı değildir. Endoskopik biyopsi tanıda önemlidir. Spesifik besinle karşılaşım testi tüm olgular için gereklidir. Hastaların reaksiyon şiddetini ya da anafilaksiyi öngören herhangi bir test yoktur (41).

2.5.3. Mixt tip besin alerjileri

Atopik dermatit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özofajit gibi klinik tablolara neden olur. Bu reaksiyonlarda IgE ve non-IgE aracılı immünolojik mekanizmalar birlikte rol alır. Semptomlar inek sütü alımını takiben saatler veya günler içinde ortaya çıkabilir. Non-IgE aracılı İSA'da inek sütü spesifik IgE ve deri prick testi negatiftir (42) .

2.6. Besin Alerjenleri

Besinlerin antijenik olabilmesi için immunolojik cevap oluşturacak kadar büyük, gastrointestinal sistemden geçebilecek kadar küçük olması gereklidir. Duyarlanma için gerekli protein miktarı bilinmemekle beraber, duyarlanmış kişide çok çok az miktarlarla karşılaşıldığında bile alerjik reaksiyon başlayabilir (42,43).

Alerjen besinlerin başında çocukluk çağında inek sütü, tavuk yumurtası, buğday, soya, yer fıstığı, kabuklu deniz ürünleri, balık ve kabuklu yemişler gelmektedir (29). Besin antijenlerine karşı duyarlanma yalnızca besinin ağızdan alınması ile değil, inhalasyon ve cilt ile temas sonrasında da görülebilir. Bunun

dışında ise huş ağacı poleni, profilinler, lateks ve lipid transfer proteini gibi alerjenlerle gelişen çapraz reaksiyonlar da oluşabilir (44).

Örneğin huş ağacı poleni ile duyarlanmış bireylerde bulunan Bet v 1 antijeni ile benzer antijenik yapılar içeren kayısı (Pru av1), sap kerevizi (Api g1), havuç (Dav c1), elma (Mald 1), kiraz, maydanoz, patates, fındık antijenleri arasında çapraz reaksiyon gelişebilir (45).

2.6.1. İnek sütü

Çocukluklarda IgE ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen besin alerjisidir (%2-2.5). Erişkinlerde daha az sıklıkta görülür. İnek sütünde antikor yapımını indükleyen en az 20 protein komponenti bulunur (46).İnek sütünün fraksiyonu sonucu 2 tip protein fraksiyonu oluşur. Bunlar kazein ve whey proteinleridir. Kazeinler miçel formasyonları oluşturarak inek sütü rengini verir. İnek sütü proteinlerinin %76-%86'sını oluştururlar. Kazeinler (Bos d 8); α_{s1} (Bos d 9), α_{s2} (Bos d 10), β (Bos d 11), κ (Bos d 12) ve λ kazeinlerden oluşur. Whey proteinleri ise α -laktalbumin (Bos d 4), β -laktoglobulin (Bos d 5),bovin serum albumini (BSA) (Bos d 6),bovin immunglobulinleri (Bos d 7) ve az miktarda laktoferrin, transferin, lipaz ve esteraz proteinlerini içerir. Kazeinler asılı halde bulunurlar immun sisteme Peyer plakları aracılığı ile sunulurlar. Whey proteinleri ise kolay çözünebilir özelliğinden dolayı intestinal epitel hızlı geçer. Sonuç olarak kazeinlerin IgE dahil antikor yanıtını indüklemeye potansiyeli whey proteinlerine göre daha fazladır. İnek sütü 95 °C de yaklaşık 20 dakika ısıtmak için whey proteinlerinin birçoğunu denatüre eder. Fakat rutin pastörizasyon ile bu proteinler denatüre edilemez . Hatta β -laktoglobulin gibi bazı süt proteinlerinin alerjenitesi artabilir (47). Kazein, β -laktoglobulin, α -laktalbumin alerjenlerinin lineer IgE bağlayan epitop haritası çıkarılmıştır (48).

İnek sütü alan çocukların yaklaşık %75'i yüksek ısı ile muamele edilmiş, fırınlanmış ürünleri tolere edebilirler. Fırınlanmış süt ürünlerine reaksiyon gösteren inek sütü protein alerjili olgular ağır fenotip grubunu oluştururlar. Bu grupta anafilaksi riski yüksektir (49).

Tablo 2.6.1. İnek sütü alerjenleri (46)

ALERJEN ADI	IUIS adı
Kazeinler	Bos d 8
α1-kazein	Bos d 9
α2-kazein	Bos d 10
B-kazein	Bos d 11
K-kazein	Bos d 12
α -laktalbumin	Bos d 4
B-laktoglobulin	Bos d 5
Serum albumin	Bos d 6
İmmunglobulin	Bos d 7

IUIS :İnternational Union of Immunological Societies

İnek sütü alerjileri erken dönemde düzelenler ve devam edenler arasında β -laktoglobulin, α -laktalbumin ve kazein proteinlerini bağlayan IgE ve immunglobulin G4 (IgG4) epitopları arasında zamana bağlı olarak değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca oral immunoterapi uygulanan hastalarda tedavinin başarısını belirlemede IgE ve IgG4 epitopları incelenmiştir. Sonuç olarak kazein peptid epitoplarına bağlanan IgE ve IgG4 antikorlarının monitorizasyonu ile hem toleransın hem de oral immunoterapinin başarısını ön görmek mümkün hale gelmiştir (50).

2.6.2. Tavuk yumurtası

Yumurta sarısı, ultrasantrifüj ile çöktürüldüğünde, üstte kalan kısımda LDL ve minör antijen olan lipovitellin (livetin, tavuk serum albumini, Gald5) ve fosvitin bulunur, geri kalan kısmı yağdır. Yumurtanın beyazındaki temel protein ise ovaalbumin (Gald2), temel antijen ise ovomukoiddir (Gald1). Ovotransferrin (Gald3), lizozim (Gald 4) ve ovomusin ise yumurta beyazındaki minör alerjenlerdir (51).

Çocukluk yaş döneminde yumurtanın beyazı, sarısına göre daha alerjeniktir (54).

2.6.3. Yer fıstığı

Baklagiller (Leguminosae) ailesinde bulunur. Gıda ilişkili anaflaksi yapabilirler. Erişkinlerde daha sık görülür. Çocukluk yaş döneminde ise görülme sıklığı giderek artmaktadır. En önemlilerinden olan yer fıstığı alerjisi yaşam boyu kalıcıdır (51).

Protein içeriği albumin ve globulinlerden oluşur. Globulin proteinlerinin visilin (konarakrin) ve legumin (arakrin) olarak 2 ana kısmı vardır. Bunlar tohum depo proteinleridir. Bilinen yer fıstığı antijenleri olan Concanavalin A reaktif glikoprotein, Peanut1, Ara h1, Ara h2, Ara h3 de tohum depo proteinleridir. Ara h1 major fıstık antijenidir (51).

2.6.4. Soya

Oral alımında çocuklarda alerji sıklığı daha fazladır. Temel proteini globülinlerdir. Globulin proteinlerinden α -konglisinin ve β konglisinin başlıca allerjenlerdir. Gly m 1 iyi bilinen soya alerjenidir (54).

2.6.5. Buğday

Buğday çocuklarda önemli bir gıda alerjenidir. Buğday proteinlerini, tuzlu suda çözünen globulinler, suda çözünen albuminler, etanolde çözünen prolaminler ve gluteinler oluşturur (51).

Tek tahıla klinik alerjisi olan çocuklarda, buğday unlarındaki lektine spesifik olmayan IgE bağlanması ile, deri prik testinde birçok tahıla karşı reaksiyon görülebilir. Buğday unu alerjisi erişkinlerde sık değildir ama aspirin veya egzersizle birlikte tüketildiğinde anaflaksi bildirilmiştir. Arpa ile ürtikeryal döküntü, arpa maltı ile sistemik reaksiyonlar, darı tohumu, karabuğday, mısır alımı ile de anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (52).

2.6.6. Balık

Major antijeni parvaalbumini major antijendir (Gad c 1,allergen M). Gad c 1, sadece balık ve amfibianların kaslarında bulunur. Yemekle, inhalasyonla, temasla alerji gelişebilir ve yaşam boyu devam edebilir. Balık türleri arasındaki çapraz etkilenme gösterilmiştir (54).

2.6.7. Kabuklu Yemişler

Kabuklu yemişler badem, fındık ve türleri, ceviz, kestane, çamfıstığı, antep fıstığı olarak bilinir. Yer fıstığı ile çapraz duyarlılıkları çocuklarda olabilir ama erişkinlerde yoktur. Alerji yaşam boyu kalabilir. Fındığın en önemli allerjini Bet v 1 antijeni olup huş ağacı polen duyarlılığı ile ilişkisi saptanmıştır (59).

2.6.8. Et

Et alerjisi tüm gıda alerjilerinin %8.2'sidir. Başlıca sığır eti olmak üzere, sırayla koyun, domuz, tavuk, hindi eti ile alerjiler bildirilmiştir. Gelişen reaksiyonların etteki antibiyotiklere bağlı olup olmadığı anlaşılmalıdır. Çocuklarda da erişkinlerde de nadir görülür. Çocuklarda inek sütü alerjisi ile birlikteliği bilinmektedir. Et alerjisinin çoğunun sığır etinde bulunan sığır serum albuminine duyarlanma sonucu geliştiği gösterilmiştir. Sığır etinde ayrıca sığır γ -globulini de bulunmaktadır. Bunlar ısıya duyarlı proteinlerdir ve iyi pişmiş etler, bu proteine duyarlı kişilerce tolere edilebilir. Ancak iyi pişmiş eti tolere edemeyen hastalar da bildirilmiştir, bu kişilerde myoglobin neden olabileceği düşünülmüştür (53).

2.6.9. Sebzeler

Sap kerevizi yemekle yakınmaları olan hastaların %69'unda alerji saptanmıştır. Bu hastalarda huş ağacı poleni ya da mugworth polen duyarlılığı da vardır. Oral alerji sendromu ve nadiren sistemik reaksiyonlar gelişebilir (44).

Kıvırcık ve kuşkonmazın yenmesiyle, kaynatıldığı suyun inhalasyonu veya direkt temas ile de alerji gelişebilir. Patates alerjisinde kontakt ürtiker ve solunum yolu belirtileri, domates alerjisinde en sık oral alerji sendromu, soğan ailesi ile

astım ve kontakt dermatit görülebilir. Domates alerjisi ile lateks alerjisi ve polen duyarlılığı oluşabilir (45).

2.6.10. Meyveler

Şeftali erişkinlerde en sık meyve alerjisi nedenidir. Oral alerji sendromu, temas ürtikeri, sistemik semptomlar görülebilir. Çoğunda polen alerjisi vardır (52).

2.7. Risk faktörleri

2.7.1. Prenatal faktörler

2.7.1.1. Genetik yatkınlık

Besin alerjisinde aile öyküsü önemlidir. Öyküde ailesinde astım ya da atopi olan bireylerde normal popülasyona göre 4 kat fazla besin alerjisine rastlanmaktadır. Almanlarda IL-13 polimorfizmi, Japonlarda ise IL-10 polimorfizmi ile besin alerjisi arasında ilişki saptanmıştır (54).

Besin alerjilerine yatkınlıkta genetik faktörlerin rol oynadıkları bilinmektedir. Örneğin ailede fıstık alerjisi olması yatkınlığı 7 kat arttırmaktadır (55). Fıstık alerjisi monozygotik ikizlerde %64, dizigotik ikizlerde %7 oranında ikizlerin her ikisinde görülebilmektedir (56). Birçok gen besin alerjisi ile ilişkili bulunmuştur. İlişkili genler arasında HLA sınıf II gen ailesi (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1), CD14, forkhead box P3 (FOXP3), signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6), SPINK5, IL10, IL13, NLRP3 ve FLG genleri bulunmaktadır (9). STAT6 polimorfizmi ile ceviz alerjisi arasında ilişki gösterilmiştir (57).

2.7.1.2. Sezaryan ile doğum

Sezaryan ile doğan bebeklerde barsak kolonizasyonundaki gecikme, besin alerjisine neden olan faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür (58).

2.7.2. Postnatal faktörler

2.7.2.1. Anne sütü alma süresi

Doğum sonrası ilk 3-6 ay sadece anne sütü alan bebeklerde süt proteinlerine karşı alerji riski ya da üç yaşında besin alerjisi geliştirme riski, daha az oranda saptanmaktadır (59). En az 6 ay anne sütü ile beslenmenin besin alerjisine karşı koruduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Doğum sonrası en az 3 ay sadece anne sütü almak atopik dermatit ve ilk 5 yaştaki tekrarlayan wheezing (hışıltı) ataklarına karşı koruyucudur (60).

2.7.2.2. Çevresel kirlleticilerle karşılaşım

Sigara dumanı maruziyetinin alerjik hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Ebeveynlerin sigara içmesi de astım ve infantlarda wheezing riskini arttırmakla beraber besin alerjisi ile ilişkisi net bilinmemektedir (61). Kulig ve ark. pre- ve postnatal dönemde sigara ile temas eden çocuklarda, hayatın ilk 3 yılında besin duyarlılığında artış olduğunu bildirmişlerdir. Raheison ve ark. ise maternal dönemde sigara ile karşılaşmanın ev tozuna karşı duyarlılığı artırdığını ancak besin duyarlılığında bir farka neden olmadığını bildirmiştir (62).

2.8. Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular

Besin alerjisine ait klinik bulgular gastrointestinal sistem bulguları, deri bulguları, solunum sistemi bulguları ve sistemik reaksiyonlar olarak karşımıza çıkabilir.

2.8.1. Gastrointestinal Sistem Reaksiyonları

Tablo 2.8.1. Besin alerjisi semptomları (74)

	IgE aracılı	Mix tip	Non IgE
GENEL	*Anafilaksi *Besin ilişkili egzersiz ile tetiklenen anafilaksi		
KUTANÖZ	*Ürtiker *Anjioödem, *Flushing, *Akut morbiliform raş, *Akut kontakt ürtiker	*Atopik dermatit	*Kontakt dermatit *Dermatitis herpetiformis
GASTROİNTESTİNAL	*Oral alerji sendromu, *Gastrointestinal anafilaksi	*Alerjik eozinofilik özofajit, *Alerjik eozinofilik gastroenterit	*Alerjik proktokolit *Besin protein ilişkili enterokolit sendromu *Çölyak hastalığı
RESPIRATUVAR	*Akut rinokonjunktivit *Akut bronkospazm	*Astım	*Pulmoner hemosideroz (Heiner Sendromu)

2.8.1.1. IgE aracılı hipersensitivite

2.8.1.1.1. Gastrointestinal anafilaksi

Dakikalardan 2 saate kadar olan süre içinde; mide bulantısı, kusma, diyare gibi semptomlar gözlenir. Herhangi bir yaş grubunda görülebilir. Cilt ve/veya respiratuar semptomlar genellikle bu bulgulara eşlik eder (63).

2.8.1.1.2. Oral alerji sendromu

Polen-besin sendromu denilen durumdur. Taze meyve ve sebzenin oral mukozaya teması sonrasında hızla dudak, dil, boğazda kaşıntı, yanma, eritem veya anjioödem görülebilir (64). Her yaşta bu durum gelişebilir ancak genç erişkinlerde daha sıktır. Kontakt ürtikerin benzeri bir reaksiyondur. Polenler ile çeşitli sebze ve meyveler arasındaki çapraz reaksiyon nedeni ile polen mevsiminde daha ciddi semptomlar görülebilir (65). Polenlerden huş ağacı, ragweed poleni ile bazı besinler çapraz reaksiyon gösterir. Ragweed (yabani ot poleni) alerjisi olan hastalar kavun ve muza reaksiyon gösterebilir, ot polen alerjisi olan hastalar sindirimi sırasında çiğ domatese, huş ağacı polen alerjisi olan hastalar sindirimi sırasında çiğ patates, havuç, elma, armut, fındık ve kiviye reaksiyon gösterebilir. Bu alerjenlerin ısı ve gastrik enzimlerle bozulmalarından dolayı hastalarda sadece oral ve faringeal mukozada alerjenlerin temasıyla semptomlar görülür (24).

2.8.1.2. Mikst mekanizma ile ortaya çıkan bozukluklar

2.8.1.2.1. Alerjik eozinofilik özofajit

Mikst mekanizmayla ortaya çıkan gastrointestinal bir sorundur. Etiyolojisinde gıda alerjenleri (inek sütü, yumurta, buğday) ve nadiren inhale alerjenler sorumlu tutulmaktadır. Alerjik özefajitin en karakterisitk bulgusu disfajidir. Ancak hasta nonspesifik semptomlar ;kilo kaybı, kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı ile de başvurabilir (66). Kesin tanı endoskopik biyopsidir.

Endoskopide özofagus mukozasında kalınlaşma ve karakteristik olarak uzunlamasına seyreden yollar veya halkalar şeklinde granülarite görülür. Mukoza hasarlanmaya eğilimlidir. Özofagus mukozasında her büyük büyütmede eozinofil sayısının 20'den fazla olması tanıyı koydurur (40).

Son yıllarda alerjik eozinofilik özefajit görülme sıklığı giderek artış göstermektedir. Alerjik eozinofilik özefajitin uzun dönem prognozu net olarak

bilinmemektedir ancak uygun tedavi edilmeyen olgular barret özefagusu için risk oluşturmaktadır (24).

2.8.1.2.2. Alerjik eozinofilik gastroenterit

Alerjik eozinofilik gastroenterit infantları da içine alan herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Pilon stenozu gibi mide çıkış obstrüksiyonu postprandial projektıl kusma ile gelebilir. Kilo kaybı ve gelişme geriliğı bu hastalığın ayırıcı özelliğidir. İnflamatuvar bölgenin yerine bağılı olarak hastalarda karın ağrısı, kusma, diyare, gaitada kanama, demir eksikliği anemisi ve protein kaybettiren enteropati gibi bulgular görülebilir (24).

2.8.1.3. IgE aracılı olmayan bozukluklar

2.8.1.3.1. Alerjik proktokolit

Sadece non-IgE ilişkili mekanizma ile ortaya çıkar. Yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkar çünkü anne sütü alanlarda anne sütünden geçen proteinler veya inek sütü, soya bazlı formülleri kullananlarda geçen alerjenler ile duyarlanırlar. İnfanlar sağlıklı ve gelişimleri normal görünür ancak gaitada nokta ve çizgi şeklinde kanama ile tanı alırlar. Lezyonlar daha çok kalın barsakta mukozal ödem, epitel ve lamina proprianın eozinofil ile infiltrasyonu şeklindedir (24). Çocuk diyete alındığında ise kanamanın hızla düzelmesi ile karakterizedir. Tanı için biyopsi tartışmalıdır çoğunlukla gerekli değildir. En sık süte karşı reaksiyon görülür. Çocuk bir yaşına geldiğinde çoğunlukla inek sütüne tolerans gelişmiştir (67).

2.8.1.3.2. Besin protein ilişki enterokolit sendromu

Genellikle 1 haftalık yenidoğan dönemi ile 3 ay arasındaki küçük süt çocuklarında görülür. Şiddetli kusma ve diyare semptomları görülür. Hatta olguların %15'inde çok fazla kusma ve diyareye bağılı hipotansif şok da

görülebilmektedir. Kusma, beslendikten 1-4 saat sonra ortaya çıkar. Besin proteini alınmaya devam ederse abdominal distansiyon, kanlı ishal, anemi, ve kilo kaybı gelişir. Semptomlar genellikle inek sütü veya soya proteini bazlı formulalarla provake olur ancak annenin sütünden geçen besin proteinleri ile de ilgili olabilir (68).

2.8.1.3.3. Besin protein ilişkili enteropati

İlk birkaç aylık dönemde, hafif formdan steatoreye kadar değişen diyare ve kilo alım azlığı ile karşımıza çıkar. Biyopside yama şeklinde villuslarda atrofi, çoğunlukla mononükleer hücre ve çok az miktarda eozinofil infiltrasyonu görülür (24).

2.8.1.3.4. İnfantil kolik

İnfantik kolik de bir besin hipersensitivite reaksiyonu olabilir. İnatçı ağlamalar şeklinde yaşamın iki ile dört haftası arasında başlayıp üç veya dördüncü aya kadar devam edebilen bir durumdur (24).

2.8.1.3.5. Çölyak hastalığı

Gliadine duyarlılık nedeniyle oluşur. Temel olarak enteropati daha yaygın olup, malabsorbsiyona yol açar. İnce barsaklarda yoğun hücre infiltrasyonu ve total villöz atrofi görülür.

Abdominal distansiyon, diyare, steatore, gaz ve kilo kaybı temel klinik bulgulardır. Bulantı ve kusma, malabsorbsiyona sekonder oral ülserler görülebilir. Çölyak hastalarında, ince barsakta villöz atrofi karakteristik özelliktir. İntraepitelyal mesafede lenfositler (esas olarak CD8+ hücreleri) hakimdir. Lamina propriada IgM ve IgA taşıyan B hücreleri artmıştır. Serumda IgA konsantrasyonu yüksek, IgM düzeyi ise düşüktür. %80 oranında glutene karşı IgA antikoru gösterilmiştir. Ayrıca muhtemelen besin antijeninin emiliminin artışı ile ilgili olarak değişik besinlere karşı da IgG antikoru artmıştır. İmmünopatogenezi net

bilinmemektedir. Ancak yeni çalışmalarda Tip-IV mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (69).

2.8.1.3.6. Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı dışında)

İlk aylarda diyare, steatore ve kilo alamama bulguları görülür. Dışkıda yağ ve redükten madde saptanır. D-ksiloz testi genellikle bozuktur. En fazla inek sütü olmak üzere soya, yumurta ve buğday duyarlılığının etkili olduğu kabul edilmektedir. Yama şekline villöz atrofi ve hücre infiltrasyonu karakteristik bulgulardır. İnek sütüne bağlı malabsorbsiyonda serumda inek sütü spesifik IgA ve IgG antikorları yüksek düzeydedir (70).

2.8.2. Cilt reaksiyonları

2.8.2.1. IgE aracılı hipersensitivite

2.8.2.1.1. Ürtiker ve anjioödem

Besin alerji reaksiyonlarının en sık görülen reaksiyonlarındanır. Alerjiye neden olan antijeni içeren besinin yenmesinden sonra dakikalar içinde ortaya çıkan semptomlar nedeni ile sebep-sonuç ilişkisi hastalar için belirgindir.

2.8.2.2. Mikst mekanizma ile olan hipersensitivite

2.8.2.2.1. Atopik dermatit

Erken süt çocukluğu döneminde başlar. Bir tür egzemadır. Astım ve alerjik rinit ile birlikteliği sıktır. Ciddi atopik dermatiti bulunan çocukların %35'inde besin alerjisi bulunur.

2.8.2.3. IgE aracılı olmayan hipersensitivite

2.8.2.3.1. Kontakt dermatit

Erişkinlerde daha sık görülmesine rağmen herhangi bir yaşta da görülebilir. Sıklıkla yüzde ve ellerde tekrarlayıcı, kaşıntılı egzematöz lezyonlar bulunur. Özellikle çiğ balık, istakoz, et ve yumurta gıda işleyicilerinde görülür.

2.8.2.3.2. Dermatitis herpetiformis

Her yaş grubunda görülebilir. Gluten duyarlı enteropati ile ilişkilidir. Kronik, ekstensor yüzeylerde simetrik yayılım gösteren bir cilt hastalığıdır. Ciddi kaşıntılı papiloveziküler kızarıklık ile karakterizedir. Tanı, tipik cilt döküntülerinin varlığı ve biyopsi ile derinin dermal-epidermal bileşkesinde IgA antikorlarının birikiminin gösterilmesi ile konur (70).

2.8.3.Solunum Sistemi Reaksiyonları

2.8.3.1. IgE aracılı hipersensitivite ve mikst mekanizma ile ortaya çıkan hipersensitivite

Besin alerjisine bağlı akut solunum sistemi semptomları saf IgE aracılı reaksiyonlara bağlıyken kronik semptomlar mikst IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Rinokonjuktivit tek başına gıda alerjisinin nadir semptomudur ve eğer var ise tipik olarak diğer semptomlar ile birlikte dir.

Astım (ya da izole hışıltı) da yalnız başına besin alerjisinin nadir semptomudur. Besin alerjenlerinin kronik astımda nadiren semptomları artıran ana sebep olmasına rağmen besin alerjenlerinin bronşial hiperreaktiviteyi provake ettiğini düşündüren bazı kanıtlar vardır. Bazı merkezlerde pişmekte olan gıda, balık, yumurta gibi gıdaların buharını soluması ile astım benzeri klinik tablo olabilir (24).

2.8.3.2. IgE aracılı olmayan hipersensitivite

2.8.3.2.1. Heiner Sendromu

İlk olarak Heiner ve arkadaşları tarafından süt çocuklarında tanımlanmış tekrarlayan pnömoni atakları, pulmoner infiltrat, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği ile seyreden nadir bir sendromdur. Besin ile indüklenen pulmoner hemosiderozis olarak bilinir.

Hemosiderin yüklü makrofajlar sabah mide açlık suyunda ya da akciğer biyopsi örneklerinde görülebilir.

Bu nadir sendrom en sık inek sütüne karşı IgE aracılı olmayan hipersensitivite ile ilişkilidir (71). Tanı sorumlu alerjenin eliminasyonuna ve takiben semptomların gerilemesine dayanır. İnek sütüne karşı presipitan antikorları içeren karakteristik laboratuvar bulgularının varlığı da ayrıca tanıyı koymak için önemlidir (72).

2.8.3.2.2. Besin İle Tetiklenen Anafilaksi

Anafilaksilerin en az üçte birinin altında yatan nedeni besin alerjileridir. Cilt, solunum ve gastrointestinal semptomlarla birlikte hastalarda masif mast hücre mediatörleri salınımına bağlı hipotansiyon, vasküler kollaps ve kardiyak disritmileri içeren kardiyovasküler semptomlar gelişebilir. Eğer hastada bilinen astım hastalığı, önerilen tedaviye uymama ya da daha önceki ciddi reaksiyon öyküsü var ise risk artar (73).

2.8.3.2.3. Besin İlişkili Egzersiz ile Tetiklenen Anafilaksi

Anafilaksinin bu nadir formu hastanın sorumlu besini almasından sonra 2-4 saat içinde egzersiz yapmasıyla gelişir. Semptomlar egzersiz süresince herhangi bir zamanda gelişebilse de %90 vakada ilk 30 dakika içinde görülür. Egzersiz olmadığında hasta sorumlu besini yedikten sonra hiçbir reaksiyon oluşmaz. Hastaların genel olarak astımı ve diğer atopik hastalıkları vardır. Buğday, karides, meyve, inek sütü, kereviz ve balık gibi bazı gıdalar sorumlu tutulur (74).

2.8.3.2.4. İnek sütü alerjisi klinik bulguları

İnek sütü alerjisinde pozitif aile öyküsü varsa risk artar. Alerjik semptomlar alerjik süreç isimli patern şeklinde başlar egzema, astım ve alerjik rinokonjunktivite ilerleyen atopik hastalıklar şeklinde progresyon gösterebilir. Alerjik reaksiyonlar lokal ya da sistemik semptomlara neden olabilir. Genetik ve çevresel faktörler alerjik süreç gelişiminde önemlidir (75).

İnek sütü alerjisi infantlarda çeşitli klinik bulgulara neden olabilir. Erken ve geç reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Erken reaksiyonlar IgE ilişkili olup besin alındıktan sonra dakikalar içinde başlayıp 2 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır.

IgE ilişkili reaksiyonların en sık görülen şekli anafilaksidir. Mast hücre degranülasyonundan sonra inflamatuvar mediatörler salınır ve tüm organ ve sistemler etkilenir. Kaşıntı, ürtiker, anjioödem, kusma, diare, abdominal kramplar, solunum sıkıntısı, wheezing, hipotansiyon, senkop ve şok görülebilir. En sık görülen semptom deri bulgularıdır (76).

Anafilaksi için tanı kriterleri

Akut olarak (dakikalar ve saatler içinde) deri mukozal sistemi içine alan (generalize ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, dudaklarda, dilde, uvulada şişlik ve aşağıdakilerden en az birinin olması

-Respiratuvar sistemle ilgili (dispne, wheezing, bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)

-Azalmış kan basıncı ve bununla ilişkili semptomlar end organ disfonksiyonları (hipotoni, senkop, inkontinans)

Alerjen maruziyetinden dakikalar ve saatler sonrasında aşağıdaki bulguların iki veya daha fazlasının olması

-Mukozal sistemle ilgili (generalize kaşıntı, kızarıklık, dudak, dil, uvulada şişlik)

-Düşük kan basıncı ve ilişkili semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans)

-Persistan gastrointestinal semptomlar (abdominal kramplar, kusma)

Alerjen maruziyetinden sonra kan basıncının düşmesi

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

-Erişkinlerde sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması veya hastanın bazal kan basıncının %30'undan fazla kan basıncında düşme

Alerjen maruziyeti ile 3 maddeden birinin tam karşılanması anafilaksi tanısını koydurur (77).

İnek sütü alerjisinde deri, GIS, solunum sistemi olmak üzere pek çok organ sistemini ilgilendiren semptomlar vardır. İkidenden fazla sistem tutulması İSA ihtimalini arttırır. Aslında atopik dermatitli hastaların %30'unda sebep besin alerjisidir ve hastaların egzemasını kötüleştiren en önemli sebeptir. En sık besin alerjisi sebebi de inek sütüdür.

Non-IgE besin alerjileri gastrointestinal sistemi (GIS), deriyi(dermatitis herpetiformis) ve solunum sistemini (Heiner Sendromu) etkileyebilir (78). Bu tip besin alerjilerinde besin ilişkili spesifik IgE üretimi söz konusu değildir. Gastrointestinal sistemi etkileyen non-IgE aracılı besin alerjileri; besin protein ilişkili enterokolit, besin protein ilişkili proktokolit, besin proteini ilişkili enteropati ve çölyak hastalığıdır. Bu hastalıklar benzer semptomlar göstermesine rağmen klinik özellikleri, semptom paternleri ve klinik seyirleri ile birbirlerinden ayrılırlar. İSA bulguları çeşitlidir, nonspesifiktir disfaji ve besin reddi (bozuk özefageal motilite), kusma, regürjitasyon, dispepsi, erken doyma, anoreksi, ve besin reddi (gecikmiş gastrik boşalma) ve diyare (malabsorbsiyon veya protein kaybı enteropati ile birlikte olan veya olmayan), rektal kanama, gelişme geriliği, kolik karın ağrısı ve konstipasyon pek çok perianal anormallikle birlikte görülebilir (79). Geç başlangıçlı İSA'nın semptomları Ig E aracılı değildir ve genelde sütün alımını takiben semptomlar saatler veya günler içinde ortaya çıkar. Geç başlangıçlı İSA tanısı koymak için hiçbir güvenilir laboratuvar testi yoktur. Süt spesifik Ig E ve deri testi negatiftir (24)

2.9. İnek Sütü Alerjisinde Tanı

2.9.1. Öykü ve Fizik Muayene

İnek sütü alerjisi tanısı için, tam bir hikaye ve fizik muayene gereklidir. Hikayede sebep olan besin, reaksiyon zamanı, yan faktörler (egzersiz vb.) ve

reaksiyonun süresi iyi sorgulanmalıdır (80). İyi bir anamnezle besine karşı olan reaksiyonun immünolojik mi non-immünolojik mi olduğu anlaşılır. Şüphelenilen gıdaların hazırlanma şekli (pişmiş veya çiğ olması, baharat ve diğer malzemelerin eklenmesi) de sorgulanmalıdır (81).

Fizik muayene de çok önemlidir. Hastanın lezyonları diğer hastalıklarda ayırıcı tanısının yapılması için fizik muayene bulgularının net değerlendirilmesi gereklidir. Aynı zamanda çocuğun beslenme durumu ve büyümesinin değerlendirilmesi de ölçümler dışında fizik muayene sırasında değerlendirilmelidir (77).

Öykü ve fizik muayene ile birlikte eliminasyon diyetleri, besin yükleme testleri, deri prick testleri, SpIgE düzeyleri ve komponent testleri, inek sütü alerjisinin tanısının konulmasında kullanılan testlerdir (80).

2.9.1.2. Eliminasyon diyeti

İnek sütü eliminasyonu kısa bir süre için tanısall amaçlı yapılır. Eğer semptomlar inek sütü alerjisini destekliyor ancak SpIgE değeri negatifse yapılır. Diagnostik eliminasyon diyetinin net bir süresi olmamakla birlikte semptomlar kontrol altına alınana kadardır. Ancak kabaca sınırlandırmak gerekirse erken reaksiyonlar (2 saat içinde ortaya çıkan anjioödem, kusma, atopik dermatit alevlenmesi) için bu süre 3-5 gün, geç reaksiyonlar için (egzema artışı, rektal kanama) 1-2 hafta kadardır. İstisnalar olabileceği gibi eğer semptomlarda değişiklik olmazsa inek sütü alerjisi öncelikli düşünülmez (79).

İnfanlarda GIS semptomu olanlarda hidrolize veya soya bazlı formülleri kullananlar çok fayda görmezken aminoasit bazlı formül kullananların semptomları düzelir. Klinik semptomları eliminasyon diyetinden ve aminoasit bazlı formülden fayda görmeyen hastalarda, İSA dışında hastalıklar olabilir.

Anne sütü alan infanlarda tamamen inek sütü ve ürünlerinin olmadığı bir diyet hazırlanmalıdır. Anne bu konuda iyi eğitilmelidir. Anamnezde erken reaksiyonlar belirtiliyorsa anne sütünden 3-6 gün inek sütü çıkarılmalıdır. Geç reaksiyonlar tanımlanıyorsa 14. güne kadar diyet yapılmalıdır.

Anne sütü almayan hastalarda eliminasyon diyeti yapılırken inek sütü bazlı formül ve inek sütü içeren ek gıdalar ya da diğer hayvan süt proteinlerinin hepsi yasaklanır. Eliminasyon diyetinde bu hastalara tam hidrolize mamalar kullanılmalıdır. Hayatı tehdit eden bulguları olan hastalarda aminoasit bazlı formüller öncelikli d    n  lmelidir (79).

2.9.1.3. Deri Prick Testleri

Oldukça iyi standardize edilmiş ucuz, kolay ve d    k riskli bir tanısıl testtir. Deri prick testleri (DPT) IgE aracılı yanıtları ölçen, kolay uygulanabilir ve sonuçları hızlı elde edilebilen testlerdir. Bu   zellikleri nedeniyle uzun zamandır kullanılmış ve halen kullanılmaktadırlar. Negatif deri testi sonucu test edilen gıda ile IgE aracılı alerjik reaksiyon ihtimalinin zayıf olduğunu gösterir, yani yüksek negatif prediktif değere sahiptir ancak spesifisites ve pozitif prediktif değeri d    kt  r. Dolayısıyla pozitif değerler klinik verilerle doğrulanmadıkça tanı netleştirilemez (82). Prick testleri aeroalerjenlere, besinlere ve ilaçlara kar  şı ciltte oluşan tip 1 alerjik reaksiyonları ortaya çıkarmak için kullanılır (83). Negatif test sonucu hücre aracılı alerjik reaksiyonu ya da intolerans ihtimalini dışlamadığı için ağır atopisi olanlarda klinik önem arz etmeyen alerjenler ile bile reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle uygulanacak test seçilirken ve test sonuçları yorumlanırken klinik hikaye yönlendirici olmalıdır. Diğer taraftan, sonuçlar birçok etkenden etkilenmektedir. Örneğin test solüsyonu, kullanılan bölge, hastanın steroid ve antihistaminik grubu ilaç kullanıp kullanmaması, hastaya ait faktörler (  zellikle cilt hastalığı) ve yanıt değerlendirme yöntemleri bunların başında gelir.

En önemli etken uygun deri testi solüsyonu kullanılmasıdır. Birçok alerjen için ticari solüsyonlar bulunmaktadır, ancak üreticiler arası, hatta üretim serileri arasında farklar bulunabileceğinden standardize ekstrelerin kullanılması önem kazanmaktadır. Meyve ve sebze için ticari solüsyonlar kısa raf ömrüne sahip olduğundan prick-to-prick deri testleri daha faydalı olabilmektedir (84).

Testler sıklıkla   n kolun volar yüzünde yapılır. Köşk   ocuklarda sırtta da konulabilir. Ancak sırt bölgesinde epiderminin daha hassas olduğu ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Epidermal testler için alt yaş

sınırı bulunmamaktadır, ancak iki yaşından küçük hastalarda sonuçlar yorumlanırken dikkatli olunması önerilmektedir (85). Deri üzerine konan alerjen özütü prick testinde hipodermik iğne veya lanset 45°- 60° açı ile, puncture testte dik açı ile uygulanır. Prick testte iğne ile epidermis hafifçe kaldırılır (86). Her iki testte de epidermis kanamamalıdır. Her alerjen için ayrı iğne kullanılmalı, iğneler tek kullanımlık olmalıdır (87). Test uygulandıktan sonra alerjen solüsyonunun fazlası nazikçe silinmelidir. Yanlış sonuçlara neden olmamak için dikkat edilmesi gereken diğer noktalar şunlardır: Her alerjen arasındaki uzaklık en az 2 cm olmalıdır, test konulurken kanamaya yol açılmamalı, ancak yanlış negatif sonuçlara neden olmamak için epidermis yeterince delinmelidir, alerjen solüsyonları test yüzeyinde birbirine karışmamalıdır (88). Testler konulduktan sonra pozitif kontrol (histamin, 10 mg/mL) ve negatif kontrol konulmalıdır. Alerjen reaksiyonları 15.-20. dakikada zirve pozitifliğe ulaşır ve histamin konulduktan 8-15 dakika sonra okunmalıdır (85). Test sonuçları değerlendirilirken hem eritem hem de endurasyon ölçülmelidir. Sadece endurasyon çapının ölçülmesini yeterli bulan merkezler de bulunmaktadır. Ölçüm yapılırken en geniş eritem/endurasyon çapı ve ona dik olan diğer en büyük çap ölçülür. Bu iki çap toplanıp ikiye bölünerek ortalama endurasyon çapı belirlenir (95). Test reaksiyonunun pozitif olarak değerlendirilebilmesi için negatif kontrolden >3 mm daha büyük endurasyon çapı olmalıdır. Negatif kontroldeki reaksiyonda 3 mm'den daha büyük olmamalıdır. Günümüzde kullanılan pozitif kontrol konsantrasyonlarında (histamin 10 mg/ml) 5-8 mm boyutlarında endurasyon beklenmektedir. Test sonucunu pozitif yorumlamak için, negatif kontolden en az 3mm daha fazla olan testler pozitif kabul edilir.

Deri prick test öncesinde kesilmesi gereken ilaçlar; klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin, setirizin, loratidin, klemastin, ketotifen, h2 antihistaminikler, topikal steroid ya da 10 günden uzun süreli sistemik steroid, topikal kalsinörin inhibitörü, omalizumab vb ilaçlardır. Beta-2 agonistler montelukast, inhaler kortikosteroid, nazal kortikosteroid ise kesilmesine gerek olmayan ilaçlardır. Kronik böbrek yetmezliği, kronik hemodiyaliz, kanser, spinal kord hasarı, periferik sinir hastalıkları (diyabetik nöropati) gibi durumlarda da cildin endurasyon yanıtının azaldığı bildirilmiştir (86).

Şekil 2.9.1.3. Deri testi öncesinde alınması gereken önlemler (86)

1. Sistemik reaksiyonlara hızla müdahale edebilecek bir hekim bulunmadan asla test yapılmamalıdır
2. Epinefrin de içerecek şekilde acil müdahale seti hazır bulunmalıdır
3. Test öncesinde alerjik semptomları olan hastada dikkatli olunmalıdır
4. Kullanılacak alerjen içeriğinin uygunluğu, stabilitesi ve konsantrasyonu kontrol edilmelidir
5. Test pozitif ve negatif kontrol solüsyonları içermelidir
6. Hastanın dermografizmi olmadığından emin olunmalıdır
7. Test öncesinde hastanın aldığı tedaviler ve son doz zamanı sorgulanmalıdır (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler vb)
8. Test normal cilt bölgesine uygulanmalıdır
9. Reaksiyonlar doğru zamanda değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir

Çocukluk çağında deri duyarlılığı düşük olduğu için küçük çocuklarda beklenenden daha az reaksiyon görülebilmektedir (1).

Küçük yaşta test yapılan hastalarda besinler ve ev içi alerjen duyarlanması zamanla polenler ve ev dışı küf alerjenleriyle duyarlanmaya dönüşeceğinden, epidermal testler tekrarlanmalıdır. Prick/puncture testin tekrarlanmasını gerektiren diğer durumlar hastanın yeni bir ev hayvanı edinmesi veya yaşanılan bölgenin değişmesi gibi yeni alerjenlere maruziyet ve venom immünoterapisinde tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan prick testi titrasyonudur (86).

2.9.1.4. Spesifik IgE

Alerjen SpIgE testleri, serumda bulunan ve spesifik alerjenleri bağlayabilen IgE moleküllerini saptar (89). IgE aracılı besin alerjilerinde serum

alerjen SpIgE testleri de tanıda kullanılır. Bazı besinler için SpIgE tanı değerleri belirlenmiş olup bu değerlerden daha yüksek düzeyleri hastanın besinle karşılaştığında %95'den fazla bir olasılıkla alerjik reaksiyon geliştireceğini göstermektedir.

Besin sIgE düzeyleri 6 sınıfta derecelendirilir. Klas 0 negatif olup çoğunlukla besin duyarlanması olmadığını ve IgE aracılı besin alerji olasılığının çok düşük olduğunu gösterir. Klas 1 ve üzeri ($>0,35$ kUA/I) pozitifdir. Klas 1 ve üzeri sonuçlar doğrudan besin duyarlılığını gösterir ancak besin alerjisi tanısı koydurmaz. Pozitif çıkan sonuçlar ancak klinik bulgular ile uyum gösteriyor ise IgE aracılı besin alerjisi tanısı düşünülmelidir

Tablo 2.9.1.4.1. Besin spesifik IgE düzeylerinin derecelendirilmesi

Klas	Besin spesifik IgE düzeyi (kUA/I)
0	$<0,35$
1	0,35-0,69
2	0,70-3,49
3	3,50-17,49
4	17,50-49,99
5	50-99,99
6	≥ 100

RAST (Radyoallergosorbent), ELİSA, CAP-Fluoroenzyme Immunoassay (CAP-FEIA) gibi invitro testler ile besinlere SpIgE antikorları belirlenebilmektedir. Bu yöntem IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, özellikle dermografizmi veya atopik egzeması bulunan veya antihistaminik ilaç kullanan hastalar gibi, deri testlerinin uygulanamadığı vakalarda tercih sebebidir.

Hastalığın takibinde de serum SpIgE düzeyi ölçümleri yararlı olmaktadır. Yüksek konsantrasyonlardaki besin SpIgE daha fazla klinik reaksiyon olasılığıyla ilişkilidir. Genel olarak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, deri testlerinden düşüktür. Bazı hastalar alerjen SpIgE değerinin alt sınırın altında olmasına rağmen alerjik reaksiyon geliştirme riski taşırlar (80). Ancak hastaların takibinde her sistem farklı IgE popülasyonlarını ölçtüğünden veya IgE antikor ölçümünde etkililik karşılaştırması yapılamadığından, farklı yöntemlerle ölçülmüş test

sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Sonuç olarak, aynı hastadan aynı alerjen için yapılacak alerjen SpIgE ölçümü için farklı yöntemlerle farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle bu testler alerjik hastanın takibinde kullanılacaksa, her ölçüm aynı yöntemle yapılmalıdır (90).

Tablo 2.9.1.4.2. İSA’da spesifik IgE ve EPT için ‘cut of’ değerleri (24)

	Karar noktası	Pozitif prediktif değer
Skin prick test (mm)		
>2yaş	8	100
<2 yaş	7	100
Besin spesifik IgE (kUA/l)		
>1 yaş	15	98
<1 yaş	5	95

Şekil 2.9.1.4. İn vivo (deri testi) ile in vitro spIgE ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması (91)

	Deri testi	Serum alerjen spesifik IgE
Alerjik reaksiyon riski	Var	Yok
Duyarlılık (relatif)	Yüksek	Düşük
Antihistaminlerden etkilenme	Var	Yok
Kortikosteroidlerden etkilenme	Genellikle yok	Yok
Yaygın dermatit ve dermografizmden etkilenme	Var	Yok
Uygulama kolaylığı, düşük hasta anksiyetesi	Yok	Var
Geniş antijen seçme imkanı	Var	Yok
Hızlı sonuç verme	Var	Yok
Pahalı	Hayır	Evet
Semikantitatif	Hayır	Evet
Antijen labilitesi	Evet	Hayır
Hasta tarafından görülebilir	Evet	Hayır
Uzmanlık gerektirir	Evet	Hayır
Kalite kontrolü yapılabilir	Hayır	Evet

Aslında deri testleri ile SpIgE testleri aynı şeyi ölçmektedir. Alerjen SpIgE testleri daha pahalı ve uzun dönemde sonuçlanan testlerdir. Ancak aşağıda belirtilen bazı özel durumlarda deri testlerine tercih edilmektedir:

1. Alerjen ile karşılaşma sonrası hayatı tehdit eden reaksiyon öyküsü olması

2. Deri testi uygulanacak bölgedeki derinin patolojik durumları (aktif dermatit, dermografizm)
3. Şiddetli ani tip alerjik reaksiyon geçirdikten sonraki iki haftalık dönem içinde
4. Deri testi sonuçlarını olumsuz etkileyecek tedavilerin kesilemediği durumlarda (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar)
5. Hasta kooperasyonunun sağlanamaması durumunda (mental veya fiziksel sorunlar) (91).

2.9.1.5. Besin Yükleme Testleri (OFC)

Besin yükleme testleri, şüpheli besinin giderek artan dozlarda hastaya yedirilerek, hastada reaksiyon gelişimi açısından gözlemlendiği ve o besinin reaksiyondan gerçekten sorumlu olup olmadığını belirleyen testlerdir. Tanı koymak, şüpheli besinin reaksiyondan sorumlu olmadığını göstermek, çoklu besin alerjilerinde tanıyı değerlendirmek, izlemde şüpheli besine ya da çapraz reaktif besinlere toleransı göstermek ya da besinlerin tolere edilebilir formlarını belirlemek amacıyla yapılır. Pozitif sonuçlar ailenin besin eliminasyon diyetini yapması için ikna edici olurken negatif sonuçlar gereksiz eliminasyonları engeller .

Kontrendikasyonları :

1. Son bir yıl içinde geçirilmiş anafaksi öyküsü
2. Anafaksi riskini artıran (kontrolsüz astım) ve tedavisini güçleştiren (β -bloker/anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı, kardiyovasküler hastalık, ağır kronik akciğer hastalığı, hamilelik) ya da besin yükleme testinin yorumlanmasını güçleştiren durumlar (kontrol altında olmayan egzama, ürtiker, ağır alerjik rinit)
3. Test sırasında hastada aktif enfeksiyon bulgusu olması ve alerjik hastalıkların (özellikle astım) kontrol altında olmaması

Besin yükleme testi zamanı kritik bir karardır. Testin zamanına hastanın yaşı, öyküsü, deri prick testi sonrası karar verilir. Sonuçların yorumu besine reaksiyon

gelişme ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürürse besin yükleme testi yapılmayabilir.

Test sırasında sistemik reaksiyon /anaflaksi gelişim riski olduğundan mutlaka anaflaksi için acil müdahale şartlarının sağlandığı, resüsitasyon yapılabilecek bir ortamda ve bir alerji uzmanının gözetiminde yapılmalıdır.

Test yapılmadan önce şüpheli besinin 2-4 hafta önce diyetten çıkarılmış olması gerekmektedir. Test sırasında bulguları maskeleyebilecek ilaçlar, 5 yıl ömür süresi öncesinden kesilmelidir. İnhaler ve topikal kortikosteroidler, antiinflamatuvar ilaçlar ve $\beta 2$ agonistler eğer kesilmeleri hastalık kontrolünü bozacaksa, kontrolü sağlayacak minimal dozda devam edebilirler.

Test öncesinde reaksiyonu hızlandıracak etkenlerden fiziksel egzersiz, alkol, sıcak banyo gibi uzaklaşılmalıdır (92). Besin yükleme testleri açık, tek kör, çift kör ve plasebo kontrollü yapılabilir.

2.9.1.5.1. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) :

Tanıda altın standart ÇKPKBYT'tır. Başlangıçta tanı sonrasında takip için bu testlerin kullanım endikasyonu vardır. ÇKPKBYT sonuçları besinlere karşı geç reaksiyonları da içine alır.

Endikasyonları :

1. Besin alerjisinin tanısı ve gerilemesinin takip edilmesi
2. Şüphelenilen besinin nutrisyonel açıdan önemli olması, hastanın beslenme alışkanlığı açısından sık tükettiği besin olması
3. Potansiyel olarak anaflaksiye neden olduğundan dolayı sürekli anksiyete nedeni olan fıstık, kabuklu deniz hayvanları, balık ve diğer deniz ürünlerine olan alerjinin belirlenmesi
4. Çoklu diyet kısıtlamaları olan hastaların diyetlerinin genişletilmesi
5. Çapraz reaksiyon gösteren besinlerin değerlendirilmesi
6. Isıtma ve işlenmenin besin toleransına etkisi örneğin sebze ve meyveler pişirildiğinde besin alerji sendromunda tolere edilebilir. Fırınlanmış ürünlere toleransın belirlenmesi

7. Hikayede, serum SpIgE, epidermal prick test, yaş ile düşük olasılıkla reaksiyon olduğu tahmin edilen besinlerin aydınlatılmasıdır (93).

Ancak kuvvetli bir destekleyici öykü (özellikle besin/ilaç alımı ile tetiklenen anafilaksi bulguları) ile SpIgE varlığında (deri prik testi ve/veya serum SpIgE ile) provokasyon testi gerekmebilir, hatta uygun acil müdahale ve yoğun bakım koşulları sağlanamıyorsa yapılmaması önerilir. Bu yöntemde yanlış pozitiflik oranı diğer testler ile karşılaştırıldığında düşüktür. İlaç parenteral yoldan kullanıldığında şikâyet oluşmuşsa provokasyon testi bu yolla yapılmalıdır. SpIgE aracılı olmayan besin alerjilerinin (atopik dermatit, enterokolit) ve ilaç alerjilerinin (geç gelişen makülopapüler döküntüler) tanısında SpIgE testlerinin yararlı olmaması nedeniyle tek tanı yöntemi provokasyon testleridir.

Provokasyonu yapılacak olan şüpheli besin, ilaç, reaksiyon oluşturmayaacağı bilinen en düşük dozdan başlanarak, 15-30 dakika aralıklarla doz artırılarak verilir (94).

2.9.1.5.2. Açık oral besin yükleme testleri

Besinin doğal haliyle yapılır. Objektif semptomlar beklenip besinle ilgili önyargı ihtimali yoksa tercih edilir. Hem hasta hem doktor verilen besin içeriğini bilir. Hastalar hastanede yaşları ile uyumlu besinler hazırlanarak basitleştirilmiş kademeli dozlarla yükleme yaptıktan sonra 2 saat kadar gözlemlenir. Açık yüklemeler ön yargı endişeleri az klinik reaksiyon şiddeti yüksek olan besinler için iyi bir tercih olabilir. Basittir, zaman almaz, maliyeti düşüktür. Fakat yaş, kişilik ve semptom tipine göre tanı koymayı zorlaştırabilir. Negatif sonuçlar kesin doğru sonuç verir. Ancak test sırasında subjektif belirtileri olan hastalarda kör testlerle doğrulama yapılmalıdır.

2.9.1.5.3. Kapalı (kör) oral besin yükleme testleri

Ön yargıları azaltmak için besinler maskeleyici bir aracı ile veya kapsül içinde saklanabilir. Çift kör yüklemede besin diyetisyen tarafından hazırlanır hasta ve gözlemci besinin içeriğini bilmez. Bu şekilde ön yargılar en aza indirilir.

2.9.1.5.4. Tek kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testleri

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

2.9.1.6. Yama Testi

İlk olarak 1896 yılında Jadassohn tarafından tanımlanmıştır. Tip 4 gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olan alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test yönteminde amaç irritasyon yaratmayacak dozdaki alerjenin duyarlanmaya neden olmayan bir yama sistemi aracılığıyla tip 4 reaksiyon oluşmasını sağlayacak yeterli süre kadar ciltle temasını sağlamaktır. Bu tip reaksiyonda, karşılaşmadan yaklaşık 48 saat sonra maksimuma ulaşan egzamatöz reaksiyon oluşur. Testler 48. saatte kaldırılır, okuma 48. ve 72. saatlerde yapılır. Ek okumalar 96. saatte hatta 7. günde de yapılabilir (85).

Bu test için yama testi üniteleri (Finn chamber veya IQ chamber) içine vazelin veya sıvı taşıyıcılar yardımıyla test materyalleri konur. Bu materyaller hastanın cildine temas edecek şekilde sırt bölgesine hipoalerjenik bantlarla sabitlenir. Test skapulalar üzerine veya sırtın orta hattına konmamalıdır. Test 48 saat boyunca cilde temas etmeli ve ıslanmamalıdır. Diğer bir yöntemde de kullanıma hazır bantlar uygulanmaktadır. Bunlardan biri ülkemizde de bulunan ve FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış olan TRUE testtir (Thin Layer Rapid

Use Epicutaneous Test). Bu test standart konsantrasyonda 34 alerjen içermektedir (85).

2.9.1.7. Prick to Prick (P+P) Test

Besinlerin ticari ekstralarının oluşturulması sırasında geçirilen işlemler sebebi ile bazı sebze ve meyvelerin alerjen proteinleri denatürasyona uğrayabilmekte alerjenitelerini kaybetmektedir. Prick to prick tekniğinde taze sebze ve meyveler kullanılmaktadır. Ticari preparatlardan daha güvenilir, kolay ulaşılabilir ve kullanışlı bir tanı yöntemidir. P+P basit bir teknikle yapılabilmektedir. Taze sebze ya da meyveye lanset batırılır ardından deriye batırılır. Ya da sebze-meyve deri yüzeyine yerleştirilir, ardından lansetle deri delinir ya da tersi yapılabilir (95).

2.9.1.8. Eozinofil Sayımı

Alerjik hastalıkların temel efektör hücrelerinden olmaları nedeniyle eozinofiller, periferik kanda ve ilgili dokularda sıklıkla artmış olarak bulunur. Periferik kan eozinofil sayımı periferik kanda eozinofil sayısının $>450/\mu\text{l}$ veya total lökositlerin $>\%4$ olması eozinofili olarak tanımlanır. Alerjen maruziyeti ile dolaşımdaki eozinofil sayısı artabilir veya bazı enfeksiyonlar ve sistemik kortikosteroid kullanımı ile azalabilir. Alerjik hastalıkların varlığında her zaman eozinofili bulunmayabilir. Aynı şekilde, eozinofili bulunması da her zaman alerjik hastalığı göstermez. Ayrıca ilaç alerjileri ve eozinofilik pnömoni gibi durumlarda periferik kanda eozinofili olmadığı halde ilgili dokularda artmış eozinofil yoğunluğu saptanabilir. Bu nedenle de tanısal değeri yüksek değildir (96).

2.9.1.9. Serum Total IgE

Maternal IgE plasentadan geçmez. Fetus intrauterin 11. haftadan itibaren IgE sentezleyebilmektedir. Alerjen uyarısı olmadığı için anne karnında iken fetal IgE'nin düşük olması beklenir. Doğumdan itibaren hayatın ilk yıllarında giderek yükselen IgE, adolesan yıllarında zirve yapar. Daha sonra erişkin yaşlara doğru düşer. Yaşın yanı sıra cinsiyet, ırk, genetik özellikler, alerjik olmayan bazı hastalıklar sigara ve alerjen maruziyeti IgE artışına yol açabilmektedir (96).

Total IgE ölçümünün besin alerjisini değerlendirmede tek başına değeri yoktur. Ancak diğer testlerle birleştirildiğinde alerjik durumu değerlendirmekte yararlı olabilir. Besine sIgE sadece deri testi ile sonuca ulaşamadığında ve deri testi yapılamayan (çok küçük çocuk, antihistamin kullanımı, deri lezyonları ve sistemik reaksiyon riskinin yüksek olması durumlarında değerlendirilmelidir (97).

Ölçülen total IgE'nin yaşa göre belirtilen sınırların altında olması hastanın alerjik olmadığını göstermemektedir. Çünkü serum total IgE konsantrasyonunun 20 uIU/mL üzerinde olması alerjen spesifik IgE oluşturabilmek için yeterlidir. Ayrıca çok yüksek IgE değerlerinin (>2500 IU/mL) spesifik IgE testlerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği de unutulmamalıdır (98).

Eliminasyon diyeti uygulaması oldukça zor, hastanın ve ailenin yaşam kalitesini etkileyen ve kazara alımların önüne geçilmesinin zor olduğu bir süreçtir (99).

2.10. Tedavi

İnek sütü alerjisi tedavisi için öncelikle doğru tanı koymak ve klasik tedavide hastaya inek sütü eliminasyon diyeti yapılması gerekmektedir. Besin alerjilerinin kür sağlayan ya da remisyonda tutan tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Besinin diyetten çıkarılması günümüzdeki tek tedavi yöntemidir. Değişik tedavi yöntemleri araştırma aşamasındadır (100).

2.10.1.1. Alerjen immunoterapisi

İmmunoterapi, alerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sonucunda yanıtızlığı ve toleransın tetiklenmesini sağlamayı amaçlar. IgE ilişkili besin alerjilerinde oral, sublingual ve epikutanöz immunoterapi yeni tedavi yöntemleri arasındadır. Doğal besin ile ya da fıstık ekstrelerinde olduğu gibi rekombinant elde edilen besin proteinleri ile yapılabilmektedir. Desensitizasyon ile tolerans indüksiyonu özellikle inek sütü alerjisi olan ve spontan tolerans geliştirmeyen olgularda alternatif tedavi yöntemidir (101). İSA olan çocuklarda süt ve süt ürünlerinin eliminasyonu sonucu ortaya çıkan büyüme geriliği, yaşı ilerlemesiyle beraber

hidrolize mama temininde karşılaşılan ekonomik problemler, çocuğun sosyalleştiği dönemde kontrolün zorlaşması ve diyetin yol açtığı psikolojik sorunlar İSA tedavisinde oral immünoterapi (OİT) konusunda gelişmeler sağlamıştır (102). 1980' li yıllarda ilk defa fıstık alerjisinde subkutan immünoterapi uygulanmış; fakat ciddi yan etkiler nedeniyle bırakılmıştır. Oral yolla uygulama sonrası tolerans veya desensitizasyonun sağlanması amaçlanmış ve İSA'nın uygun bir model olduğu görülmüştür. Tedavi kademeli doz artımı ile sürekli süt uygulamasından oluşmaktadır. Tedavide tolere edilebilen final doz ile kazara karşılaşma sonrası anafilaksi gibi şiddetli reaksiyonlar önlenebilirken, tolere edilebilen daha büyük dozlarla da inek sütü hiçbir kısıtlama ve yan etki olmadan tüketilebilir. Her iki durumda da oral toleransın devamı için düzenli süt alımı şarttır; aksi halde tolerans azalabilir veya kaybolur (103).

Longo ve arkadaşlarının uyguladığı 2 fazlı OİT rejimi:

Tablo 2.10.1.1. Hastane fazı (104)

GÜN	SULANDIRMA	DOZ
1	1 dmL süt + 10 mL su	5 dmL, 10 dmL, 1mL, 2mL, 5 mL, 10mL (1 saat aralarla)
2	5 dmL süt + 20 mL su	2 mL, 4 mL, 8 mL, 16 mL (2 saat aralarla)
3	1 mL süt + 20 mL su	3 mL, 6 mL, 9 mL, 10 mL (2 saat aralarla)
4	3 mL süt + 20 mL su	3 mL, 6 mL, 9 mL (2 saat aralarla)
5	10 mL süt + 20 mL su (1:3)	3 mL, 6 mL, 9 mL (2 saat aralarla)
6	10 mL süt + 10 mL su (1:2)	2 mL, 4 mL, 6 mL (2 saat aralarla)
7	Sulandırma yok (1:1)	4 mL, 7 mL, 10 mL (2 saat aralarla)
8	Sulandırma yok (1:1)	8 mL, 12 mL, 15 mL (2 saat aralarla)
9	Sulandırma yok (1:1)	13 mL, 16 mL, 20 mL (2 saat aralarla)
10	Sulandırma yok (1:1)	

Hızlı Arttırım Hastane Fazı: Toplam 10 gün süren, hastanede uygulanan ve inek sütü miktarının hızla arttırıldığı bu fazda, birinci gün 1 saat aralıklarla toplam 6 doz sulandırılmış süt, iki ila dördüncü günlerde 2 saat aralıklarla toplam 4 doz sulandırılmış süt, kalan üç günde ise 2 saat aralıklarla toplam 3 doz inek sütü verilerek ev tedavisi fazına geçilir.

Ev Tedavisi Fazı: Günlük 1 mL artışlarla 150 mL hedef doza ulaşılması amaçlanır. Tek seferde sorunsuz olarak 150 mL süt alımı sağlanınca süt ürünleri tüketimi serbestleştirilir (104).

2.10.1.2. Alerjen nonspesifik terapiler Anti-IgE

Rekombinan monoklonal anti-IgE (omalizumab), dolaşımdaki serbest IgE düzeyini azaltarak erken ve geç faz reaksiyonları engeller. Mast hücrelerindeki Fc-epsilon-R1 reseptörlerinin ekspresyonunu azaltıp serbest IgE'yi bağlayan monoklonal insan anti-IgE antikorudur. IgE'nin mast hücreler üzerindeki yüksek afiniteli resptörlere bağlanmasını engeller (105).

Oral immunoterapi süresince anafilaksi dahil çeşitli sistemik reaksiyonların gelişmesi sonucunda prosedürün uygulanmasında kısıtlamalar olması nedeniyle son yıllarda bazı çalışmalarda OİT omalizumab ile kombine olarak uygulanmıştır. Kombine uygulamanın (eş zamanlı veya 4 ay sonra omalizumab ardından OİT) inek sütü olan hastalarda yan etkileri azaltıp tedavi başarısını artırmaktadır (106,107).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

01.04.17 ve 01.04.19 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji polikliniğine başvuran inek sütü alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları hastane veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1.) İnek sütü alerjisi tanısı için epidermal prick test yapılmış olması
- 2.) İnek sütü SpIgE tayini olması, testin yapıldığı döneme ait hemogram sonucunun ve total ıgE değerlerinin olması
- 3.) Besin ve inek sütü alerjisi tanısı konmuş olması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 1.) Tanısı şüpheli olanlar
- 2.) Hastaların geriye dönük taramalarında çalışma formundaki istenilen bilgilerden herhangi bir bilgiye ulaşılamaması durumunda hasta çalışma dışında tutulmuştur.

Standart bir çalışma formu oluşturularak her hasta bu forma kaydedilmiştir. Çalışma formu ekte sunulmuştur (Ek 1). Çalışma ile ilgili 70904504/215 sayılı etik kurul onamı alınmıştır (Ek 2).

Besin alerjisi tanısı

- Klinik
- Eliminasyon diyetine cevap
- İnek sütü duyarlılığı SpIgE ve/veya EPT pozitifliği dikkate alınarak konmuştur.

Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımının analizinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student's t testi kullanılmıştır. Hastaların SpIgE bulguları ile besin EPT bulguları arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Kappa uyum analizi yapılmıştır. Uyumun derecesi elde edilen kappa katsayısı 0.20'ye eşit yada küçük ise "önemsiz", 0.21-0.40 aralığında ise "zayıf", 0.41-0.60 aralığında ise "orta", 0.61-0.80 aralığında ise "önemli" ve 0.81-1.00 aralığında ise "çok iyi" uyum olarak tanımlanmıştır (Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159–174.4). Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 01.04.2017 ile 01.04.2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Polikliniğine başvurmuş ve inek sütü alerjisi tanısı ile takip edilen 146 hasta dosyası retrospektif olarak taranmıştır. Bu bölümde, araştırmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ile SpIgE ve besin EPT değerlendirmesi sonuçlarının karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.1.'de besin ve inek sütü alerjisi olan hastaların genel özellikleri sunulmuştur. Buna göre, hastaların şu anki medyan yaşı 36 ay (12-22 ay) iken test medyan yaşı 12 ay (1-196 ay) olarak bulunmuştur. Hastaların 61'i kız (%41,8) 85'i (%58,2) ise erkekti. Hastaların boy ortalamaları $89,9 \pm 17,6$ cm ve kilo ortalamaları $15 \pm 7,9$ kg olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si (%21,9) normal doğum, 114'ü (%78,1) sezeryan ile doğmuştur. 31 hasta (%21,2) preterm ve 115 hasta ise (%78,8) termdir. Hastaların ilk semptom başlama yaşlarına bakıldığında, 51 hastanın (%34,9) 0-6ay, 77 hastanın (%52,7) 6 ay-2 yaş, 14 hastanın (%9,6) 3-6 yaş ve 4 hastanın ise (%2,7) 13-18 yaş arasında semptomlarının başladığı görülmüştür. Hastaların %7,5'i 4 aydan küçükken, %52,7'si 4-6 ay arasındayken ve %40,4'ü 6 aydan büyükken ek gıdaya başlamıştır. Hastaların %76 ile çoğunluğu 6 aydan uzun anne sütü alırken %24'ü 6 aydan kısa süre anne sütü almıştır. 17 hastada (%11,6) immün yetmezlik, 23 hastada (%15,8) bilinen ek hastalık ve 20 hastada (%13,7) düzenli ilaç kullanımı öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %61,6'sı ilde, %36,3'ü kasaba veya ilçede ve %2,1'i köyde yaşamaktadır. Hastaların klinik bulguları incelendiğinde, 118 hastada (%80,8) cilt bulguları, 33 hastada (%22,6) ürtiker, 107 hastada (%73,3) atopik dermatit ve 18 hastada (%12,3) anjioödem olduğu gözlenmiştir.

Hastaların GİS bulgularına bakıldığında, 68 hastada (%46,6) GİS bulgusu görülürken, 48 hastada (%32,9) kanlı+mukuslu gaita, 21 hastada (%14,4) kusma, 13 hastada (%8,9) karın ağrısı, 22 hastada (%15,1) ishal ve 9 hastada (%6,2) kabızlık şikayeti olduğu saptanmıştır. Hastaların %54,1'inde solunum sistemi

bulguları gözlenirken, %14,4'ünde burunda kaşıntı, %47,3'ünde hırıltı ve %34,2'sinde öksürük olduğu belirlenmiştir. Hastaların medyan lökosit sayısı 8600(960-14310), mutlak eozinofil değeri 3288,35(56,8-11450,4) ve total IgE değeri 64,1(1,17-2000) olarak bulunmuştur. Hastaların 4'ünün (%2,7) total IgE değerinin 2000 ve üzeri olduğu gözlenmiştir.



Tablo 4.1. Besin alerjisi olan hastaların genel özellikleri (n:146)

	N	%
Test yaşı (ay), medyan(min-maks)	12	1-196
Yaş (ay), medyan(min-maks)	36	12-221
Boy(cm), $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	89,9 $\pm$ 17,6	32-174
Kilo (kg), $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	15 $\pm$ 7,9	6,3-74
Cinsiyet, n(%)		
Kız	61	41,8
Erkek	85	58,2
Doğum şekli		
Normal doğum	32	21,9
Sezeryan	114	78,1
Doğum haftası		
Preterm	31	21,2
Term	115	78,8
İlk semptom başlama yaşı		
0-6 ay	51	34,9
6 ay-2 yaş	77	52,7
3-6 yaş	14	9,6
13-18 yaş	4	2,7
Ek gıdalara başlama yaşı		
<4 ay	11	7,5
4-6 ay	76	52,1
>6 ay	59	40,4
Anne sütü alma süresi		
6 aydan kısa	35	24
6 aydan uzun	111	76
İmmün yetmezlik durumu	17	11,6
Bilinen ek hastalık varlığı	23	15,8
Düzenli ilaç kullanım öyküsü	20	13,7
Yaşadığı yer		
İl	90	61,6
İlçe\kasaba	53	36,3
Köy	3	2,1
Cilt bulguları	118	80,8
Ürtiker	33	22,6
Atopik dermatit	107	73,3
Anjioödem	18	12,3

Tablo 4.1. Besin alerjisi olan hastaların genel özellikleri (devam)

	n	%
GİS bulgusu	68	46,6
Kanlı+mukuslu gaita	48	32,9
Kusma	21	14,4
Karın ağrısı	13	8,9
İshal	22	15,1
Kabızlık	9	6,2
Kanlı kusma	0	0
Solunum sistemi bulguları	79	54,1
Burunda kaşıntı	21	14,4
Hırıltı	69	47,3
Öksürük	50	34,2
Anaflaksi	5	3,4
Lökosit sayısı	8600	960-14310
Mutlak eozinofil	3288,35	56,8-11450,4
Total IgE	64,1	1,17-2000
≥2000,n (%)	4	2,7

Tablo 4.2.'de besin alerjisi tanısı alan hastaların annelerinin hamilelik dönemi ile ilgili özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, annelerin %5,5'inin hamilelik sırasında sigara kullandığı ve %45,9'unun hamilelikte stres altında olduğu görülmüştür. 107 annede (%73,8) hamilelik sırasında normal kilo artışı gözlenirken, 17 annede (%11,7) hızlı ve 21 annede (%14,5) az kilo artışı olduğu saptanmıştır. 119 çocuğun (%81,5) hamilelikte kilosunun normal olarak arttığı görülürken, 8 çocuğun (%5,5) fazla ve 19 çocuğun (%13) az kilo aldığı gözlenmiştir.

Tablo 4.2. Hamilelik ile ilgili özellikler

	N	%
Hamilelik sırasında anne sigara kullandı mı?	8	5,5
Anne hamilelikte stres altında mıydı?	67	45,9
Annenin hamilelikte kilo artışı nasıldı?		
<i>Normal kilo artışı</i>	107	73,8
<i>Hızlı kilo artışı</i>	17	11,7
<i>Az kilo artışı</i>	21	14,5
Çocuğun hamilelikte kilo artışı nasıldı?		
<i>Normal kilo artışı</i>	119	81,5
<i>Fazla kilo artışı</i>	8	5,5
<i>Az kilo artışı</i>	19	13

Tablo 4.3.'e bakıldığında besin alerjisi olan hastaların aile öyküsü incelendiğinde hastaların anne yaş ortalaması $29,7 \pm 6$ yıl ve baba yaş ortalaması $34 \pm 5,9$ yıl olarak bulunmuştur. Anne-baba akrabalığı olan 49 hasta (%33,6) bulunmaktadır. 46 hastanın (%31,5) geliri giderinden fazla iken, 87 hastanın (%59,6) geliri giderine eşit ve 13 hastanın (%8,9) geliri giderinden azdır.

Annelerin %0,7'si okuryazar değil, %0,7'si okuryazar, %8,2'si ilkokul, %12,3'ü ortaokul, %34,9'u lise ve %43,2 ile çoğunluğu üniversite/yüksekokul mezunudur. Babaların %0,7'si okuryazar değil, %0,7'si ilkokul, %2,1'i ortaokul, %46,6'sı lise ve %50'si üniversite/yüksekokul mezunudur. Annelerin %30,8'i herhangi bir işte çalışmıyor iken, %68,5'inin çalıştığı ve %0,7'sinin emekli olduğu görülmüştür. Sadece 2 baba (%1,4) çalışmıyor iken 144 babanın (%98,6) çalıştığı gözlenmiştir.

Annelerin %8,9'u gebelikte sigara kullanırken babaların %53,4'ünün sigara kullandığı belirlenmiştir. 100 hastanın (%68,5) ailesinde atopi öyküsü, 82 hastanın (%56,2) kardeşi, 63 hastanın (%43,2) kardeşlerinde atopi öyküsü ve 35 hastanın (%24) kardeşlerinde besin alerjisi olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3. Besin alerjisi olan hastaların aile öyküsü

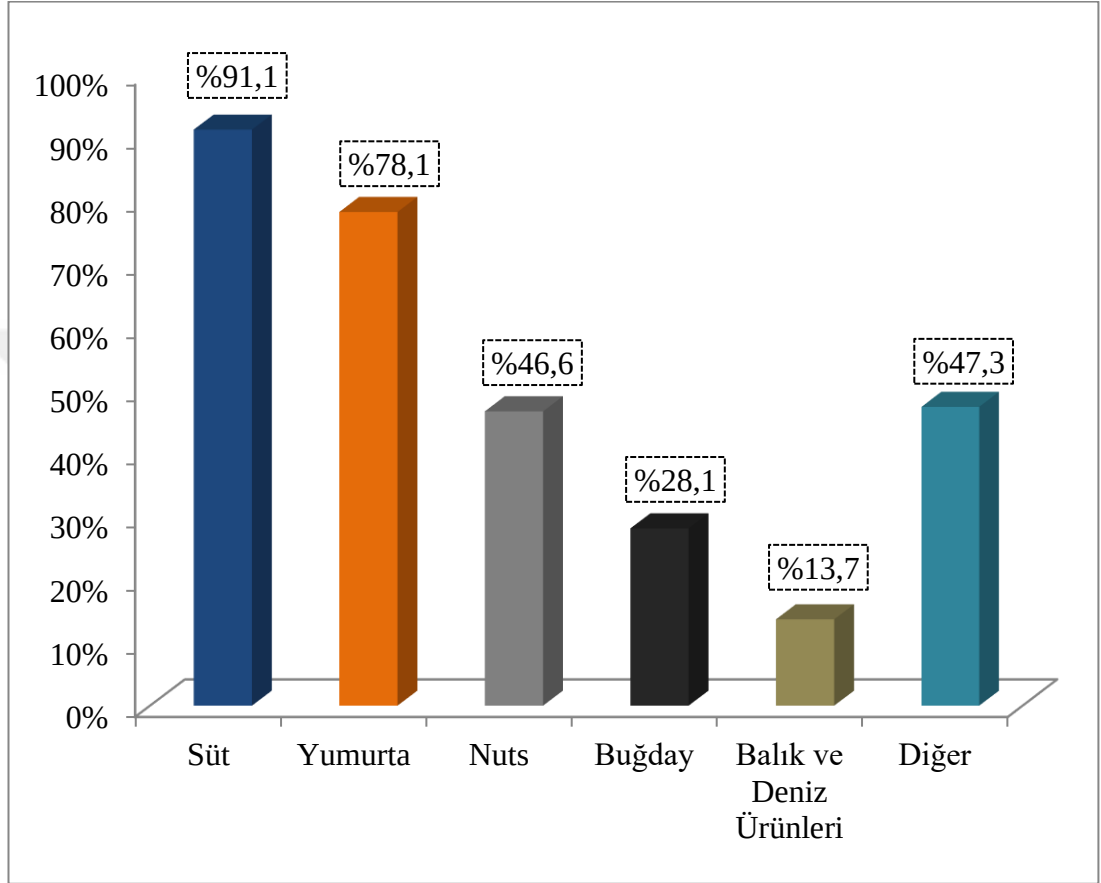
	N	%
Anne yaşı, $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	29,7 $\pm$ 6,1	20-50
Baba yaşı, $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	34 $\pm$ 5,9	20-51
Anne -baba akrabalık	49	33,6
Gelir durumu		
<i>Geliri giderinden fazla</i>	46	31,5
<i>Geliri giderine eşit</i>	87	59,6
<i>Geliri giderinden az</i>	13	8,9
Annenin eğitim düzeyi		
<i>Okuryazar değil</i>	1	0,7
<i>Okuryazar</i>	1	0,7
<i>İlkokul</i>	12	8,2
<i>Ortaokul</i>	18	12,3
<i>Lise</i>	51	34,9
<i>Üniversite\yüksek okul</i>	63	43,2
Babanın eğitim düzeyi		
<i>Okuryazar değil</i>	1	0,7
<i>İlkokul</i>	1	0,7
<i>Ortaokul</i>	3	2,1
<i>Lise</i>	68	46,6
<i>Üniversite\yüksek okul</i>	73	50,0
Annenin çalışma durumu		
<i>Çalışmıyor</i>	45	30,8
<i>Çalışıyor</i>	100	68,5
<i>Emekli</i>	1	0,7
Babanın çalışma durumu		
<i>Çalışmıyor</i>	2	1,4
<i>Çalışıyor</i>	144	98,6
Annenin gebelikte sigara kullanımı	13	8,9
Babanın sigara kullanımı	78	53,4
Annenin gebelikte alkol kullanımı	-	-
Ailede atopi öyküsü	100	68,5
Başka kardeşi var mı?	82	56,2
Kardeşlerde atopi öyküsü	63	43,2
Kardeşlerde besin alerjisi	35	24

Tablo 4.4.'te sorumlu besin alerjenlerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Buna göre, hastaların %6,2'sinde tekli, %93,8'inde çoklu besin alerjisi bulunmaktadır. SpIgE değerlerine göre 80 hastada (%54,8) inek sütü, 69 hastada (%47,3) yumurta akı, 19 hastada (%13) yumurta sarısı, 2 hastada (%1,4) buğday, 1 hastada (%0,7) diğer besinlere duyarlılık bulunmuştur. Besin EPT sonuçlarına göre 125 hastada (%85,6) inek sütü, 101 hastada (%69,2) yumurta akı, 67 hastada (%45,9) yumurta sarısı, 104 hastada (%71,2) yumurta, 41 hastada (%28,1) buğday, 19 hastada (%13) balık, 2 hastada (%1,4) deniz ürünleri, 20 hastada (%13,7) balık ve deniz ürünleri, 68 hastada (%46,6) kuru yemiş ve 69 hastada (%47,3) diğer besinlere duyarlılık tespit edilmiştir. SpIgE veya besin EPT pozitifliğine göre 133 hastada (%91,1) inek sütü, 112 hastada (%76,7) yumurta akı, 73 hastada (%50) yumurta sarısı, 41 hastada (%28,1) buğday, 19 hastada (%13) balık, 2 hastada (%1,4) deniz ürünleri, 20 hastada (%13,7) balık ve deniz ürünleri, 68 hastada (%46,6) kuru yemiş ve 69 hastada (%47,3) diğer besinler sorumlu alerjen olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1).

Tablo 4.4. Sorumlu besin alerjenleri

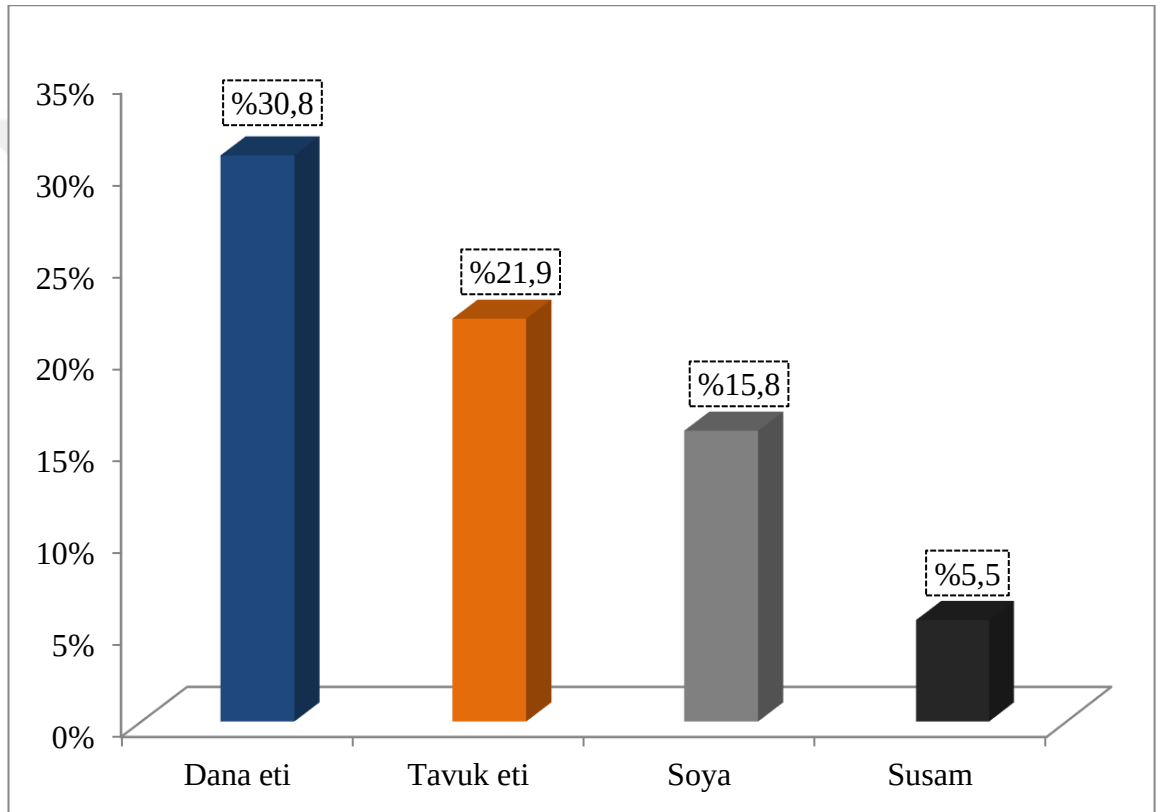
	SpIgE + n(%)	Besin EPT + n(%)	SpIgE veya Besin EPT + n(%)
Alerjen sayısı			
<i>Tek</i>	-	-	9 (6,2)
<i>Çoklu</i>	-	-	137 (93,8)
İnek sütü	80 (54,8)	125 (85,6)	133 (91,1)
Yumurta Akı	69 (47,3)	101 (69,2)	112 (76,7)
Yumurta Sarısı	19 (13)	67 (45,9)	73 (50)
Buğday	2 (1,4)	41 (28,1)	41 (28,1)
Balık ve Deniz Ürünleri	-	20 (13,7)	20 (13,7)
Balık	-	19 (13,0)	19 (13,0)
Deniz Ürünleri	-	2 (1,4)	2 (1,4)
Kuru yemiş	-	68 (46,6)	68 (46,6)
Diğer	1 (0,7)	69 (47,3)	69 (47,3)

Şekil 4.4.1. Sorumlu besin alerjenleri



Şekil 4.4.2.'de diğer sorumlu besin alerjenlerinin dağılımı gösterilmiştir. Buna göre, hastaların %30,8'inde dana eti, %21,9'unda tavuk eti, %15,8'inde soya ve %5,5'inde susam alerjisi olduğu görülmüştür

Şekil 4.4.2. Diğer sorumlu besin alerjenleri



Tablo 4.5.'te inek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların genel ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, hastaların inek sütü duyarlılığına göre test yaşı, şu anki yaşı, boyu, kilosu, cinsiyet dağılımı, doğum şekli, ek gıdalara başlama yaşı, anne sütü alma süresi, yaşadığı yer, immun yetmezlik durumu, bilinen ek hastalık varlığı ve düzenli ilaç kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). İnek sütü duyarlılığı olan hastalarda term doğum görülme yüzdesinin negatif olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,032$). Hastaların inek sütü duyarlılığına göre ilk semptom başlama yaşı hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Hastaların klinik bulgularının karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları incelendiğinde, İnek sütü duyarlılığına göre hastaların cilt, GİS ve solunum sistemi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Anaflaksi görülme yüzdesi ile inek sütü duyarlılığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,999$). Hastaların medyan lökosit sayısı, mutlak eozinofil değeri ve total IgE değeri İnek sütü duyarlılığı olanlarda daha yüksek olarak görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların genel ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Negatif (n:13)	Pozitif (n:133)	P
Test yaşı (ay), medyan (min-maks)	14 (2-196)	12 (1-194)	0,334
Yaş (ay), medyan (min-maks)	35 (17-205)	36 (12-221)	0,984
Boy(cm), medyan (min-maks)	88 (32-171)	91 (54-174)	0,880
Kilo (kg), medyan (min-maks)	14 (9,8-52)	14 (6,3-74)	0,454
Cinsiyet, n(%)			
<i>Kız</i>	7 (58,3)	53 (39,8)	0,235
<i>Erkek</i>	5 (41,7)	80 (60,2)	
Doğum şekli, n(%)			
<i>Normal doğum</i>	2 (15,4)	30 (22,6)	0,734
<i>Sezeryan</i>	11 (84,6)	103 (77,4)	
Doğum haftası, n(%)			
<i>Preterm</i>	6 (46,2)	25 (18,8)	0,032
<i>Term</i>	7 (53,8)	108 (81,2)	
İlk semptom başlama yaşı, n(%)			
<i>0-6 ay</i>	4 (30,8)	47 (35,3)	NA
<i>6 ay-2 yaş</i>	6 (46,2)	71 (53,4)	
<i>3-6 yaş</i>	2 (15,4)	12 (9)	
<i>13-18 yaş</i>	1 (7,7)	3 (2,3)	
Ek gıdalara başlama yaşı, n(%)			
<i><4 ay</i>	0 (0)	11 (8,3)	0,513
<i>4-6 ay</i>	8 (61,5)	68 (51,1)	
<i>>6 ay</i>	5 (38,5)	54 (40,6)	
Anne sütü alma süresi, n(%)			
<i>6 aydan kısa</i>	1 (7,7)	34 (25,6)	0,191
<i>6 aydan uzun</i>	12 (92,3)	99 (74,4)	
İmmün yetmezlik durumu, n(%)	2 (15,4)	15 (11,3)	0,649
Bilinen ek hastalık varlığı, n(%)	2 (15,4)	21 (15,8)	0,999
Düzenli ilaç kullanım öyküsü, n(%)	1 (7,7)	19 (14,3)	0,999
Yaşadığı yer, n(%)			
<i>İl\İlçe\kasaba</i>	13 (100)	130 (97,7)	0,999
<i>Köy</i>	0 (0)	3 (2,3)	
Cilt bulguları, n(%)	12 (92,3)	106 (79,7)	0,463
<i>Ürtiker</i>	2 (15,4)	31 (23,3)	0,733
<i>Atopik dermatit</i>	12 (92,3)	95 (71,4)	0,186
<i>Anjioödem</i>	1 (7,7)	17 (12,8)	0,999

Tablo 4.5. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların genel ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (devam)

	Negatif (n:13)	Pozitif (n:133)	P
GİS bulgusu, n(%)	5 (38,5)	63 (47,4)	0,539
Kanlı+mukuslu gaita	3 (23,1)	45 (33,8)	0,546
Kusma	3 (23,1)	18 (13,5)	0,401
Karın ağrısı	1 (7,7)	12 (9)	0,999
İshal	2 (15,4)	20 (15)	0,999
Kabızlık	0 (0)	9 (6,8)	0,999
Kanlı kusma	0 (0)	0 (0)	-
Solunum sistemi bulguları, n(%)	7 (53,8)	72 (54,1)	0,984
Burunda kaşıntı	3 (23,1)	18 (13,5)	0,401
Hırıltı	5 (38,5)	64 (48,1)	0,506
Öksürük	2 (15,4)	48 (36,1)	0,220
Anaflaksi	0 (0)	5 (3,8)	0,999
Lökosit sayısı, medyan(min-maks)	7770 (6720-14090)	8815 (960-14310)	0,273
Mutlak eozinofil, medyan(min-maks)	2663,3 (808,3-5941,8)	3334,7 (56,8-11450,4)	0,411
Total IgE, medyan(min-maks)	61,5 (2,4-216)	68,1 (1,2-2000)	0,258

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. NA: Test uygulanamaz.

Tablo 4.6.'da inek sütü SpIgE veya EPT pozitif olan ve olmayan hastaların annelerinin hamilelik ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılmasına ait bulgular sunulmuştur. Buna göre, hamilelik sırasında annenin sigara kullanımı ve stres altında olması ile inek sütü duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). İnek sütü duyarlılığı olan hastaların annelerinin hamilelikte hızlı kilo artışı yüzdesinin (%12,9) ve negatif olan grupta ise az kilo artışı yüzdesinin (%23,1) daha yüksek olduğu görülse de bu fark veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Çocuğun hamilelikte kilo artışı ile İnek sütü duyarlılığı arasındaki ilişki incelendiğinde, pozitif olan grupta hızlı kilo artışı görülme yüzdesinin (%6) ve negatif olan grupta ise az kilo artışı yüzdesinin (%23,1) daha yüksek olduğu görülmüştür ancak bu fark veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 4.6. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların annelerinin hamilelik ile ilgili özelliklerinin karşılaştırılması

	Negatif (n:13)	Pozitif (n:133)	P
Hamilelik sırasında anne sigara kullandı mı? n(%)	2 (15,4)	6 (4,5)	0,151
Anne hamilelikte stres altında mıydı? n(%)	6 (46,2)	61 (45,9)	0,984
Annenin hamilelikte kilo artışı nasıldı? n(%)			
<i>Normal kilo artışı</i>	10 (76,9)	97 (73,5)	
<i>Fazla kilo artışı</i>	0 (0)	17 (12,9)	NA
<i>Az kilo artışı</i>	3 (23,1)	18 (13,6)	
Çocuğun hamilelikte kilo artışı nasıldı? n(%)			
<i>Normal kilo artışı</i>	10 (76,9)	109 (82)	
<i>Hızlı kilo artışı</i>	0 (0)	8 (6)	NA
<i>Az kilo artışı</i>	3 (23,1)	16 (12)	

Fisher's Exact test, Pearson ki-kare test. NA: Test uygulanamaz.

Tablo 4.7.'de İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların aile öyküsünün karşılaştırılmasına ait bulgular sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, hastaların anne yaşı, baba yaşı, anne-baba akrabalık durumu, anne ve baba eğitim düzeyi, anne ve baba çalışma durumu, annenin gebelikte sigara kullanımı ve babanın sigara kullanımı ile İnek sütü duyarlılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bunun yanı sıra, İnek sütü duyarlılığına göre ailede atopi öyküsü, başka kardeşi olma, kardeşlerde atopi ve besin alerjisi görülme yüzdesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Hastaların gelir durumu ile İnek sütü duyarlılığı arasındaki ilişki veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 4.7. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların aile öyküsünün karşılaştırılması

	Negatif (n:13)	Pozitif (n:133)	P
Anne yaşı, $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	28,7 $\pm$ 6,3 (21-42)	29,8 $\pm$ 6,1 (20-50)	0,545
Baba yaşı, $\bar{X} \pm SS$ (min-maks)	32,5 $\pm$ 7 (20-48)	34,2 $\pm$ 5,8 (23-51)	0,320
Anne -baba akrabalık, n(%)	6 (46,2)	43 (32,3)	0,361
Gelir durumu, n(%)			
<i>Geliri giderinden fazla</i>	3 (23,1)	43 (32,3)	
<i>Geliri giderine eşit</i>	8 (61,5)	79 (59,4)	NA
<i>Geliri giderinden az</i>	2 (15,4)	11 (8,3)	
Annenin eğitim düzeyi, n(%)			
<i>Ortaokul ve altı</i>	5 (38,5)	27 (20,3)	
<i>Lise ve üstü</i>	8 (61,5)	106 (79,7)	0,159
Babanın eğitim düzeyi, n(%)			
<i>Ortaokul ve altı</i>	1 (7,7)	4 (3)	
<i>Lise ve üstü</i>	12 (92,3)	129 (97)	0,377
Annenin çalışma durumu, n(%)			
<i>Çalışmıyor</i>	4 (30,8)	42 (31,6)	
<i>Çalışıyor</i>	9 (69,2)	91 (68,4)	0,999
Babanın çalışma durumu, n(%)			
<i>Çalışmıyor</i>	0 (0)	2 (1,5)	
<i>Çalışıyor</i>	13 (100)	131 (98,5)	0,999
Annenin gebelikte sigara kullanımı, n(%)	3 (23,1)	10 (7,5)	0,094
Babanın sigara kullanımı, n(%)	8 (61,5)	70 (52,6)	0,539
Annenin gebelikte alkol kullanımı, n(%)	-	-	-
Ailede atopi öyküsü	9 (69,2)	91 (68,4)	0,999
Başka kardeşi var mı?	7 (53,8)	75 (56,4)	0,860
Kardeşlerde atopi öyküsü	6 (46,2)	57 (42,9)	0,819
Kardeşlerde besin alerjisi	3 (23,1)	32 (24,1)	0,999

Student's t-test, Fisher's Exact test, Pearson ki-kare test. NA: Test uygulanamaz.

Tablo 4.8.'de İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların ek hastalıklarının ve düzenli kullanılan ilaçların karşılaştırılmasına ait bulgular sunulmuştur. Buna göre, İnek sütü duyarlılığı ile hastalarda immun yetmezlik varlığı, bilinen ek hastalık varlığı ve düzenli ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Ek hastalıklar alt başlıklar halinde incelendiğinde, üriner sistem anomali olan 3 hastanın tamamında, nörolojik hastalığı olan 6 hastanın tamamında, solunum sistemi hastalığı olan 5 hastanın 4'ünde, kardiyak hastalığı olan 6 hastanın 5'inde ve metabolik hastalığı olan 1 hastada inek sütü duyarlılığı görülmüş, fakat istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Düzenli kullanılan ilaç çeşitlerine bakıldığında, levatirasemtam kullanan 3 hastanın tamamında, inhale steroid kullanan 3 hastanın 2'sinde, Lt-4 antagonisti kullanan 10 hastanın 9'unda, sefalosporin profilaksisi, fenobarbital, dornase alfa, valproik asit ve biotin kullanan 1 hastada inek sütü duyarlılığı görülmüş, fakat istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. İnek sütü duyarlılığı olan ve olmayan besin alerjili hastaların ek hastalıklarının ve düzenli kullanılan ilaçlarının karşılaştırılması

	Negatif (n:13)	Pozitif (n:133)	P
İmmün yetmezlik durumu	2 (15,4)	15 (11,3)	0,649
Bilinen ek hastalık varlığı	2 (15,4)	21 (15,8)	0,999
<i>Üriner sistem anomalisi</i>	0 (0)	3 (2,3)	0,999
<i>Nörolojik hastalıklar (epilepsi+cp sekeli)</i>	0 (0)	6 (4,5)	0,999
<i>Solunum sistemi hastalıkları</i>	1 (7,7)	4 (3)	0,377
<i>Kardiyak hastalıklar</i>	1 (7,7)	5 (3,8)	0,434
<i>Metabolik hastalıklar</i>	0 (0)	1 (0,8)	0,999
Düzenli ilaç kullanım öyküsü	1 (7,7)	19 (14,3)	0,999
<i>Levatirasetam</i>	0 (0)	3 (2,3)	0,999
<i>İnhale steroid</i>	1 (7,7)	2 (1,5)	0,246
<i>Lt4 antagonisti</i>	1 (7,7)	9 (6,8)	0,999
<i>Sefalosporin profilaksisi</i>	0 (0)	1 (0,8)	0,999
<i>Fenobarbital</i>	0 (0)	1 (0,8)	0,999
<i>Dornase alfa</i>	0 (0)	1 (0,8)	0,999
<i>Valproik asit</i>	0 (0)	1 (0,8)	0,999
<i>Biotin</i>	0 (0)	1 (0,8)	0,999

Fisher's Exact test.

İnek sütü EPT bulguları ile inek sütü SpIgE bulgularının uyumu değerlendirilmiştir. Buna göre, inek sütü SpIgE değerine göre negatif olan 66 hastanın sadece 13'ünde (%19,7) EPT bulgusu negatif çıkarken, pozitif olan 80 hastanın 72'sinde (%90) EPT bulgusunun da pozitif olduğu görülmüştür.

Tablo 4.9.'da hastalarda anaflaksi görülme durumuna göre besin alerjisi olan hastaların genel özellikleri verilmiştir. Anaflaksi olmayan hastaların medyan test yaşı 12 ay (1-196 ay), olan hastaların 19 ay (2-63 ay) olarak hesaplanmıştır. Anaflaksi olmayan hastaların şu anki medyan yaşı 35 ay (12-221 ay), olan hastaların 40 ay (27-77 ay) olarak bulunmuştur. Anaflaksi olmayan hastaların medyan boyu 88 cm (32-174 cm), olan hastaların 99 cm (86-102 cm) olarak belirlenmiştir. Anaflaksi olmayan hastaların medyan kilosunun 14 kg (6,3-74 kg), olan hastaların 14,4 kg (12,5-18 kg) olduğu görülmüştür. Anaflaksi olan hastalarda normal doğum yüzdesi %20, sezeryan yüzdesi ise %80 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, anaflaksi olan hastalarda preterm doğum haftası yüzdesinin %20, term doğum haftası yüzdesinin ise %80 olduğu gözlenmiştir. Veri dağılımı uygun olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 4.9. Anaflaksiye göre besin alerjisi olan hastaların genel özellikleri

	Yok (n:141)	Var (n:5)
Test yaşı (ay), medyan (min-maks)	12 (1-196)	19 (2-63)
Yaş (ay), medyan (min-maks)	35 (12-221)	40 (27-77)
Boy (cm), medyan (min-maks)	88 (32-174)	99 (86-102)
Kilo (kg), medyan (min-maks)	14 (6,3-74)	14,4 (12,5-18)
Cinsiyet, n (%)		
<i>Kız</i>	60 (42,6)	1 (20)
<i>Erkek</i>	81 (57,4)	4 (80)
Doğum şekli, n (%)		
<i>Normal doğum</i>	31 (22)	1 (20)
<i>Sezeryan</i>	110 (78)	4 (80)
Doğum haftası, n (%)		
<i>Preterm</i>	30 (21,3)	1 (20)
<i>Term</i>	111 (78,7)	4 (80)

Tablo 4.10.'da hastalarda anaflaksi görülme durumuna göre besin alerjisi olan hastaların aile öyküsünün karşılaştırılmasına ait bulgular verilmiştir. Buna göre, anaflaksi görülme durumuna göre, anne ve baba yaşı, anne-baba akrabalık, anne ve baba eğitim düzeyi, anne ve baba çalışma durumu, annenin gebelikte sigara kullanımı ve babanın sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Anaflaksi görülen hastaların %80'inin gelir durumunun giderinden fazla ve %20'sinin giderine eşit olduğu görülürken veri sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 4.10. Anaflaksi gözlenen besin alerjisi olan hastaların aile öyküsünün karşılaştırılması

	Yok (n:141)	Var (n:5)	P
Anne yaşı, medyan (min-maks)	28 (20-50)	34 (24-46)	0,161
Baba yaşı, medyan (min-maks)	34 (20-51)	39 (31-48)	0,140
Anne -baba akrabalık, n(%)	47 (33,3)	2 (40)	0,999
Gelir durumu, n(%)			
<i>Geliri giderinden fazla</i>	42 (29,8)	4 (80)	NA
<i>Geliri giderine eşit</i>	86 (61)	1 (20)	
<i>Geliri giderinden az</i>	13 (9,2)	0 (0)	
Annenin eğitim düzeyi, n(%)			
<i>Ortaokul ve altı</i>	31 (22)	1 (20)	0,999
<i>Lise ve üstü</i>	110 (78)	4 (80)	
Babanın eğitim düzeyi, n(%)			
<i>Ortaokul ve altı</i>	5 (3,5)	0 (0)	0,999
<i>Lise ve üstü</i>	136 (96,5)	5 (100)	
Annenin çalışma durumu, n(%)			
<i>Çalışmıyor</i>	44 (31,2)	2 (40)	0,650
<i>Çalışıyor</i>	97 (68,8)	3 (60)	
Babanın çalışma durumu, n(%)			
<i>Çalışmıyor</i>	2 (1,4)	0 (0)	0,999
<i>Çalışıyor</i>	139 (98,6)	5 (100)	
Annenin gebelikte sigara kullanımı, n(%)	13 (9,2)	0 (0)	0,999
Babanın sigara kullanımı, n(%)	76 (53,9)	2 (40)	0,664
Annenin gebelikte alkol kullanımı, n(%)	-	-	-

Student's t-test, Fisher's Exact test. NA: Test uygulanamaz.

Tablo 4.11’de hastalarda anaflaksi görülme durumuna göre besin alerjisi olan hastaların ailesinde atopi öyküsünün karşılaştırılmasına ait bulgular verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, anaflaksi görülen hastalarda ailede atopi öyküsü görülme yüzdesi (%100), kardeşlerde atopi öyküsü ve besin alerjisi görülme yüzdesi (%60) olmayanlara göre daha yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Anaflaksi görülme durumu ile başka kardeşi olma durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,999$).

Tablo 4.11. Anaflaksi gözlenen besin alerjisi olan hastaların ailesinde atopi öyküsünün karşılaştırılması

	Yok (n:141)	Var (n:5)	P
Ailede atopi öyküsü, n (%)	95 (67,4)	5 (100)	0,326
Başka kardeşi var mı? n (%)	79 (56)	3 (60)	0,999
Kardeşlerde atopi öyküsü, n (%)	60 (42,6)	3 (60)	0,652
Kardeşlerde besin alerjisi, n (%)	32 (22,7)	3 (60)	0,089

Fisher’s Exact test.

Tablo 4.12.’de hastalarda anaflaksi görülme durumuna göre besin alerjisi olan hastaların ailesinde klinik bulgularının karşılaştırılmasına ait bulgular verilmiştir. Buna göre, anaflaksi görülen 5 hastanın tümünde (%100) cilt bulgusu, 2’sinde (%40) GİS bulgusu ve 4’ünde (%80) solunum sistemi bulgusu olduğu görülmüştür. Anaflaksi görülen hastalarda anjioödem görülme yüzdesinin (%80) anaflaksi görülmeyen hastalara (%9,9) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). Anaflaksi görülmesi ile diğer cilt bulguları, GİS bulguları ve solunum sistemi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Anaflaksiye göre besin alerjisi olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	Yok (n:141)	Var (n:5)	P
Cilt bulguları, n(%)	113 (80,1)	5 (100)	0,583
Ürtiker	32 (22,7)	1 (20)	0,999
Atopik dermatit	103 (73)	4 (80)	0,999
Anjioödem	14 (9,9)	4 (80)	0,001
GİS bulgusu, n(%)	66 (46,8)	2 (40)	0,999
Kanlı+mukuslu gaita	47 (33,3)	1 (20)	0,999
Kusma	21 (14,9)	0 (0)	0,999
Karın ağrısı	12 (8,5)	1 (20)	0,377
İshal	21 (14,9)	1 (20)	0,564
Kabızlık	8 (5,7)	1 (20)	0,276
Kanlı kusma	0 (0)	0 (0)	-
Solunum sistemi bulguları, n(%)	75 (53,2)	4 (80)	0,375
Burunda kaşıntı	20 (14,2)	1 (20)	0,545
Hırıltı	66 (46,8)	3 (60)	0,667
Öksürük	48 (34)	2 (40)	0,999

Fisher’s Exact test, Pearson ki-kare test.

Çalışmaya katılan hastalarda anafilaksi görülmesini bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve Tablo 4.13'te sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, hastanın boyu, anne ve baba yaşı ve kardeşlerde besin alerjisi olmasının anafilaksi görülmesini bağımsız olarak etkilemediği gözlenmiştir. Annesi hamilelikte stres yaşayan hastalarda anafilaksi görülme riskinin stres yaşamayanlara göre istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (OR: 22,897; %95 CI: 1,258-416,83; p=0,034).

Anjioödem olan hastalarda anafilaksi görülme riskinin olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (OR: 109,714; %95 CI: 4,455-2701,853; p=0,004).

Tablo 4.13. Anafilaksiyi etkileyen risk faktörleri (Çok değişkenli lojistik regresyon analizi)

Değişkenler	OR (95% CI)	P
Boy	0,9 (0,921-1)	0,625
Anne yaşı	1,0 (0,617-1,7)	0,879
Baba yaşı	0,9 (0,531-1,7)	0,909
Anne hamilelik stres (Ref:Yok)	22,9 (1,2-416,8)	0,034
Kardeşlerde besin alerjisi (Ref:Yok)	1,7 (0,1-22,1)	0,661
Anjioödem (Ref:Yok)	109,7 (4,4-2701,8)	0,004

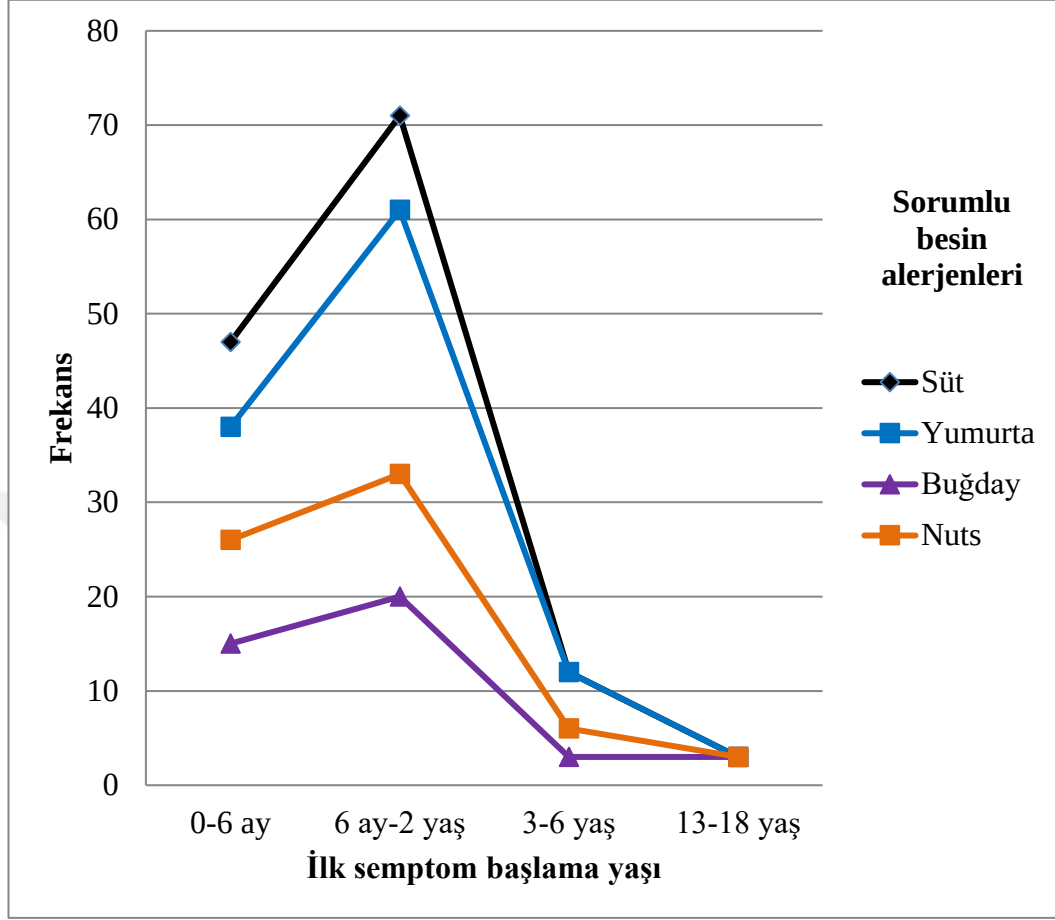
Tek değişkenli analizde p<0,02 olan değişkenler modele dahil edildi.

Tablo 4.14'te ilk semptom başlama yaşına göre sorumlu besin alerjenlerinin dağılımları gösterilmiştir. 0-6 ay arasında süt alerjisi olan 47 (%92,2), 6 ay-2 yaş arasında 71 (%92,2), 3-6 yaş arasında 12 (%85,7) ve 13-18 yaş arasında 3 hasta (%75) olduğu gözlenmiştir. 0-6 ayda yumurta akı alerjisi olan hastaların yüzdesi %74,5, 6 ay-2 yaş arasında %77,9, 3-6 yaş arasında %85,7 ve 13-18 yaş arasında %50 olduğu belirlenmiştir. Yumurta sarısı alerjisi olan hastaların ilk semptom başlama yaşına göre dağılımına bakıldığında, 0-6 ayda yumurta sarısı alerjisi olan hastaların yüzdesi %51, 6 ay-2 yaş arasında %49,4, 3-6 yaş arasında %42,9 ve 13-18 yaş arasında %75 olduğu bulunmuştur. Buğday alerjisi olan hastaların 0-6 ay arasında yüzdesi %29,4, 6 ay-2 yaş arasında %26, 3-6 yaş arasında %21,4 ve 13-18 yaş arasında %75 olduğu belirlenmiştir. Kuru yemiş alerjisi olan hastaların ilk semptom başlama yaşına göre dağılımı incelendiğinde, 0-6 ayda kuru yemiş alerjisi olan hastaların yüzdesi %51, 6 ay-2 yaş arasında %42,9, 3-6 yaş arasında %42,9 ve 13-18 yaş arasında %75 olduğu saptanmıştır

Tablo 4.14. İlk semptom başlama yaşına göre besin duyarlılıkları

	0-6 ay (n:51)	6 ay-2 yaş (n:77)	3-6 yaş (n:14)	13-18 yaş (n:4)
İnek sütü, n(%)	47 (92,2)	71 (92,2)	12 (85,7)	3 (75)
Yumurta Akı, n(%)	38 (74,5)	60 (77,9)	12 (85,7)	2 (50)
Yumurta Sarısı, n(%)	26 (51)	38 (49,4)	6 (42,9)	3 (75)
Buğday, n(%)	15 (29,4)	20 (26)	3 (21,4)	3 (75)
Kuru yemiş, n(%)	26 (51)	33 (42,9)	6 (42,9)	3 (75)

Şekil 4.3. İlk semptom başlama yaşına göre besin duyarlılıkları



5. TARTIŞMA

Besin alerjisi prevalans çalışmalarında besin alerjisine en sık neden olan besinler alınmaktadır. Ancak alerjiye neden olabilecek yaklaşık 170 adet besin tanımlanmıştır. Prevalansı belirlemek zor olsa da son 10 yılda sayının giderek arttığı gösterilmiştir (1).

Besin alerjisi sıklığını saptamak için yapılan bir metaanalizde 51 çalışma incelenerek değerlendirilmiş ve sadece klinik ile tanı konulan çalışmalarda %3-35 arasında iken besin provokasyon testi ile kanıtlanan besin alerjisi sıklığı %1-10,8 bulunmuştur (16). Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji İmmunoloji Polikliniğine başvurmuş 0-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde inek sütü alerjisi tanısı klinik olarak var olan hastalarda duyarlılık değerlendirmesi yapılmış olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların şu anki medyan yaşı 36 ay (12-221 ay) iken test medyan yaşı 12 ay (1-196 ay) olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında da besin alerjileri çocukların % 80 inde 1 yaşından önce başlar, 1 yaşta ise pik yapar (108). Bazı çalışmalarda ise besin alerjilerinin 2-3 yaş grubundaki çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir (29). Rona ve ark.'nın İngiltere ve İskoçya'da ilkokul çocuklarında yaptıkları çalışmada; erkeklerde %51.8 ve kızlarda %48.2; Dubakiene ve ark.'nın Litvanya'da 5-9 yaş ilkokul çocuklarındaki çalışmasında; erkeklerde %49.4 ve kızlarda % 50.6 olarak bildirilmiştir (109). İlk semptom başlama yaşına göre sorumlu besin alerjenlerinin dağılımları gösterilmiştir. 0-6 ay arasında inek sütü alerjisi olan 47 (%92,2), 6 ay-2 yaş arasında 71 (%92,2), 3-6 yaş arasında 12 (%85,7) ve 13-18 yaş arasında 3 hasta (%75) olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada hastaların ilk semptom yaşı 3 (2-6) ay olarak değerlendirilmiş olup, hastaların çoğunda ilk semptom yaşı, ek besin verilme yaşı ile uyumlu bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda ise hastaların ilk semptom yaşı daha çok 6 ay ile 2 yaş arasında yoğunlaşmıştır.

Çalışmamızda kız hasta sayısı 61 (%41,8) erkek hasta sayısı 85 (%58,2)'dir. Hastaların boy ortalamaları $89,9 \pm 17,6$ ve kilo ortalamaları $15 \pm 7,9$ olarak hesaplanmıştır. Ancak eksik dosya verilerine telefon ile ulaşıldığı için z-skor hesaplaması yapılamamıştır. Daha önce z-skor hesaplaması yapılmış ve Meyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada besin alerjisi olanların yaşa göre vücut

ağırlığı Z skoru <-2 olanların oranı %8,5 iken; yaşa göre boy Z skoru <-2 olanların oranı %11,5 saptanmıştır (111). Flammarion ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise besin alerjisi olanların yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru <-2 olanların oranı %9,3; yaşa göre boy Z skoru <-2 olanların oranı %7,2 bulunmuştur (112).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si (%21,9) normal doğum, 114'ü (%78,1) sezeryan ile doğum yapmıştır. Çalışmalarda sezaryan ile doğan bebeklerde barsak kolonizasyonundaki gecikmenin besin alerjisine neden olduğu düşünülmektedir (58). Bizim çalışmamızda C/S oranının %78,1 bulunması bu teoriyi destekler niteliktedir. Hastaların 31'i (%21,2) preterm ve 115'i ise (%78,8) termidir. Prematürite intestinal permeabilite artışı ve sonuçta besin alerjen alımının artışı ile ilişkilidir; bu durum IgE ilişkili besin alerji riskini artırdığı düşünülmektedir (113). Aktaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada 188 alerjik hastanın 174'ü matür doğum 14'ü prematür doğumdur ve risk faktörü olarak değerlendirilen bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu konu ile ilgili literatürde de net bir bilgi yoktur. Daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların besin duyarlılığı değerlendirme yaşlarına bakıldığında, %34,9'ünün 0-6ay, %52,7'sinin 6 ay-2 yaş, %9,6'sının %2,7'sinin ise 13-18 yaş arasında olduğu görülmüştür. Yumurta ve inek sütü alerjisi olan 250 çocuğun alındığı retrospektif bir çalışmada ise inek sütü protein alerjisi olan olgularda semptomların görülme zamanı 3 ay (± 2 ay) olarak değerlendirilmiştir. Bu dönem çalışmamızda semptom başlama yaşı 6 ay-2 yaş arasında en sık olup bu durum ek gıdaya geçiş dönemi ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların %7,5'i 4 aydan küçükken, %52,7'si 4-6 ay arasındayken ve %40,4'ü 6 aydan büyükken ek gıdaya başlamıştır. Hastaların %76 ile çoğunluğu 6 aydan uzun anne sütü alırken %24'ü 6 aydan kısa süre anne sütü almıştır. AAP, hayatın ilk yılında anne sütü ile beslenilmesi, ilk 6 aya kadar ek gıda başlanmaması, ilk 12 ay inek sütü verilmemesi (114). Bizim hasta popülasyonumuzda 4-6 ay arası (6 ayı tamamlamadan) ek gıdaya geçen hasta sayısının yüksek olması dikkat çekicidir.

Hastalarımızın %11,6'sında immun yetmezlik, %15,8'inde ek hastalık ve %13,7'sinde düzenli ilaç kullanım öyküsü olduğu tespit edildi. Ek hastalık varlığı gecikmesine neden olabilir. Bizim hasta grubumuzda ek kronik hastalıklara

bakıldığında nörolojik hastalıkların özellikle de epilepsinin sık olduğunu saptadık. Kronik hastaların üniversite hastanesine başvurmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda hiçbir ilaç anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %61,6'sı ilde, %36,3'ü kasaba veya ilçede ve %2,1'i köyde yaşamaktadır. Şehirdeki çocukların daha izole büyüdükleri ve bu konuda hijyen hipotezi de göz önüne alındığında şehir ve kasaba da yaşayan çocukların köyde yaşayan çocuklara göre daha fazla alerjiye yatkın olduğu düşünülebilir.

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde, %80,8'inde cilt, %54,1'inde solunum sistemi, %46,6'sında gis bulguları görülmüştür. %3,4'ünde anaflaksi öyküsü mevcuttu. En sık görülen cilt bulguları olduğu gibi cilt bulgularında da 33 hastada (%22,6) ürtiker 107 hastada (%73,3) atopik dermatit ve 18 hastada (%12,3) anjioödem olduğu gözlenmiştir. En sık görülen kliniğin atopik dermatit olduğu dikkat çekmektedir.

Danimarka'da yapılan bir çalışmada İSA olan çocukların %60'ında gastrointestinal semptomlar, %50-60 arasında cilt bulguları %20-30 arasında solunum yolu semptomları, %9'unda anaflaksi gelişmiştir (115,116). Hidvegi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık semptom 37/50 oranında cilt, 23/50 hasta ile gastrointestinal bulgular 20/50 oranında solunum sistemi ile ilgili semptomlardan oluşmaktaydı (117). Dr Doğruel ve ark yaptığı çalışmada besin alerjisinde en sık klinik bulgu %37 ile cilt bulguları, %18 ile gastrointestinal sistem bulguları ve %5 oranı ile solunum sistemi bulguları tespit edilmiştir. Kim ve ark'nın doğum kohort çalışmasında aileler tarafından bebeklerde besin alımı ile birlikte en sık cilt (ürtiker, kaşıntı, kızarıklık), ardından gastrointestinal sisteme ait bulguların meydana geldiği bildirilmiştir (118). Genel olarak bizim bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur

Çalışmamızda, hastaların medyan lökosit sayısı 8600 mm³ (960-14310 mm³), mutlak eozinofil değeri 3288,35 mm³ (56,8-11450,4 mm³) ve total IgE değeri 64,1(1,17-2000)kIU/L olarak bulunmuştur. Hastaların 4'ünün (%2,7) total IgE değerinin 2000 ve üzeri olduğu gözlenmiştir.

Besin alerjisi tanısı alan hastaların annelerinin hamilelik dönemi ile ilgili özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, annelerin %5,5'inin hamilelik sırasında sigara kullandığı görülmüştür. Literatürde

gebelikte sigara içiminin alerjik hastalık prevalansını artırdığını bildiren yayınlar vardır (119). Literatürde Toplumsal Yeniden Düzenleme Derecelendirme Ölçeği ile açıklanan hamilelik sırasında maternal stresin alerjik hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Alerjik hastalıklardan primer korunmada gebelikte sigara maruziyetinden kaçınma esas olarak önerilmektedir (120). Bizim çalışmamızda annelerin gebeliklerini kendi yorumları ile stres altında olup olmamalarına göre sorgulandığında %45,9'unun hamilelikte stres altında olduğu görülmüştür. Bu oran 22 katlık bir artışa neden olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak stresi belirlemede herhangi bir ölçek kullanılmamış olması çalışmanın eksik yanlarından biridir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (121). Çalışmamızda anne baba arasında akrabalık öyküsü hastaların %33,6'sında vardı. Bizim hastalarımızda ailede atopi öyküsü hastaların %68,5'inde bulunmaktadır, kardeşte atopi öyküsü ise %43,2'dir. Hastaların %24'ünün kardeşlerinde ise besin alerjisi öyküsü mevcuttu. Ailesinde atopi öyküsü olan kişilerde besin alerjisi gelişme ihtimali normal popülasyona göre 4 kat artmıştır. Literatüre bakıldığında besin alerjisi olan bir kişinin kardeşinde normal popülasyona göre besin alerjisi gelişme ihtimali 10 kat daha fazladır (122).

Çalışmamızda, annelerin %0,7'sinin okuryazar olmadığı, %8,2'sinin ilkokul, %12,3'ünün ortaokul, %34,9'unun lise ve %43,2'sinin üniversite/yüksekokul mezunudur. Babaların ise %0,7'si okuryazar olmadığı, %0,7'sinin ilkokul, %2,1'inin ortaokul, %46,6'sının lise ve %50'sinin üniversite/yüksekokul mezunu olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda anne ve babada eğitim düzeyi yüksek bulunmuştur.

Annenin eğitim seviyesi ile besin alerjisini değerlendiren Kanada'da yapılmış prevalans çalışmasında daha yüksek eğitim seviyesi artmış besin alerjisi sıklığı ile ilişkili bulunmuş ve bu da yaşam tarzı değişiklikleri ile açıklanmıştır (123). Bizim çalışmamızda 46 hastanın (%31,5) geliri giderinden fazla iken, 87 hastanın (%59,6) geliri giderine eşit ve 13 hastanın (%8,9) geliri giderinden azdır. Forastiere ve ark. İtalya'da yaptıkları çalışmalarında yüksek sosyoekonomik düzeyin atopi gelişimini artırdığını savunurken, Almqvist ve ark. İsveç'te yaptıkları çalışmalarında sosyoekonomik seviyenin artması ile besinlere karşı duyarlanmanın azaldığını saptamışlardır (124). Annelerin %30,8'i herhangi bir

işte çalışmıyor iken, %68,5'inin çalıştığı ve %0,7'sinin emekli olduğu görülmüştür. Sadece 2 baba (%1,4) çalışmıyor iken 144 babanın (%98,6) çalıştığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda geliri giderine eşit olan ve eğitim düzeyi lise ve üzeri olan ailelerde daha yüksek besin alerjisi olduğu görülmüştür. Bu durum yaşam tarzı değişikliği ve farkındalık düzeyinin yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ailelerde daha fazla olmasına bağlanabilir. Saarinen ve ark. çalışmalarında İSA olan 118 çocuğu okul yaşına kadar izlemiş ve %52.6'sında çoklu besin alerjisi olduğu bildirilmiştir (125). Hastaların %6,2'sinde tekli, %93,8'inde çoklu besin alerjisi bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda literatür ile kıyaslandığında daha yüksek oranda çoklu besin alerjisi olduğu görülmektedir.

Hasta popülasyonumuza bakıldığında % 91.1 oranında en sık inek sütü alerjisi ikinci sıklıkla % 78.1 oranında yumurta 3. sıklıkta % 46.6 oranında kuru yemiş, % 28.1 buğday, % 13.7 balık ve deniz ürünleri, % 47.3 ise diğer besin alerjileri sıklığı oluşturmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada küçük çocuklarda en sık inek sütü (% 2,5), yumurta (% 1,3), yer fıstığı (% 0,8), buğday (% 0,4), soya (% 0,4) ağaç fındıkları (% 0,2) balık (% 0,1) alerjisi saptanmıştır (24). 2002-2007 tarihleri arasında başvuran besin alerjili çocukların dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada bir yaşından küçük çocuklarda en sık inek sütü ve yumurta alerjisi saptanmıştır. Skripak ve ark çalışmasında hastaların %91 oranında en az bir besin alerjisine sahiplerdi ve en sık eşlik eden ikinci alerjen % 79 oranı ile yumurta olduğu belirtilmişti (126). Ülkemizden yapılan bir çalışmada yumurta (%57.8), inek sütü (%55.9), fındık (%21.9), fıstık (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7.0), buğday (%5.7) ve sığır eti (%5.7) saptanmıştır (19). Karadeniz bölgesinde yapılan bir diğer çalışmada sığır eti (%31.8), inek sütü (%18.1), kakao (%18.1), yumurta (%13.6), kivi (%13.6) en sık rastlanan besin alerjenleri arasındadır (2). Literatürün geneline bakıldığında bizdeki sonuçlar ile besin alerjenlerinin sıklığı uyumludur. Diğer sorumlu besin alerjenlerinin dağılımında ise hastaların %30,8'inde dana eti, %21,9'unda tavuk eti, %15,8'inde soya ve %5,5'inde susam alerjisi olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda inek sütü duyarlılığı olan ve olmayan hastaların genel ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların inek sütü duyarlılığına göre test yaşı, şu anki yaşı,

boyu, kilosu, cinsiyet dağılımı, doğum şekli, ek gıdalara başlama yaşı, anne sütü alma süresi, yaşadığı yer, immun yetmezlik durumu, bilinen ek hastalık varlığı ve düzenli ilaç kullanım öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Elde edilen bulgulara göre, anaflaksi görülen hastalarda ailede atopi öyküsü görülme yüzdesi (%100), kardeşlerde atopi öyküsü ve besin alerjisi görülme yüzdesi (%60) olmayanlara göre daha yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Fakat burada özellikle dikkat çeken durum anaflaksi öyküsü olan 5 hastada da atopi öyküsünün varlığıdır. Anaflaksi görülen hastalarda anjioödem görülme yüzdesinin (%80) OR değerinin 109,7 olduğu saptanmıştır. Bu oranın anaflaksi görülmeyen hastalara (%9,9) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). Çalışmaya katılan hastalarda anaflaksi görülmesini bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda, hastanın boyu, anne ve baba yaşı ve kardeşlerde besin alerjisi olmasının anaflaksi görülmesini bağımsız olarak etkilemediği gözlenmiştir. Annesi hamilelikte stres yaşayan hastalarda anaflaksi görülme riskinin stres yaşamayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (OR: 22,9 %95 CI: 1,2-416,8; $p=0,034$). Anjioödem olan hastalarda anaflaksi görülme riskinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (OR: 109,7; %95 CI: 4,4-2701,8 ; $p=0,004$).

Biz çalışmamızda inek sütü EPT bulguları ile inek sütü SpIgE bulgularının uyumunu değerlendirmeyi planlamıştık. Buna göre, inek sütü SpIgE değerine göre negatif olan 66 hastanın sadece 13'ünde (%19,7) EPT bulgusu negatif çıkarken, pozitif olan 80 hastanın 72'sinde (%90) EPT bulgusunun da pozitif olduğu görülmüştür. İki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum gözlenmemiştir (Kappa=0,103; $p=0,097$).

Bizim çalışmamızda sağlam çocuk kontrol grubu olmadığı için SpIgE için cutt-off değeri hesaplanamamıştır. Ve bütün hastaların tanısı altın standart tanı testi ile teyit edilmediği için sensitivite ve spesivite değendirmesi yapılamamıştır. İstatistiksel olarak bu nedenlerden dolayı korelasyon hesaplaması yapılamamış

olup iki test arasındaki uyuma bakılmıştır. Benzer çalışmalar kronik ürtiker, besin alerjisi ile alakalı olarak yapılmıştır. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Besin alerjisi tanısında altın standart ÇKPKBYT'dir. Ancak pratik değildir. Bu nedenle biz klinik tanı koyduk. Çalışmamız sonucunda en sık rastlanan besin alerjisi olan inek sütü alerjisinin klinik özellikleri ÇKPKBYT ile değerlendirilememiştir. İleri çalışmalara gerek duyulmaktadır.



ÖZET

İnek sütü alerjisi olan hastalarda epidermal prick test ve spesifik IgE testlerinin değerlendirilmesi

Besin alerjisi yaşamın ilk yıllarında daha sıktır, üç yaşından sonra sıklığı giderek azalır. Dünyada çocukların %4-6 kadarında besin alerjisi olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında sık olarak alerjiye neden olan besinler (inek sütü, yumurta, buğday gibi) çocuğun beslenmesinde oldukça önemli besinlerdir. Bebeklik döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler içinde ilk sırayı inek sütü ve yumurta almaktadır. İnek sütü alerjisi bir ya da daha fazla inek sütü proteinine karşı oluşan immün reaksiyon olarak tanımlanır.

Alerjik hastalıkların tanısı iyi bir anamnez, fizik muayene ve klinisyen deneyimi ile doğrudan ilişkili olup tanısal destek olarak bazı testler kullanılmaktadır. Bunlar invivo ve invitro testler olarak iki gruba ayrılabilir. İnvitro testler, serum total IgE, spesifik IgE (SpIgE), eosinofil sayımları ve bazofil mediyatör salgılama testi gibi hücresel testler iken, invivo testler, deri testleri ve provokasyon testleri olarak sınıflandırılabilir. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) yapılan tüm testler içerisinde altın standart olarak belirtilmektedir. Son zamanlardaki kanıtlar, SpIgE ölçümlerinin, ÇKPKBYT sonucunu önceden bildirebileceğini düşündürmektedir. SpIgE ölçümü ile birleştirilerek kapsamlı bir öykü alındığında, daha az hastada provokasyona gerek duyulabilir.

Bu çalışmada, 01.04.2017 ile 01.04.2019 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğine başvurmuş inek sütü alerjisi tanısı almış 0-18 yaş aralığındaki hastalarda tanısal amaçlı yapılan besin EPT (Epidermal Prick Test) ve SpIgE ilişkisine bakmayı amaçladık.

01.04.17 ve 01.04.19 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji polikliniğine başvuran inek sütü alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları hastane veri sistemi üzerinden retrospektif olarak

incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ile SpIgE ve besin EPT değerlendirmesi sonuçlarının karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 146 hasta alınmıştır. Hastaların 61'i kız (%41,8) 85'i (%58,2) ise erkektir. . Hastaların şu anki medyan yaşı 36 ay (12-22 ay) iken test medyan yaşı 12 ay (1-196 ay) olarak bulunmuştur. SpIgE veya besin EPT pozitifliğine göre 133 hastada (%91,1) inek sütü, 112 hastada (%76,7) yumurta akı, 73 hastada (%50) yumurta sarısı, 41 hastada (%28,1) buğday, 19 hastada (%13) balık, 2 hastada (%1,4) deniz ürünleri, 20 hastada (%13,7) balık ve deniz ürünleri, 68 hastada (%46,6) kuru yemiş ve 69 hastada (%47,3) diğer besinler sorumlu alerjen olarak belirlenmiştir. Hastaların %6,2'sinde tekli, %93,8'inde çoklu besin alerjisi bulunmaktadır.

Anaflaksi görülen 5 hastanın tümünde (%100) cilt bulgusu, 2'sinde (%40) GİS bulgusu ve 4'ünde (%80) solunum sistemi bulgusu olduğu görülmüştür. Anjioödem olan hastalarda anaflaksi görülme riskinin olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (OR: 109,714; %95 CI: 4,455-2701,853; p=0,004). Çalışmaya alınan hastalarda anaflaksi görülmesini bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş. Annesi hamilelikte stres yaşayan hastalarda anaflaksi görülme riskinin stres yaşamayanlara göre istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (OR: 22,897; %95 CI: 1,258-416,83; p=0,034). Besin alerjisi tanısında altın standart ÇKPKBYT'dir. Ancak pratik değildir. Bu nedenle biz klinik tanı koyduk. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Besin alerjisi, inek sütü, SpIgE, EPT

ABSTRACT

Evaluation of epidermal prick test and specific IgE test in patients with cow's milk allergy

Food allergy is more common in the first years of life with its frequency gradually decreasing after the age of three. Four to six percent of children in the world have been known to have food allergies. Foods that frequently cause allergies in childhood (such as cow's milk, eggs, wheat) are crucial nutrients in the child's diet. Cow milk and eggs take the first place among foods that cause food allergy in infancy. Cow's milk allergy is defined as an immune reaction to one or more cow's milk proteins.

The diagnosis of allergic diseases is directly related to good medical history, physical examination and clinician experience, and some tests are used as diagnostic support. These tests can be divided into two groups as in vivo and in vitro tests. Whereas in vitro tests are cellular tests such as serum total IgE, specific IgE (SpIgE), eosinophil counts, and basophil mediator secretion test, in vivo tests can be classified as skin tests and provocation tests. The double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) is specified as the gold standard among all tests. Recent evidence suggests that SpIgE measurements can predict the result of the DBPCFC. When a comprehensive medical history is combined with the SpIgE measurement, fewer patients may require a provocation test.

In the present study, we aimed to investigate the relationship between EPT (Epidermal Prick Test) and SpIgE, performed for diagnostic purposes in patients between 0-18 years of age who applied to Akdeniz University Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic between 01.04.2017 – 01.04.2019, and diagnosed with cow's milk allergy.

The records of patients diagnosed with cow's milk allergy who had applied to Akdeniz University Faculty of Medicine Pediatric Allergy-Immunology clinic between 01.04.17 and 01.04.19 were analyzed retrospectively via hospital registry. The analysis results of the comparison of the demographic data of the patients included in the study and the results of SpIgE and nutritional EPT were

evaluated. In total, 146 patients were included in the study and, 61 of the patients were female (41.8%) while 85 (58.2%) were male. The median age of the patients was 36 months (12-22 months) and the median age at test time was 12 months (1-196 months). According to SpIgE or food EPT positivity, cow milk was identified as a responsible allergen in 133 patients (91.1%), egg white in 112 patients (76.7%), egg yolk in 73 patients (50%), wheat in 41 patients (28.1%), 19 patients (13%) fish, seafood in 2 patients (1.4%), fish and seafood in 20 patients (13.7%), nuts in 68 patients (46.6%) and other foods in 69 patients (47.3%). Whereas 6.2% of patients had a single allergy, 93.8% had multiple food allergies.

Among 5 patients (100%) with anaphylaxis, all had skin findings, 2 (40%) had GIS findings and 4 (80%) had respiratory system findings. The risk of anaphylaxis was found to be significantly higher in patients with angioedema than ones without angioedema (OR: 109,714; 95% CI: 4,455-2701,853; $p = 0.004$). Risk factors that independently affect the occurrence of anaphylaxis in patients included in the study were analyzed with multivariate logistic regression analysis. The risk of anaphylaxis was found to be significantly higher in patients whose mother had experienced stress during pregnancy than those who had not (OR: 22,897; 95% CI: 1,258-416,83; $p = 0.034$). Although the gold standard in the diagnosis of food allergy is DBPCFC, it is not practical. Thus we made a clinical diagnosis. Further studies are needed on that issue.

Keywords: Food allergy, cow's milk, SpIgE, EPT

KAYNAKLAR

1. Expert Panel N-S, Boyce JA, Jones SM, Rock L, Sampson HA, Cooper SF, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States : Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel
Acknowledgments Primary Authors Office of Food Additive Safety. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Elsevier Ltd; 2010; (126): 1-58 p.
2. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. Allergy. 2019.
3. Editörü ES, Bousquet J, Bousquet PJ, Cernades J, Coleman R, Demoly P, et al. Astım Allerji İmmünoloji. Anafilaksi Türk Ulusal Rehberi. 2018;16:32-33.
4. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(4):559–62.
5. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Høst a, et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. Allergy. 1999;54(1):27–45.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010 ;21(2):1–125.
7. Stanley J. Szeffler, MD, Francisco A Bonilla, MD, PhD, Cezmi A Akdis, Hugh Sampson. Pediatric Allergy: Principles and Practice. 2015;3:462-465.
8. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical

- disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5):717–28.
9. Marth K, Wollmann E, Gallerano D, Ndlovu P, Makupe I, Valenta R, et al. Persistence of IgE-associated allergy and allergen-specific IgE despite CD4+ T cell loss in AIDS. *PLoS One.* 2014;9(6):97893.
 10. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(6):986–97.
 11. Hidalgo-Castro EM, del Rio-Navarro BE, Sienra-Monge JLL. [Risk factors of food allergy]. *Rev Alerg Mex.* 56(5):158–64.
 12. Vol BS. Protein modification by. 2001;26(5):332–3.
 13. Thomson, Alan B.R. DaCosta, L.R. Watson, William C. Modern Concepts in Gastroenterology. 1986;1:275-78.
 14. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ;114(1):159–65.
 15. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: Review, classification and diagnosis. *Allergol Int.* 2009;58(4):457–66.
 16. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–46.
 17. Arshad SH, Venter C, Roberts G, Dean T, Kurukulaaratchy R. The natural history of peanut sensitization and allergy in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1462-1463.e6.
 18. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(7):1027–35.

19. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(6).
20. Mustafayev R. 10-11 yaş Türk çocuklarında besin alerjisi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2011.
21. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy, Asthma and Immunology Research.* 2011;3: 67–73.
22. Sampson H. Maloney. Nutritional Aspects of Specific Disease States: 5. In: *J Food Allergies.* 2010;569-76.
23. Cho HN, Hong S, Lee SH, Yum HY. Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2010;3(1):53–7.
24. Hugh A, Sampson. Update on food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2004;113(5): 805–820.
25. Bock SA. Prospective Appraisal of Complaints of Adverse Reactions to Foods in Children During the First 3 Years of Life. *Pediatrics.* 1987;79(5).
26. Greenberger PA. 8. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):464–70.
27. CHASE MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1946;61:257–9.
28. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Mosby Inc. 2005;115:3–12.
29. Bischoff S, Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20(2):156–61.

30. Teitelbaum JE, Walker WA. The development of mucosal immunity. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;17: 1273–8.
31. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2005;128(4):1089–113.
32. Hooper L V, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881–4.
33. Bjorksten B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):249–53.
34. Kim D, Zeng MY, Núñez G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Experimental and Molecular Medicine*. Nature Publishing Group; 2017;49:339.
35. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(7):380–400.
36. Pelz BJ, Bryce PJ. Pathophysiology of Food Allergy. Vol. 62, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015:1363–75.
37. Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, et al. Food allergy in gastroenterologic diseases: Review of literature. *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2006;12: 7744–52.
38. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Mechanisms of type I food allergy. *Pharmacol Ther*. 2006;112(3):787–98.
39. Acar Tek N. Besin allerjileri. *Pediatr Beslenmenin Esasları*. 2016;87–99.
40. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(3):221–9.

41. Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Rocz Akad Med w Białymstoku*. 2005;50:261–7.
42. Ko J, Mayer L. Oral tolerance: lessons on treatment of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(12):1299–303.
43. Chin JJ-C. Revisiting the “hygiene hypothesis” in gastrointestinal allergy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18(6):705–10.
44. Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. Vol. 58, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003:98–113.
45. Breiteneder H, Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(3):261–7.
46. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4).
47. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat’s milk in children with cow’s milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1191–4.
48. Bleumink E, Young E. Identification of the atopic allergen in cow’s milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1968;34(6):521–43.
49. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow’s milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(10):1599–606.
50. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi CL, Giuffrida MG, Ballabio C, et al. Antigenic Determinants of Bovine Serum Albumin. 2001;126(3):188–95.
51. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(3):243–8.

52. Crespo JF, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2003;58(2):98–113.
53. Welt K, Hinrichs R, Ott S, Thalmann M, Dieckmann J, Schneider LA, et al. Anaphylaxis after the ingestion of lamb meat. *Allergy.* 2005;60(4):545.
54. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(8):716–21.
55. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ.* 1996;313(7056):518–21.
56. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1):53–6.
57. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun.* 2002;3(4):220–4.
58. 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;112(2):420–6.
59. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(3):149–61.
60. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr.* 2002;91(3):275–9.

61. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy*. 1999;54(3):220–8.
62. Raheison C, Pénard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopferschmitt C, et al. Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2008;100(4):351–7.
63. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Middleton E. Reed CE. Ellis EF. Adkinson F. Yunginger JW. Busse WW. (eds) *Allergy principles and practice*:5. ed. Mosby. St.Louis. 1998;2:347-68.
64. Imprint A. Adkinson : Middleton ' s Allergy : Principles and Practice , 8th ed . Cells and Structure of the Skin Cells of the Epidermis. 2013;63:1–10.
65. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):267–73.
66. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2005;128(4):1089–113.
67. Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6):65–8.
68. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(5):560–6.
69. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5):717–28.
70. Book LS. Diagnosing celiac disease in 2002: Who, why, and how? *Pediatrics*. 2002;109:952–4.

71. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):545–52.
72. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(5):1059–65.
73. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. 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;126(4).
74. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: An update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(1):45–51.
75. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(1):1–5.
76. Benhamou AH, Schäppi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(21–22):300–7.
77. Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2011;10(7):1-7.
78. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Current Allergy and Asthma Reports. Current Medicine Group LLC* 1. 2015;15:69-73.
79. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–9.
80. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):116-25.

81. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009;22(5):1-2.
82. DAVID TJ. Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives. *Arch Dis Child*. 1997;77(4):370–370.
83. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O’B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: Why, how, who and when: An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195–209.
84. Bock SA. Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:20-7.
85. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3):1-148.
86. Demoly P, Pipet A BJ. Skin testing in Diagnosis and Management of Respiratory Allergic Diseases. *Allergy and Allergic* 2009;2:1335-45.
87. Brydon MJ, Matthew S, Jenkins M. Re: Not one lancet for multiple SPT. *Allergy*. 2001;56(11):1102.
88. Demoly P BJ. In Vivo Methods for the Study of Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009:1267-79.
89. Wallace D V, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):1-84.
90. Sicherer SH, Wood RA, American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-

specific IgE tests. *Pediatrics*. 2012;129(1):193–7.

91. Atkins D LD. Diagnosis of Allergic Disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. *Nelson Textbook of pediatrics*. Saunders Elsevier; 2011;19:764- 68. 2011.
92. Sampson HA, Gerth Van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. 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;130(6):1260–74.
93. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):365-83.
94. R. W. Oral Food Challenge Testing. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST Lemanske RF, Simons FER eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Mosby, Elsevier. 2009:1309-17.
95. Cantani A, Micera M. The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10(3):115–20.
96. Atkins D LD. Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of Allergic Disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. *Nelson Textbook of pediatrics*. 19th ed. Saunders Elsevier; 2011:764- 68.
97. Macchiata D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M et al. food allergy study group (AT1) of the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical immunology (SIAAIC). Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in .adult food allergy. *Clin mol Allergy*. 2015;13:27.
98. SO S. Stapel SO, Kleine-Tebbe J. Allergy Testing in the Laboratory. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. *Allergy and Allergic*

Diseases. Blackwell; 2008;2:1346-67.

99. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets: Original article. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(3):370-4.
100. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2010;6(1):1.
101. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):780-91.
102. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(6):1119-28.
103. Shear NH, Spielberg SP, Cannon M, Miller M. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82(6):1826-32.
104. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. 2008;121(2):343-7.
105. Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348(11):986-93.
106. Schneider LC, Rachid R, Lebovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1368-74.

107. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622–4.
108. Szaflarska-Szczepanik A, Gasiórowska J. Prevalence of soya allergy in children with cow's milk allergy. *Med Wieku Rozwoj*. 2003;18(4):473–7.
109. Rona RJ, Chinn S. Parents' perceptions of food intolerance in primary school children. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6576):863–6.
110. Ersözölü Y. Besin alerjisi tanılı hastalarda tolerans gelişimi ve toleransa etki eden faktörler. Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, 2017.
111. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Venter C, Dominguez-Ortega G, Cutts R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Jun;27(3):227–35.
112. Flammarion S, Santos C, Guimber D, Jouannic L, Thumerelle C, Gottrand F, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):161–5.
113. Weaver LT, Laker MF, Nelson R. Intestinal permeability in the newborn. *Arch Dis Child*. 1984;59(3):236–41.
114. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S, Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy A and I. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):10–20.
115. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr*. 1990;116(6):862–7.
116. Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(12):1137–43.

117. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(4):255–61.
118. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee S-I. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(7):715–9.
119. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):587–93.
120. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):3–14.
121. Smejda K, Polanska K, Merecz-Kot D, Krol A, Hanke W, Jerzynska J, et al. Maternal Stress During Pregnancy and Allergic Diseases in Children During the First Year of Life. *Respir Care.* 2018;63(1):70–6.
122. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TAE. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):496–502.
123. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, Pierre Y St., et al. Demographic Predictors of Peanut, Tree Nut, Fish, Shellfish, and Sesame Allergy in Canada. *J Allergy.* 2012;2012:1–6.
124. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM, Dell'Orco V, Porta D, Pistelli R, et al. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology.* 1997;8(5):566–70.
125. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and

prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status.
J Allergy Clin Immunol. 2005;116(4):869–75.

126. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1172-7.



ADI SOYADI :

DOĞUM TARİHİ:

VÜCUT AĞIRLIĞI :.....kg

BOY: cm

TEL :

TC NO :

DOSYA NO :

CİNSİYET :

KIZ	ERKEK

YAŞ :

0-2 YAŞ	3-6 YAŞ	7-12 YAŞ	13-18 YAŞ

DOĞUM ŞEKLİ :

NORMAL DOĞUM	SEZERYAN

DOĞUM HAFTASI :

PRETERM	TERM

İLK SEMPTOM BAŞLAMA YAŞI :

0-6AY	6AY-2 YAŞ	3-6 YAŞ	7-12YAŞ	8-18 YAŞ

ÇOKLU BESİN ALERJİSİ :

VAR	YOK

EK GIDALARA BAŞLAMA YAŞI :

<4AY	4-6 AY	>6 AY

ANNE SÜTÜ ALMA SÜRESİ :

6 AYDAN KISA	6 AYDAN UZUN

İMMUN YETMEZLİK DURUMU :

VAR	YOK

BİLİNEREK EK HASTALIK VARLIĞI : (VAR İSE BELİRTİNİZ).....

VAR	YOK

DÜZENLİ İLAÇ KULLANIM ÖYKÜSÜ : (VAR İSE BELİRTİNİZ).....

VAR	YOK

YAŞADIĞI YER :

İL	İLÇE/KASABA	KÖY

HAMİLELİK SIRASINDA:

ANNE HAMİLELİKTE STRES ALTINDA MIYDI ?

EVET	HAYIR

ANNENİN HAMİLELİK SIRASINDA KİLO ARTIŞI NASILDI ?

NORMALDİ	HIZLI KİLO ARTIŞI OLDU	AZ KİLO ARTIŞI OLDU

ÇOCUĞUN HAMİLELİK SIRASINDA KİLO ARTIŞI NASILDI

NORMALDİ	HIZLI KİLO ARTIŞI OLDU	AZ KİLO ARTIŞI OLDU

AİLE ÖZELLİKLERİ :

ANNE YAŞI

BABA YAŞI

ANNE BABA AKRABALIK DURUMU :

AKRABALIK VAR	AKRABALIK YOK

GELİR DURUMU :

GELİRİ GİDERİNDEN FAZLA	GELİRİ GİDERİNE EŞİT	GELİRİ GİDERİNDEN AZ

ANNENİN EĞİTİM DÜZEYİ :

OKURYAZAR DEĞİL	OKURYAZAR	İLKOKUL MEZUNU	ORTAOKUL MEZUNU	LİSE MEZUNU	ÜNİVERSİTE/YÜKSEK OKUL MEZUNU

BABANIN EĞİTİM DÜZEYİ :

OKURYAZAR DEĞİL	OKURYAZAR	İLKOKUL MEZUNU	ORTAOKUL MEZUNU	LİSE MEZUNU	ÜNİVERSİTE/YÜKSEK OKUL MEZUNU

ANNENİN ÇALIŞMA DURUMU :

ÇALIŞMIYOR	ÇALIŞIYOR	EMEKLİ

BABANIN ÇALIŞMA DURUMU :

ÇALIŞMIYOR	ÇALIŞIYOR	EMEKLİ

AİLEDE ATOPI ÖYKÜSÜ :

VAR	YOK

ANNENİN GEBELİKTE SİGARA KULLANIMI :

VAR	YOK

BABANIN SİGARA KULLANIMI :

VAR	YOK

ANNENİN GEBELİKTE ALKOL KULLANIMI:

VAR	YOK

BAŞKA KARDEŞİ VAR MI

VAR	YOK

KARDEŞLERDE ATOPİ ÖYKÜSÜ

VAR	YOK

KARDEŞLERDE BESİN ALERJİSİ:

VAR	YOK

KLİNİK BULGULAR

CİLT BULGULARI:

<u>VAR</u>	<u>YOK</u>

VAR İSE İŞARETLEYİNİZ:

ÜRTİKER	EKZEMA	ATOPIK DERMATİT	ANJİOÖDEM

GİS BULGULARI :

VAR	YOK

VAR İSE İŞARETLEYİNİZ:

<u>KANLI GAİTA</u>	<u>MUKUSLU GAİTA</u>	<u>KANLI+MUKUSLU GAİTA</u>	<u>KUSMA</u>	<u>KARIN AĞRISI</u>	<u>İSHAL</u>	<u>KABIZLIK</u>	<u>KANLI KUSMA</u>

SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI :

VAR	YOK

VAR İSE İŞARETLEYİNİZ:

BURUNDA KAŞINTI	RİNİT	HIRILTI	ÖKSÜRÜK	ANAFLAKSİ

ALLERJEN SAYISI :

TEK	ÇOKLU

Besin Alerjen Duyarlılığı**Alerji testi Tarihi...../...../.....**

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

DİĞER Besin Alerjen Duyarlılıkları**Alerji testi Tarihi...../...../.....**

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

HEMOGRAM Lökosit sayısı...../mm³ Eosinofil(%)..... Nötrofil(%)..... Lenfosit(%).....**Total IgE Düzeyi:.....**



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

02.05.2019

Sayı : 70904504/ 215
Konu :

Sayın

Prof. Dr. Ayşen BİNGÖL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Besin Alerjisi Olan Çocuklarda Spesifik IgE ve Besin Epidermal Prick Test Değerlendirilmesinin Korelasyonu" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Ayşen BİNGÖL
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Besin Alerjisi Olan Çocuklarda Spesifik IgE ve Besin Epidermal Prick Test Değerlendirilmesinin Korelasyonu
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 377	Tarih: 24.04.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Doç. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof. Dr. Bilge KARSLI
Üye

Doç. Dr. Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Prof. Dr. Ayda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof. Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç. Dr. Banu NUR
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)