



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNEK SÜTÜ ALERJİSİNİN TESPİTİNDE ALERJEN
EKSTRESİNİN DEĞİŞİK SÜT ÜRÜNLERİ İLE DERİ PRİK
TESTİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

BERAT SABİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

2022 – SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNEK SÜTÜ ALERJİSİNİN TESPİTİNDE ALERJEN
EKSTRESİNİN DEĞİŞİK SÜT ÜRÜNLERİ İLE DERİ PRİK
TESTİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

BERAT SABİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. ÖNER ÖZDEMİR

2022 – SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı :
Tez Sahibi :
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/06/2019 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

02/06/2022

Berat SABİT

İmza

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce, insan hayatına dokunan, hele ki çocuklara dair umudun yanı başında duran böylesi bir mesleğe ve yaşama sahip olduğum için sevinçli ve gururluyum.

Bu günlere gelebilmem birçok kişinin bilgi, emek ve sevgi desteğiyle oldu kuşkusuz. Minnettarım.

Tezin her aşamasında yol göstericim olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR'e,

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı, Prof. Dr. İbrahim CANER, Doç. Dr. Bahri ELMAS, Doç. Dr. Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN'a, tez sürecinde yardım ve desteğini hissettiren sayın Uzm. Dr. Recep POLAT'a, ayrıca Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Elif KÖSE'ye ve Aile Hekimliği Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Abdülkadir AYDIN'a

Tecrübe ve bilgileriyle yardımlarını her zaman hissettiren uzman ağabeylerim ve ablalarım, asistanlık sürecinde omuz omuza çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline,

Beni bana daha iyi, daha güzel gösteren canım aileme ve sonsuz desteği için biricik kardeşim Beyza SABİT'e, iyi kötü her anımda yanımda olan Caner SARI'ya, sevgimin her gün daha da arttığı hayat arkadaşım Gizem'e

Sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. BERAT SABİT

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. İnek Sütü	4
2.3.1. Kazeinler (Bos d8)	5
2.3.2. β -Laktoglobulin	6
2.3.3. α -Laktalbumin	6
2.3.4. Sığır Serum Albümini	6
2.3.5. İmmünoglobulinler	7
2.4. Patofizyoloji	7
2.4.1. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi	8
2.4.2. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi	8
2.4.3. Mikst Tip İnek Sütü Protein Alerjisi	9
2.5. Klinik	9
2.5.1. IgE Aracılı Reaksiyonlar	11
2.5.1.1. Ürtiker	11
2.5.1.2. Anjiyoödem	11
2.5.1.3. Akut Kontakt Ürtiker	11
2.5.1.4. Oral Alerji Sendromu	11
2.5.1.5. Akut Gastrointestinal Alerji	11

2.5.1.6.	Anafilaksi	12
2.5.2.	Non-IgE Aracılı Reaksiyonlar	13
2.5.2.1.	Dermatitis Herpetiformis (DH)	13
2.5.2.2.	Heiner Sendromu	13
2.5.3.	Miks Tip Reaksiyonlar.....	14
2.5.3.1.	Atopik Dermatit (AD)	14
2.6.	Tanı	14
2.6.1.	Öykü.....	14
2.6.2.	Eliminasyon Diyeti	15
2.6.3.	Deri Prik Testi (DPT)	15
2.6.4.	Atopi Patch Testi (Yama testi).....	16
2.6.5.	Spesifik IgE Ölçümü.....	17
2.6.6.	Besin Provokasyonları	17
2.7.	Tedavi.....	18
2.8.	Farklı Ekstrelerin Deri Prik Testi Üzerine Etkileri	19
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1.	İstatistiksel Analiz	22
4.	BULGULAR.....	24
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	39
6.	KAYNAKLAR	46
7.	EKLER.....	55
7.1.	EK-1: Etik Kurul Kararı	55
7.2.	EK-2: Çocuk Alerji Testleri Hasta Rıza Formu	56
	ÖZGEÇMİŞ	59

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AD: Atopik dermatit

ÇKPKBP: Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu

DH: Dermatitis herpetiformis

DPT: Deri prik testi

FPIAP: Food protein induced allergic proctocolitis

FPIES: Food protein induced enterocolitis syndrome

GALT: Gut associated lymphoid tissue

GİS: Gastrointestinal sistem

GÖR: Gastroözefageal reflü

IgE: İmmünoglobulin E

İS: İnek sütü

İSA: İnek sütü alerjisi

İSPA: İnek sütü proteini alerjisi

SpIgE: Alerjen spesifik IgE

Th2: T helper-2

TLR: Toll like reseptör

UHT: Ultra high temperature

α -LA: Alfa laktalbumin

β -LG: Beta laktoglobulin

CMPA: Cow's milk protein allergy

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. Ters Besin reaksiyonları sınıflandırması (Boyce ve ark., 2010'dan kullanılmıştır).....	3
Şekil 4. 1. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede Taze Süt Faktörü Roc Analizi Grafiği .	30
Şekil 4. 2. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede Günlük Süt Faktörü Roc Analizi Grafiği	31
Şekil 4. 3. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede İnek Sütü Faktörü Roc Analizi Grafiği	31
Şekil 4. 4. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede UHT Sütü Faktörü Roc Analizi Grafiği	32
Şekil 4. 5. Spesifik IgE Kazein (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği	34
Şekil 4. 6. Spesifik IgE Beta Laktoglobulin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği	35
Şekil 4. 7. Spesifik IgE Alfa Laktalbumin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği	36
Şekil 4. 8. Spesifik IgE İnek Sütü (kesim değeri=0,35kU/L), İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği	37

TABLO LİSTESİ

Tablo 4. 1. Sosyo-demografik özellikler	24
Tablo 4. 2. Sp Ig E İnek Sütüne göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	24
Tablo 4. 2. Sp Ig E İnek Sütüne göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması (Devam)	25
Tablo 4. 3. Sp Ig E İnek Sütüne göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	25
Tablo 4. 4. Spesifik Ig E Kazein'e göre inek sütü ekstre ve diğer inek sütü türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	26
Tablo 4. 5. Sp Ig E Kazein'e göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	27
Tablo 4. 6. Sp Ig E Alfa-laktalbumin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	27
Tablo 4. 7. Sp Ig E Alfa-laktalbumin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	28
Tablo 4. 8. Sp Ig E Beta-laktoglobulin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	28
Tablo 4. 9. Sp Ig E Beta- laktoglobulin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması	29
Tablo 4. 10. Testlerdeki endurasyon eksen ortalamalarının korelasyonları	30
Tablo 4. 11. UHT süte karşı reaksiyon ile ilişkili unsurların lojistik regresyon analizi	32
Tablo 4. 12. İnek Sütü Ekstresine Karşı Reaksiyon İle İlişkili Unsurların Lojistik Regresyon Analizi	33
Tablo 4. 13. Taze süte karşı reaksiyon ile ilişkili unsurların lojistik regresyon analizi	33
Tablo 4. 14. Günlük süte karşı reaksiyon ile ilişkili unsurların lojistik regresyon analizi	34

Tablo 4. 15. Spesifik IgE Kazein (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri.....	35
Tablo 4. 16. Spesifik IgE Beta Laktoglobulin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri	36
Tablo 4. 17. Spesifik IgE Alfa Laktalbumin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri	37
Tablo 4. 18. Spesifik IgE İnek Sütü (kesim değeri=0,35kU/L), İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri	38



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Besin alerjisi, bir besin maddesinin organizmaya girişi sonrasında immün sistemin bir dizi işlemi takiben ortaya çıkan olaylar bütünüdür. Çalışmamızda hastalarda deri prik testi (DPT) sonrası karşılaşılan klinik tablo-DPT arasındaki uyumsuzlukları çözmeye ve DPT'nin düşük olan pozitif belirleyiciliğini artırmaya yönelik inek sütü proteini alerjisi düşündüğümüz hastalarda alerjen süt ekstresiyle diğer süt türlerinin (çiğ inek sütü, UHT süt ve pastörize süt) alerjiyi saptamada kullanıp kullanılamayacağını öğrenilmesi ve aralarında karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinde 01.02.2019-01.06.2019 tarihleri arasında prospektif olarak 79 hastaya yapılmıştır.

BULGULAR: Araştırmaya dâhil edilen 79 hastanın %58,2'si erkektir. Araştırmaya dâhil edilen çocukların %46,8'inde döküntü, %45,6'sında egzama tespit edilmiştir.

Çalışmamızda inek sütü ve diğer komponentlerine karşı (kazein, beta-laktoglobulin), alfa-laktalbumin dışında, spesifik Ig E pozitif olan grupta taze süte karşı ciltte reaksiyon verme oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgu klinik pratikte inek sütü alerjisi tespitinde taze süt kullanımının daha doğru sonuçlar verebileceği yönünde fikir vermektedir.

Taze sütün tanı koyma değeri için eğri altında kalan alan %93,1'dir. Kesim değeri 2,50 mm için %88,1 sensitivite (duyarlık), %90,8 spesifite (özellik) saptanmıştır.

Taze süt reaksiyon alanının 1 mm artışı alerji ihtimalini 3,36 kat artırmaktadır. Eritem olma durumu ürtiker olmasına göre 93 kat, egzama olması ise ürtikere göre 140 kat alerji riskini artırmakta olduğu saptanmıştır.

SONUÇ: Süt ürünleri ve bunların inek sütü alerjisi tanısında kullanılan deri prick test ekstreleri ile kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı literatürde sınırlıdır, bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İnek sütü protein alerjisi, DPT

ABSTRACT

Comparison of Allergen Extract with Various Milk Products Of Skin Prick Tests In Diagnosing Cow's Milk Allergy

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Food allergy is the sum of events happening as a result of a process in immune system after a nutrient enters the system. In this study, we have tried to solve the incompatibilities between skin prick test (SPT) and clinical picture encountered among patients after SPT. Thus we used various milk products (raw, UHT and pasteurized cow's milk) with milk allergen extract for patients for whom we think cow's milk protein allergy (CMPA) due to the low positive predictive value of SPT and made a comparison between them.

MATERIALS AND METHODS: This study was carried out prospectively on 79 patients in Sakarya University Medical Faculty Pediatric Immunology and Allergy Clinic between 01.02.2019 and 01.06.2019.

RESULTS: In our study, the rate of skin reaction against fresh milk was found to be statistically significantly higher in the group with specific Ig E positive against cow's milk and its other components (casein, beta-lactoglobulin), except for alpha-lactalbumin. This finding suggests that the use of fresh milk can yield more accurate results in the detection of cow's milk allergy in clinical practice.

The area under the curve for the diagnostic value of fresh milk is 93.1%. For the cutoff value of 2.50 mm, 88.1% sensitivity (sensitivity) and 90.8% specificity (specificity) were determined.

An increase of 1 mm in the fresh milk reaction area increases the probability of allergy by 3.36 times. It was determined that the presence of erythema increased the risk of allergy 93 times compared to urticaria, and the presence of eczema increased the risk of allergy 140 times compared to urticaria.

CONCLUSION: The number of studies on milk products and their utilization with skin prick test extracts used in diagnosis of cow milk allergy are limited in literature, so further research is required.

Key Words: Cow's milk protein allergy, SPT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjisi herhangi bir besin maddesinin organizmaya girişi sonrasında immün sistemin bir dizi işlemi takiben ortaya çıkan olaylar bütünüdür (Sampson, 1999). Besin maddelerine karşı oluşan alerjilerin prevalansı global olarak çoğalmakta olup önemli sağlık problemleri listesine girmiştir (Boyce ve ark., 2010).

Süt çocukları için başta karbonhidrat, protein ve yağ olmak üzere vitaminler ve mineral maddeler ile zengin bir bileşime sahip olan bir besindir. Kişilerin dengeli ve yeterli beslenmesini sağlar (Ergin ve Küçükçetin, 2018). Ancak çocukluk çağında en sık karşılaştığımız besin alerjileri inek sütü ve yumurta alerjileridir (Zeyrek ve ark., 2014). İnek sütü protein alerjisi (İSPA), inek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalar sonucu oluşan reaksiyonlara denir (Koca ve Akçam, 2015).

İnek sütünde insanlarda antikor yapımına neden olabilecek en az 20 protein bileşeni bulunur (Koca ve Akçam, 2015). Kazein; α 1, α 2, β , ve κ kazein proteinlerinden oluşmuştur. Whey proteini ise β -laktoglobulin(β -LG), α -laktalbumin(α -LA), sığır serum albumini ve küçük miktarlarda çeşitli proteinler (esteraz, lipaz, transferin laktoferin) içerir. Çocukta genellikle birden fazla proteine karşı duyarlılık gelişir; en sık alerjiye yol ačanlar kazein, β -laktoglobulin, α -laktalbumin kısımlarıdır (Fiocchi ve ark., 2010). Anne sütünde β -laktoglobulin bulunmamaktadır (Koca ve Akçam, 2015).

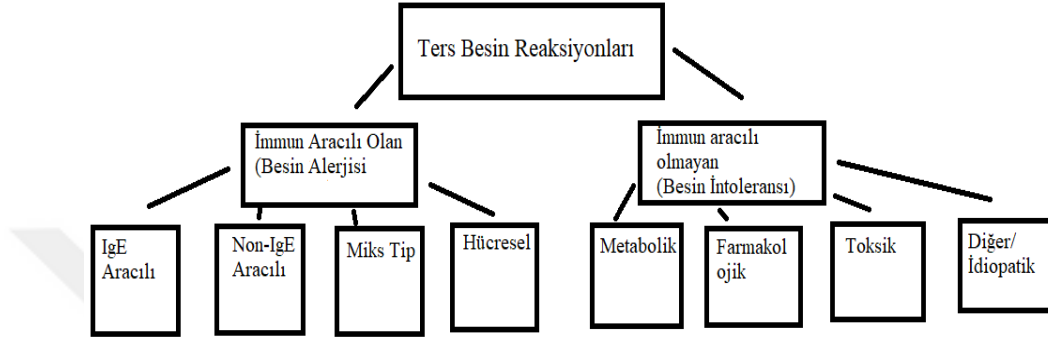
İnek sütü alerjisinde tanı öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. İnek sütü alerjisi immün mekanizması olarak immünoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan ve karma tip şeklinde 3'e ayrılmaktadır (Özçeker ve Tamay, 2015). Besin alerjisinde altın standart olarak çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu (ÇKPKBP) olarak belirtilmesine rağmen, deri prik testi (DPT) besin duyarlılığını teşhis etmekte sık kullandığımız testlerdendir. Yapılan çalışmalara göre son zamanlarda bulduğumuz kanıtlar, spesifik IgE ölçümlerinin, ÇKPKBP testlerinin sonucunu önceden bildirebileceğini ve bütün oral besin sorgulama testlerinin yarısına yakınının yerine kullanılabileceğini göstermektedir. Spesifik IgE ölçümü ile birlikte kapsamlı bir öykü alındığında, provokasyon testlerine daha az ihtiyacımız olacaktır (Bock ve ark., 1988).

Deri prik testi (DPT), anafilaksi riskinin düşük olduğu, hızlı, basit ve IgE aracılı besin alerjisi tanısında yaygın kullanılan bir testtir (Ozdemir, 2021). Yapılan çalışmalarda pek çok alerjen için standardize edilmiş ticari ekstre bulunmaktadır. Ancak bazı hastaların ticari preparatlarla yapılan deri testlerinde duyarlılık görülmezken, aynı besinlerin çiğ veya diğ er formlarıyla (ultra yüksek ısı, pastörize) reaksiyon geliştiğı görülmüş tür (Rosen ve ark., 1994).

Bu çalışmada sıklıkla hastalarda DPT yaptıktan sonra karşılaşılan klinik tablo-DPT arasındaki uyumsuzlukları çözmeye ve DPT'nin düşük olan pozitif belirleyici özelliğini artırmaya yönelik alerjen süt ekstresiyle beraber diğ er süt türlerini (UHT süt, çiğ inek sütü ve pastörize süt) alerjiyi saptamada kullanarak aralarında karşılaştırma yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Bir besinin vücuda alınmasından sonra besine karşı gelişen anormal yanıtı ters besin reaksiyonu denir (Boyce ve ark., 2010). Reaksiyonlar fizyolojik durumlar üzerinden oluşuyorsa ‘besin intoleransı’, immünolojik durumların neden olduğu durumlar oluyor ise ‘besin alerjisi’ olarak isimlendirilir (Koca ve Akçam, 2015).



Şekil 2. 1. Ters Besin reaksiyonları sınıflandırması (Boyce ve ark., 2010’dan kullanılmıştır).

Besin alerjileri gelişmiş ülkelerde büyük bir sorundur. Sıklığı artmaktadır. Genetik yükün etkili olduğu düşünülmektedir. Fakat tek başına bunun savunulmasının mümkün olmadığı, çevresel faktörlerin, tüketilen besinlerin ve erken çocukluk döneminde geçirilmiş olan enfeksiyonların bile bu sıklığın artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Liu, 2010).

2.1. Tarihçe

Ters besin reaksiyonları Hipokrat tarafından ilk olarak 2000 yıl önce saptanmıştır. Bu reaksiyonlar inek sütü alerjisi ile ilgilidir. Ancak 1921 yılında Prausnitz ve Kustner bu durumun patofizyolojisini bulmuşlardır. Alerjiye sahip olan Kustner kendi serumunu başka alerjisi olan kişinin derisine enjekte edip aynı reaksiyonları gördüğünde insan serumunda alerjiye sahip bir madde olduğunu keşfetmiştir. Ig E ilk kez 1967’de saptanmıştır (Bergmann ve Ring, 2014). Oscar Menderson Schloss deri testleri ile besin alerjisi tanısı koyan ilk doktordur (Wüthrich, 2014).

2.2. Epidemiyoloji

Besin alerjisinin görülme sıklığı yaş, genetik ve çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi pekçok nedenden etkilenmektedir (Sicherer ve Sampson, 2010). Ayrıca besin alerjisi prevalans çalışmalarının doktor tanısı ve provokasyon testleri ile doğrulama gerektirdiği için zor çalışmalardır. Bu nedenle çalışmalarda elde edilen verilerin çoğunluğu hastaların öyküsüne ve laboratuvar testlerine dayandığı için saptanan prevalans değerleri net değildir (Longo, 2013). İnfant döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler inek sütü ve yumurta akıdır. (Sicherer ve Sampson, 2010). Dünyada yapılan çalışmalarda özellikle inek sütü alerjisi %2 ile %4 arasında saptanmıştır (Rona ve ark., 2007; Matricardi ve ark., 2008; Host ve ark., 2002; Hahn ve Bacharier, 2005). Türkiye’de yapılan çalışmalarda inek sütü alerjisi %0,16 ile %5,7 arasında saptayan çalışmalar bulunmaktadır (Kucukosmanoglu ve ark., 2008; Orhan ve ark., 2009; Zeyrek ve ark., 2014). Bu çalışmaların farklı sıklık vermesi inek sütü alerjisinin multifaktöryel bir kliniği olduğunu kanıtlar.

2.3. İnek Sütü

Çocuklarda en sık saptanan besinlerden alerjen olanlar inek sütü ve yumurtadır (4). İnek sütünde olan proteinlere organizmanın immün sisteminin verdiği tepkiye inek sütü protein alerjisi (İSPA) denir (Koca ve Akçam, 2015).

İnek sütünde 25’ den fazla protein bulunmakta fakat bunların sadece bir kısmı alerjen olarak bilinmektedir. (Hochwallner ve ark., 2014). Kazein ve serumda bulunan proteinler en önemlileri olarak bilinir. α S1, α S2, β ve κ -kazein olmak üzere kazeinin 4 farklı fraksiyonu vardır. %75’ ini alfa S1 ve beta kazein olarak büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. β -Laktoglobulin (β -LG), α -laktalbumin (α -LA), sığır serum albümini ve immünoglobülinlerden serum proteinlerinin bazılarıdır. İnsan sütünde β -LG olmaması nedeniyle en çok alerjeniteden sorumlu olarak tutulmuştur. Hatta çoğu süt alerjisi β -LG ile ilişkilidir (Fiocchi ve ark., 2010). İnek sütü alerjen proteinlerinin adları aşağıda gösterilmiştir (Hochwallner ve ark., 2014).

Tablo 2. 1. İnek sütü alerjenleri (Hochwallner ve ark.2014'den kullanılmıştır)

Protein	Alerjen adı
Kazeinler	Bos d8
α 1-kazein	Bos d9
α 2-kazein	Bos d10
β -kazein	Bos d11
k-kazein	Bos d12
α -laktalbumin	Bos d4
β -Laktoglobulin	Bos d5
Serum albümin	Bos d6
İmmunglobulin	Bos d7

Kazeinler immün sisteme Peyer plakları vasıtasıyla sunulur. Whey (serum) proteinlerinin çözünürlüğü yüksektir. Bu sebepten intestinal epiteli hızlı geçer. Bu nedenle kazeinlerin IgE dahil antikor yanıtını daha fazla arttırır (Bellioni-Businco ve ark., 1999).

2.3.1. Kazeinler (Bos d8)

Kazeinler, memeden sentezlenen süt içerisindeki proteindir. Sütteki proteinin %80'i kazeinlerden oluşmaktadır (Hochwallner ve ark., 2014).

Kazeinin görevi kalsiyum fosfat transportunu yapmaktır. Kazeinler toplu olarak Bos d8 olarak isimlendirilir. 4 farklı proteinden oluşmaktadır. Alfa-s1, alfa-s2, beta ve kapa kazeinler olmak üzere 4 tanedir. Gamma kazein inek sütü içinde çok eser saptanmaktadır. Onun da sebebi beta kazein yıkımıdır. Hastalar çoğunlukla alfa (%100) ve kapa kazeine (%91,7) duyarlıdır (Fiocchi ve ark., 2010; Restani ve ark., 1995).

Sütte miseller yapı denilen komplekslerin birleşmesiyle kazeinler oluşmaktadır. Bu miseller yapının yüzey kısmında kappa kazein, iç yapısında ise alfa ve beta kazein saptamak mümkündür (Hochwallner ve ark., 2014). Kazein yapıdaki proteinlerin ısıya

karşı dirençli olduğu ancak sindirim enzimlerine ve pH değişimine karşı aynı direncin olmadığı bilinmektedir (26).

2.3.2. β -Laktoglobulin

İnek sütünün serumunda bulunan proteinlerin yaklaşık %50'sini oluşturduğu bilinmektedir. β -Laktoglobulin insan sütünde bulunmamaktadır. Bu yüzden alerjiden sorumlu tutulmaktadır (Dissanayake ve Vasiljevic, 2009). β -LG esansiyel aminoasitler bakımından zengin bir proteindir. Ancak mide sindirimine dirençli olduğu bilinmektedir. Midede yeterince sindirilemeyen β -LG barsak mukozasına gelip alerjik etki yaratabilir. Bu nedenle de yeterince esansiyel amino asitlerden yararlanamama durumu ortaya çıkabilmektedir (Pescuma ve ark., 2009). Görev olarak pasif bağışıklığın aktarılmasında, meme bezinde fosfor metabolizması üzerine etkisi vardır. Kas gelişiminde ve barsak lipid emilimini düşürmekte önemli rol oynamaktadır (Akgül ve Karaman, 2017).

2.3.3. α -Laktalbumin

İnek sütünde bulunan serum proteinlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. β -LG'ye göre sıcak ortamda stabilitesi fazladır. Bunun nedeni 4 adet disülfid köprüsünün olmasıdır. Kalsiyum bağlayıcı proteindir (Wal, 1998). Alfa laktalbumin üretim yeri süt bezleridir. Bütün sütlerde olduğu literatürde bulunmaktadır (Fiocchi ve ark., 2010). Kronik stres hastalıklarında, kemik gelişiminde ve antikarsinojenik etkisi ile özellikle kolon kanserinde kullanıldığı literatürde bildirilmiştir (Akgül ve Karaman, 2017). Anne sütündeki α -LA'nın inek sütündekiyle büyük oranda benzer amino asitlere sahip olduğu ancak kimyasal yapıdaki benzerliğin az olduğu saptanmıştır (Wal, 1998). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde α -LA'nın alerjik yapısı hala anlaşılamamıştır (Adams ve ark., 1991).

2.3.4. Sığır Serum Albümini

Yapısında 17 adet disülfid bağı vardır. Bu bağlar protein bölgesinin çekirdeğinde bulunmakta ve ulaşılması zordur. Bu yüzden denatüre olsa bile yapısını koruyabilir (Restnani ve ark., 2004). İnek sütü alerjisinde minör etkenlerden biri iken sığır eti alerjisinde majör faktörlerdendir (Baretta ve ark., 2001).

2.3.5. İmmünoglobulinler

Tüm süt proteinlerinin %1'ini oluşturmaktadır. Süt serumundaki proteinlerin ise %6'sını oluşturduğu bilinmektedir (Knight ve Becker, 1987). İnek sütü serumundaki immünoglobulinlerin alerjik etki yapma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. IgE'nin IgG'ye bağlanması bu reaksiyonların olduğunu düşündürmektedir (Natale ve ark., 2004).

2.4. Patofizyoloji

Gastrointestinal sisteme (GİS) alınan besinler organizma için kullanılabilir ve enerji verebilir bir hale çevrilir. Organizmaya giren proteinlerin zararlı mı zararsız mı olduğunun saptanması gerekmektedir. Saptandıktan sonra zararlı proteinlerin vücuda alınmaması için yapılan immün ve non-immün mekanizmalarla mukozal bariyer oluşturulur. Bu sayede zararlı proteinin organizmaya alınmaması için çalışılır (Fiocchi ve ark., 2010). GİS içindeki non-immün engellerin bazıları gastrik asit ve proteolitik enzimler, epitel dokusu, peristaltizm, katelisin ve defensin gibi antimikrobiyal peptidler, mukus yapımı ve mukus sekresyonudur (Sampson and Burks, 2009).

Mukozal immün sistem organizmaya girecek olan proteinlere, bakterilere tolerans geliştirir. Bunun yanında patojenlere de cevap oluşturmalıdır. Bunu GALT (Gut Associated Imfoid Tissue) yapmaktadır (Van Wijk F ve Knippels, 2007). Literatürdeki mevcut çalışmalarda barsak mukozasını geçen büyük proteinlerin atopi sebebi olduğu saptanmıştır (Majamaa ve Isolauri, 1996). Doğal immün sistem besin proteinlerine karşı sonradan gelişen (adaptif) immün cevabı kontrol edebilmektedir. Bu işlemde toll like reseptörler (TLR) ve dentritik hücreler oynarlar (Shah ve Walker, 2002).

Oral tolerans, vücuda daha önce oral yoldan alınmış antijenlere karşı immün yanıt oluşturulmamasıdır. Aynı zamanda önceden organizmaya giren antijenlerin lenfoid dokular aracılığıyla işlenip organizma için tolere edilebilir hale gelmesinin sağlanmasıdır (Shah ve Walker, 2002). Oral tolerans gelişmesiyle ilgili fizyolojik mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Bu süreçte barsak epitel hücrelerinin, dentritik hücrelerin ve T hücrelerin tolerans oluşumuyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Vickery ve ark., 2011). Besin mukoza teması sonrasında direkt olarak mukozal T ve B hücreleriyle iletişime geçer. Antijen sunan hücrelerin MHC sınıf 1 ve 2'lerini tanıyan T hücre reseptörleri yardımıyla T hücrelerinin besin antijenini tanır. Böylece

lenfatik sisteme karışan antijenler eğer ki oral tolerans gelişmeyen bir organizma da ise klinik semptom oluşturmaktadır. İSPA'nın da gelişmesine sebep bu şekilde olmaktadır (Sabra ve ark., 2003). Kişinin oral tolerans geliştirmesi; genetiğine, yaşına, antijenin yapısına ve antijene maruz kalma süresi ile ilişkilidir (Fiocchi ve ark, 2011).

Besin alerjileri IgE aracılı olanlar, IgE aracılı olmayanlar veya mikst tip (IgE ve non-IgE) reaksiyonlar şeklinde sınıflandırılır (Ho ve ark., 2012).

2.4.1. IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisi

IgE nedeniyle olan İSPA çabuk gelişen tip olarak bilinmektedir. Genelde 2 saat içinde reaksiyon ortaya çıkar. Öncelikle oral tolerans oluşmaktadır. Oral tolerans geliştikten sonra organizma inek sütündeki proteinlerine karşı IgE antikorunu üretmeye başlar. Antikorlar; mast hücrelerindeki FcεRI reseptörlerine tutunur. Böylece inek sütü proteinlerine karşı spesifik olaylar oluşmaya başlar. Alerjenler IgE antikoruna tekrar tekrar bağlanarak mediyatör salınımlarını artırır. Böylece klinik bulgular ortaya çıkar. Klinik bulgular çok çeşitli dokuları etkilemektedir (Sicherer ve Sampson, 2010).

Vücuda giren antijenler T Helper-2 (Th2) hücrelerine sunulmaktadır. Böylece Th2 ile alerjik duyarlılık ya da tolerans gelişebilmektedir (Brandtzaeg, 2010). Antijen sunan hücreler antijenleri CD4+ T hücrelerine sunarlar. Bu hücrelerde IL-4 ve IL-13 etkisiyle TH2 lenfositlere dönüşür. Bu etkiler ile B hücrelerle IgE üretilir. IgE ile mast hücrelerinden histamin salınır. Tip 1 hipersensivite reaksiyonu gelişir (Mansueto ve ark., 2006). Böylece duyarlanma fazı oluşur (Untersmayr ve Jensen-Jarolim, 2006).

Erken dönemde bazofil ve mast hücrelerinin salgıladığı maddeler ile çeşitli dokularda reaksiyon gelişmektedir. Geç dönemde ise dokulara TH2 infiltre olmaktadır (Acar Tek, 2016; Heine, 2004). Kronik dönemde ise tekrarlayan geç dönem reaksiyonları etkindir. Bu dönemde vasküler geçirgenlik fazlaşır. Duysal uyarılma ve gastrointestinal sistemin düzgün çalışmaması ile oluşmaktadır (Acar Tek, 2016).

2.4.2. IgE Aracılı Olmayan İnek Sütü Alerjisi

İmmünolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. TH1 aracılı reaksiyonlar, immün komplekslerin birikmesi gibi mekanizmaların düz kaslarda ve intestinal motilitede bozulmaya yol açarak oluştuğu düşünülmektedir. İnek sütü proteinleri mast

hücrelerinin mediyatörlerinin salgılanmasını arttırarak hücresele geçişi arttırmaktadır. Bu mekanizmalar ile inek sütü alerjisi ortaya çıkmaktadır (Husby, 2008).

2.4.3. Mikst Tip İnek Sütü Protein Alerjisi

Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hem IgE aracılı hem de hücresele mekanizma aracılı oluşur. Semptomlar sütü alımının ardından bir saat sonra da günler sonra da ortaya çıkabilir (Özçeker ve Tamay, 2015).

2.5. Klinik

İnek sütü protein alerjisi semptomları oluştuğu mekanizmaya göre farklılık göstermektedir. Hastaların kliniği saniyeler ya da günler içinde ortaya çıkabilir (Brill, 2008). İSPA izole olarak tek sistemi tutmaz. Klinikte deri bulguları %50-60, gastrointestinal bulgular %50-60 ve solunum sistemi bulguları %20-30 oranında saptanmaktadır (Koca ve Akam, 2015).

Tablo 2. 2. IgE türüne göre klinik durumlar (Brill, 2008’den kullanılmıştır.)

IgE aracılı	Solunum Sistemi	Rinokonjonktivit
		Akut bronkospazm
		Larengeal ödem
		Otitis media
	Cilt	Ürtiker
		Anjioödem
		Akut kontakt ürtiker
	GİS	Oral alerji sendromu
		Akut gastrointestinal alerji (bulantı, kusma, karın ağrısı)
	Sistemik	Anafilaksi
IgE aracılı olmayan besin alerjisi	GİS	Kusma, regurjitasyon
		Kronik diyare
		Besin protein ilişkili enteropati
		Kolik, kabızlık
		FPIES
		FPIAP
	Cilt	Kontakt dermatit
		Dermatitis herpetiformis
	Solunum Sistemi	Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)
	Cilt	Atopik dermatit
Mikst tip	GİS	Gastroözefageal reflü (GÖR)
		Disfaji - karın ağrısı
		Beslenme reddi
		Kronik diyare,
		Protein kaybettiren enteropati
		Eozinofilik kolit
		Eozinofilik gastroenterit
		Eozinofilik özefajit

FPIAP: Food protein induced allergic proctocolitis, FPIES: Food protein induced enterocolitis syndrome

2.5.1. IgE Aracılı Reaksiyonlar

2.5.1.1.Ürtiker

Ürtiker çok yaygın bir hastalıktır. Vücutta çok farklı yerlerde, farklı şekil ve büyüklükte kırmızı-pembe renkte, batma, yanma ve kaşıntılarla ilerleyen bir klinik tanıdır. Lezyonlar papül veya maküler-eritem şeklinde olabilir, generalize veya lokalize dağılım gösterebilirler (Harmaneri, 2009).

2.5.1.2. Anjiyoödem

Ürtiker olmasına neden olan patofizyolojinin daha derin dokular olan derin dermis, subkutis veya mukozada olmasıdır. Derin dermis ve subkutiste az miktarda mast hücresi ve serbest sinir hücresi bulunmaktadır. Bu sebeple anjiyoödemde kaşıntı nadir görülür. Anjiyoödem semptomları daha çok yanma hissidir (Harmaneri, 2009).

2.5.1.3. Akut Kontakt Ürtiker

Herhangi bir madde, yüzey veya herhangi bir şeye dokunan deri veya mukoza kısımlarında olan ürtiker kabarıklıklarının oluşması olarak tanımlanmaktadır. Non-immünolojik ve immünolojik alerjik kontakt ürtiker olarak 2'ye ayrılır. Ancak bu ikiye ayrılanlar dışında tam olarak mekanizması bilinmeyen ayrı bir tipi de mevcuttur (Aalto-Korte, 2017).

2.5.1.4. Oral Alerji Sendromu

Orofarengeal mukozanın alerjik kontakt ürtikeri şeklinde bilinmektedir. Besinin ağıza girmesinden itibaren oral mukozada bulunan dudaklar, damak, dil ve posterior orofarenkste kaşıntı, yanma, karıncalanma hissi ve ödem olarak kendini gösterir. Semptomlar çoğunlukla az hissedilir ve ağız bölgesinde sınırlıdır. Ancak az görülse de hırıltılı solunum ve GİS yan etkisi görülebilmektedir (Price ve ark, 2015).

2.5.1.5. Akut Gastrointestinal Alerji

Gastrointestinal anafilaksi bulantı, abdominal ağrı, kramp, kusma, diyare gibi semptomlardan oluşmaktadır. Genellikle diğer sistemlere ait IgE aracılı semptomlarla birlikte (Mansoor ve Sharma, 2011).

2.5.1.6. Anafilaksi

Akut başlangıçlı, yaşamı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tüm tıbbi acil durumlarda olduğu gibi tanı ve tedavide aceleci olunmalıdır. En sık tetikleyen gıdaların başında inek sütü gelmektedir. %80-90 oranında; deri, subkutanöz doku ve mukoza tutulumu ile ilişkilidir. Deri tutulumu olmadan gelişen anafilakside tanı koymak zorlaşır. %70 oranında solunum sistemi ile ilişkili semptomlar görülür. Çocuklarda daha sık orandadır (Kalkan, 2020).

Tablo 2. 3. Anafilaksi Tanı Kriterleri (Ofly, 2015’den kullanılmıştır).

1	Deri, müköz membranlar veya her ikisinin tutulduğu (Örn; generalize döküntü, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudaklar-dil-uvula) ani başlayan hastalık (dakikalar-saatler) ve yandakilerden en az biri	a)Solunum sistemi tutulumu (örn; Dispne, wheezing, bronkospazm, stridor, PEF’te azalma, hipoksemi)
		b)Kan basıncında düşme veya uç organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar (örn; hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
2	Bilinen veya çok yüksek olası alerjenle temas sonrası, cilt tutulumu olmaksızın bile, dakikalar veya saatler içinde gelişen, ani başlangıçlı	c)Şiddetli gastrointestinal semptomlar (örn; kramp şeklinde karın ağrısı, tekrarlayan kusma), özellikle gıda dışı alerjenlere maruz kaldıktan sonra
		a)Hipotansiyon (hastanın bazal sistolik kan basıncının %30’dan fazla düşmesi veya 10 yaşından büyüklerde <90mmHg, 10 yaşından küçüklerde ise (70mmHg+[2xyaş])’tan düşük olması)
		b)Bronkospazm (yutma olmaksızın yaygın solunumsal alerjenler veya alerjen gıdalar tarafından tetiklenen alt solunum yolu semptomları)
		c)Larengeal tutulum (stridor, ses değişikliği, ağrılı yutma)

Anafilaksinin tanı ve tedavisi acil yapılmalıdır. Bu sebeple anafilaktik özellik gösteren çocukların ebeveynlerine aşağıdaki durumların bilgisi verilmelidir (Sapan ve ark., 2013).

- Alerjiden mümkün olduğunca uzak durma
- Anafilaksinin ortaya çıkan ilk bulgularını bilme
- Anafilaksi durumunda ne yapması gerektiğinin anlatılması
- Kas içi adrenalinin yapılmasının sağlanması
- Anafilaktik besin ya da maddenin üzerinde yazılı bir şekilde gösterilmesi
- Adrenalin otoenjektör reçetesi yazılması ve kullanımı için eğitim verilmesi.
- Hastanın hastaneden eve gönderilmesinden sonra da takip ve tedavinin çocuk alerji uzmanı tarafından dikkatle devam ettirilmesi.

2.5.2. Non-IgE Aracılı Reaksiyonlar

2.5.2.1. Dermatitis Herpetiformis (DH)

Dermatitis Herpetiformis sıklıkla saçlı deri, dirsek, diz, sırt ve gluteal bölgelerin ekstansör yüzlerini tutan, şiddetli kaşıntı ile seyreden kronik, otoimmün, büllöz bir hastalıktır. Glutene maruziyet sonrası ortaya çıkan gastrointestinal mukozadaki kronik inflamasyonun IgA tipinde otoantikor üretimine neden olması ve bu otoantikorların da deride lokal immün yanıtı neden olması ile deri lezyonlarını başlatması en çok kabul gören mekanizmadır (Küçüköğlu, 2013).

2.5.2.2. Heiner Sendromu

Özellikle İSPA olan infantlarda tekrarlayan pnömoni atakları, hemosideroz kronik öksürük, takipne, hışıltı ve demir eksikliği anemisi bulgularıyla seyreden bir hastalıktır. Akciğer alveollerinde hemosiderin toplanması olur. Nadir olarak görülür (Sampson, 2003).

2.5.3. Miks Tip Reaksiyonlar

2.5.3.1. Atopik Dermatit (AD)

Atopik dermatit (AD), çoğunlukla erken dönemde başlayan, organizmanın genetiğinin etkisinin olduğu ve dışarıdan alınan alerjen maddeler ile başlayabilen, tekrarlayan, kronik bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde multifaktöryel birliktelik bulunmaktadır. Bunların genetik faktörler, çevre faktörleri ve enfeksiyonların olduğu düşünülmektedir (Leung, 1999).

Bebeklik dönemindeki atopik dermatitte klinik olarak en sık tutulan bölge yüzdür. Burun ve ağız çevresinde görülmez. Yanaklar ve alında görülebilmektedir. Bunun yanında saçlı deri ve boyunda da görülebilir (Yıldırım ve Özcanlı, 2004).

2.6. Tanı

Her hastalıkta olduğu gibi iyi bir anamnez ve fizik muayene tanıyı koydurmaya yeterlidir. Ancak laboratuvar testleri tanı konulmasında yardımcıdır. Çoğu vakada laboratuvar ve deri testleriyle tanı konulur. Çok nadiren biyopsi yapmak gerekebilir. İSPA'da herhangi bir şekilde hatalı tanı koymak malnütrisyon sebebi olabileceğinden tanıyı doğru koymamız gerekmektedir. Bunun için süt alımı sonrası klinik oluşması, süt alımının kesilmesi sonrasında semptomların gerilemesi, deri prik testinin 3mm'den büyük olması ve IgE ölçümünün 0.35 k/UL'den büyük olup provokasyon testine cevap vermesiyle tanı konmaktadır (Sampson, 2003).

2.6.1. Öykü

İSPA'da tanı koyarken en önemli basamak detaylı ve iyi alınmış anamnezdır. Anamnez iyi alınıp ayrıntılı bir şekilde öz geçmişi ve aile hikayesi sorgulanmalıdır. Sonrasında fizik muayene ile desteklenmelidir (Koca ve Akçam, 2015).

Öykü alırken en çok dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıdadır (Bahna, 2003):

- Hastalığın ne zaman başladığı
- Hangi semptomların olduğu, bu semptomların detaylı özellikleri, ne kadar zamanda ortaya çıktıkları ve semptom oluşturabilmesi için alınan süt miktarı,

- Süt çeşitleri ve nasıl hazırlandığı,
- Son olarak ne zaman ortaya semptom çıktığı,
- Ne sıklıkla tekrar ettiği
- Dış ortamın ne kadar semptomları etkilediği
- Çocuğun büyüme eğrisinin etkilenip etkilenmediği
- Çocuğun önceden nasıl beslendiği anamnezde büyük önem taşımaktadır.
- İnek sütü protein alerjisinde'da tanı koyarken en temel yöntem olarak değerlendirilen ve tanı koymamızı sağlayan yöntem eliminasyon, provokasyon ve tekrar eliminasyon diyetidir (Koca ve Akçam, 2015).

2.6.2. Eliminasyon Diyeti

Eliminasyon diyetleri tanıyı koydurmada önemli bir noktadadır. Eliminasyon diyetlerinde inek sütünün diyetten çıkarılması gerekmektedir. Çıkarıldıktan sonra gelişme olup olmamasına bakılır. Ancak gelişme olabilmesi için hastaya gerekli süre verilmelidir. Kısa etkilerinin yanında uzun etkilerinin de kaybolması gerekmektedir. Örnek verecek olursak anjioödem, kusma, egzama yaklaşık 2 saat içerisinde normale dönerken kronik ishal, rektal kanama gibi etkileri 2 haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu yüzden yeterince süre verilmelidir (Koca ve Akçam, 2015). Anne bebeğini emziriyorsa annenin süt ürünlerini kısıtlamaya gitmesi gerekmektedir. Anneye bu konuda eğitim verilmelidir. Eğer ki bebeğin ciddi yakınmaları mevcut ise bir süre süt verme kesilmeli, anne tam olarak inek sütü diyetini uygulayınca kadar mama ile devam edilmelidir (Kneepkens ve Meijer, 2009).

2.6.3. Deri Prik Testi (DPT)

IgE- aracılı besin alerjilerinde deri prik testleri besine karşı duyarlılığı taramak için sıklıkla başvuru alan güvenli, kolay ve hızlı testlerdir (Boyce ve ark., 2010). Testler çoğunlukla ön kol iç yüze yapılır. Burada lanset 45-60 derece açıyla deriye temas eder. Bu işlem yapılırken epidermisi kanatmamaya özen gösterilmelidir. Deri prik testi uygulanırken belirli oranlarda gliserinli besin ekstraktları ve kontrol grup olarak serum fizyolojik kullanılır. Deri prik testi yaparken epidermis lanset yardımıyla delinir. Bu

hazır ekstreler buraya damlatılır. Yaklaşık 15-20 dakika bekletilir. Bu testlerin basit tanı koydurucu testlerdir. Deri testlerinde kullanılan ekstreler tam olarak standartize edilememiştir. Standartizasyonu sağlayamadıklarından dolayı aynı firmanın farklı şişelerinde ve farklı firmaların ekstreleri karşılaştırıldığında sonuçlar çok farklı çıkabilmektedir. Deri prik testinde endurasyon arttıkça duyarlılık artmakta buna karşın özgünlük azalmaktadır (Sampson, 1999; Sampson, 2003; Sampson, 2004; Sicherer, 2003).

Deri prik testlerinde saptanan pozitif hastaların %50'sinde besin alerjisi saptanmakta, ancak negatif sonuç veren DPT'de %95 oranında hastalık yok olduğunu söylemektedir. Deri prik testi ekstrelerinin uygunluğu iyi olan ekstrelerle yapılan testlerde DPT tanı koydurucudur. Ancak tek başına DPT'nin yeterli olduğu söylenemez. DPT'yi anamnez ve fizik muayene desteklemelidir (Sampson, 2003; Sampson, 2004).

DPT yapılırken özellikle meyve ve sebzelerde ekstrelelere bağlı sonuçlar negatif çıkabilmektedir. Bu sebeple prick to prick testi yapılabilir. Alerjisi olduğu düşünülen meyve veya sebzelere öncelikle lanset batırılıp antijen alınmaya çalışılır. Sonrasında bu lanset test yapılacak olan çocuğa batırılıp alerjenle karşılaşması sağlanabilir (Sampson, 2003; Bock, 2020).

Deri prik testi uygulanırken kesilecek olan ilaçlar klorfeniramin, difenhidramin, setirizin, loratidin, klemastin, ketotifen, h2 antihistaminikler, 10 günden fazla süren sistemik steroid kesilmesi gerekmektedir. Montelukast, inhaler ve nazal steroid'in kesilmesine gerek bulunmamaktadır (Demoly ve Pipet, 2009).

2.6.4. Atopi Patch Testi (Yama testi)

Bu testte irritasyon yaratmayacak kadar olan maddenin vücuda özellikle sırt bölgesine yama şeklinde konulup tip 4 hipersensitivite reaksiyonu oluşturması beklenmektedir. Testler yaklaşık vücutta 48 saat bırakılır. Bu 48 saatin sonunda ve 72. saatte okuma yapılır. Bazen 96. saatte de okuma yapılabilir. Bu testteki alerjen vücutla 48 boyunca temas etmelidir (Bernstein ve ark., 2008).

2.6.5. Spesifik IgE Ölçümü

Spesifik IgE ölçümü deri testlerinin yapılamadığı, yapılsa da sonuçları yalancı negatif vereceği hastalarda yapılır. IgE ölçümü yüksek oranda duyarlanmanın olup olmadığına bakılır. Klinik pratikte 0,35 kUA/l değerinin üstü pozitif olarak kabul edilir. Daha öncesinde karşılaşma sonucu anafilaksi öyküsü, hastanın diğer testlere uyumsuzluğu, antihistaminik kullanımı gibi nedenlerle yapılmaktadır (Kocabaş, 2017).

Literatürde yapılan bir çalışmada çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBPT) ihtiyacını azaltmak amacıyla spesifik IgE düzeyi ve DPT arasındaki ilişki araştırılmış ve bazı eşik değerler belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre 2 yaşından küçük çocuklarda 5 kU/L ve 2 yaşından büyük çocuklarda 15 kU/L üzerindeki süt spesifik IgE değerlerinde inek sütü alımı sonrası reaksiyon gelişme riski %95 olarak saptanmıştır (du Toit ve ark., 2010). Kliniği olan ancak hem deri testleri hem de IgE negatif olan çocuklarda besin testlerinin yapılması gerekmektedir (Rozenfeld ve ark., 2002).

2.6.6. Besin Provokasyonları

Besin provokasyon testlerinde alerjen düşük miktarlardan başlanarak artan dozlarda çocuğa verilmektedir. Uygun zaman aralıkları bırakılarak verilmektedir. Ani oluşabilecek reaksiyonlar için mutlaka alerji uzmanının gözetiminde ve anafilaksi için önlemler alındığında yapılmalıdır. Test esnasında kişilerin enfektif bir hastalığı olmamalı ilaç kullanımı olmamalıdır (Nowak-Węgrzyn ve ark., 2009).

Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu yöntemi inek sütü alerjisinde altın standarttır. Besin yükleme testi için endikasyonlar ise akut reaksiyon sonrasında İSA tanısında, toleransın belirlenmesi ve klinik takibinde, tanıda olan şüphenin güçlendirilmesi nedeniyle, çapraz reaksiyonlar için ve pişirilmiş besin toleranslarını araştırmak nedeniyle yapılır (Bindslev-Jensen ve ark., 2004).

Besin provokasyonları 3 yöntemle yapılmaktadır. Çift kör, tek kör ve açık provokasyondur. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu besin alerjilerinde altın standarttır (Bindslev-Jensen ve ark., 2004).

- Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu yönteminde hem hasta hem hekim verilen içeriği bilmemekte, verilecek olan plasebo ve alerjen 3. bir kişi tarafından hazırlanmaktadır.
- Tek kör provokasyonda ise hasta ne içtiğini bilmez, hekim bilir.
- Açık provokasyonda ise hem hekim hem de hasta tüm içeriği bilmektedir.

2.7. Tedavi

İnek sütü alerjisinde tedavinin yapıtaşları öncelikle doğru tanı koymaktan geçmektedir. Tanının doğruluğundan sonra erken tip ve geç tip reaksiyonların tedavileri amacıyla ilerlemek gerekmektedir. Bu tedaviye ek olarak eliminasyon diyeti uygulanmalıdır. Özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda mama kullanımı, destekleyici tedavi ve çocuğun persentillerine uygun büyümesinin takibi önemlidir (Koca ve Akçam, 2015).

İnek sütü alerjisinde özellikle ebeveynlere büyük rol düşmektedir. Ailelere inek sütü alerjisinde diyetteki eliminasyon anlatılmalı ve özellikle dışarıdan alacakları, bebek veya çocuklarına verecekleri gıdaların etiketlerini okumaları inek sütü içermeyen gıdalar ve formül mamalara yönelmeleri önerilmelidir, aynı zamanda emziren annelerin de süt ürünlerini hayatlarından tamamen çıkarması gerekmektedir. Diyetteki protein ve aminoasit bileşimi ile kalsiyum içeriği yeter düzeyde ve dengeli miktarda olmalıdır (Fiocchi ve ark., 2010; Koerner ve Hays, 1999).

İmmünoterapide alerjeni bebeğe vererek immün yanıtı ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır. IgE ile ilgili olan besin alerjilerinde oral, epikutanöz ve sublingual immünoterapi yöntemleri bulunmaktadır. Doğal olarak besinin kendisiyle veya rekombinant olarak üretilen proteinler ile de desensitizasyon yapılabilmektedir. Desensitizasyon belli bir zaman geçmesine rağmen tolerans gelişmeyen bireylerde uygulanmalıdır. Özellikle inek sütüne tolerans gelişmezse büyüme gelişme geriliği olacağından desensitizasyon işlemi uygulanabilir (Akdis ve Akdis, 2007).

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 hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere bağlanmasını engeller. Özellikle desensitizasyon sırasında anafilaksi öyküsü olanlarda kullanılmaya başlanmıştır (Leung ve ark., 2003).

2.8. Farklı Ekstrelerin/Ürünlerin Deri Prik Testi Üzerine Etkileri

Deri prik testi (DPT), Immunglobülin E (IgE) aracılı besin alerjisi tanısında çok kullanılan bir testtir. Alerjenler için ticari ekstreler sıklıkla vardır. Ancak ticari preparatlarda herhangi bir şekilde endurasyon görülmezken alerjenin kendisiyle prik testi yapıldığında reaksiyon geliştiği saptanmıştır (Dreborg, 1993; Rosen ve ark., 1994).

Çiğ süt, 40°C üzerine ısıtılmamış veya eş değer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş kolostrum dışındaki meme bezi salgısıdır. Pastörizasyon, patojen mikroorganizmaların vejetatif formlarının hepsinin ve diğer farklı mikroorganizmaların birçoğunun sayısını en aza indirmek amacıyla yapılan, sütün raf ömrünün artmasıyla karakterize işlemdir. Pastörizasyon işleminde süt ısı 72°C'ye kadar çıkarılır, 15-20 saniye bekledikten sonra 4°C'ye indirilir. Bu işlemden sonra süt 3-7 gün rafta saklanabilir. Bu süreyi uzatmak için UHT (Ultra High Temperature) denilen bir dizi işlemden daha geçirilebilir. Bu işlem, oda sıcaklığında saklanabilen ticari olarak steril bir ürün üretmek amacı ile normal depolama şartlarında bozulmaya neden olacak tüm mikroorganizmaları ve sporlarını yok eden, en az 135°C'de 1 saniyede, uygun zaman sıcaklık kombinasyonunda yüksek sıcaklıkta kısa süreli sürekli akış altında uygulanan ısıl işlemdir (Kessler, 1981; Mc Keller, 1981). UHT işlemi sonucunda proteinlerin ve vitaminlerin besleyici değerinde büyük oranda değişimler meydana gelir. Kazein süt proteinlerinin %80'ini oluşturur ve bu proteinlerin yüzey gerilimi ısı uygulamasıyla değişmez. Kalan %20 ise önemli ölçüde denatüre olur. Denatürasyonla birlikte deri prik testi endurasyonu azalmaktadır (Anıl ve Harmancı, 2019).

Bu çalışmayı sıklıkla hastalarda DPT yaptıktan sonra karşılaşılan klinik tablo ile DPT arasındaki uyumsuzlukların nedenini saptamak ve bununla alakalı çözüm bulmak amacıyla yapmaktayız. DPT'nin düşük olan pozitif belirleyici özelliğini artırmaya yönelik İSPA düşündüğümüz hastalarda alerjen süt ekstresiyle beraber diğer süt

türlerini (pastörize/günlük süt, UHT süt ve çiğ/taze inek sütü) alerjiyi saptamada kullanıp aralarında karşılaştırmayı amaçlamaktayız.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinde 01.02.2019-01.06.2019 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. İnek sütü alerjisi şüphesi ile başvurup yapılan deri prik testi (DPT) ve/ veya alerjen spesifik IgE düzeyleri ile tanı alan 1 ay- 21 yaş arası 79 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca 1 ay- 21 yaş arası inek sütü protein alerjisi şüphesiyle polikliniğe başvurup yapılan DPT ve alerjen spesifik IgE düzeyleri normal sınırlarda saptanan 79 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Çalışma için T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Etik kurul no: 26.06.2019/6) onay alınmıştır. Tüm katılımcılar ve ailelerinden iyi klinik uygulamalar kılavuz kapsamında bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, test yapıldığı esnada aktif hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olup olmadığı, herhangi bir cilt hastalığı olup olmadığı, anafilaksi öyküsü ve mevcut başvuru şikayetine dair sorular sorulmuş ve çalışma ile ilgili veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. İnek sütü protein alerjisinden (İSPA) şüphelenilen hasta olması
2. 1 ay- 21 yaş arasında olması
3. Yasal temsilcisinden çalışma için onam alınmış olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. DPT sonucunu etkileyecek ilaç kullanımı olması
2. 21 yaş üzerinde olması
3. Test yapıldığı esnada hastalık(özellikle bronşit vb.) geçiren çocuk
4. Dermografik hasta
5. İSPA'ya bağlı anafilaksi geçiren hasta
6. Testi etkileyen ilaç kullanımı olan hasta

7. Ağır cilt hastalığı olan hasta(yanık, ağır egzama, vb.)

8. İktiyoz tanısı alan hasta

9. Yasal temsilcisinin çalışmaya onam vermemiş olması

Laboratuvar tetkiki olarak daha önce yapılan alerjen spesifik IgE testleri değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca manuel olarak deri prik testi (DPT) tek hekim tarafından yapılmış ve değerlendirilmiştir. DPT yapılırken standart kullanılan ekstre ile çiğ inek sütü, ultra high temperature (UHT) süt ve pastörize (günlük) süt ile de prik testi yapıp her biri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çiğ (taze) inek sütü T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından Çiğ Sütün Arzı için İzin Belgesi verilen işletmelerden, UHT süt özel bir teknolojik işlemle 135-150°C'de 2-4 saniye tutulup ve arkasından derhal 20°C'ye soğutularak elde edilen ve hazır paketlerde perakende satış yapan işletmelerden, pastörize süt sütün 63 derecede 30 dakika ya da 72 derecede 15 saniye ısıtılma işlemi sonrasında üretilen ve hazır paketlerde perakende satış yapan işletmelerden temin edilmiştir.

İlaç kullanan hastaların ilaçlarına testten en az 14 gün önce ara verilmiştir.

Hastalardan venöz kan örnekleri sabah saatlerinde, oturur pozisyonda antekubital venlerden vakumlu tüplere alınmıştır ve aynı gün içerisinde hastanemiz laboratuvarlarında çalışılmıştır.

Deri prik testi uygulamasında cilt prik testi için uygun lanset ile çizilerek test gerçekleştirilmiştir. Pozitiflik negatif kontrole göre ekstre ile yapılan testte 3 mm ya da üstünde fazlalık olarak kabul edilmiştir. Deri prik testi için Allergopharma (ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG, Reinbek, Almanya) ve Lofarma (LOFARMA S.p.A, Milan, İtalya) alerjen ekstreleri ve spesifik IgE tayini için ELISA yöntemi kullanılmıştır. Spesifik IgE için 0,35kU/L üzeri pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 20 paket yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise ortanca ve 1.,3. çeyreklik ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırılmasında Pearson ve Fisher'in Ki kare testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılmasında Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

İnek sütü ekstresi, taze süt, günlük süt ve UHT sütün endürasyon alanları ile alerji tanısına karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelenmiştir. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlılık olarak yorumlanmıştır.

İnek sütü ekstresi, taze süt, günlük süt ve UHT süt ile ilişkili unsurların kestiriminde çok değişkenli analiz olarak, Lojistik Regresyon Analizi (Enter ile) kullanılmıştır. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. Modele klinik olarak etkileyebilecek değişkenler ile tek değişkenli lojistik regresyon analizinde $p < 0.20$ bulunan değişkenler konmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın %58,2'si erkek olup, muayene bulguları %46,8'inde döküntü, %45,6'sında egzama tespit edilmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4. 1. Sosyo-demografik özellikler

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	46	58,2
Kadın	33	41,8
Yaş (ay)		
Ortanca [1.Ç-3.Ç]	6,0	[5,0-8,0]
Hastalık		
Döküntü (eritem, vb.)	37	46,8
Egzama	36	45,6
Ürtiker	5	6,3
Karın Ağrısı	1	1,3
Toplam	79	100,0

Ç: Çeyreklik

İnek sütü, UHT, günlük süt ve taze süt ile test edilen hastalarda endurasyon eksenlerinin uzunluklarının ortalaması alınmış, 3mm ve üzerindeki vakalarda cilt reaksiyonu olduğu kabul edilmiştir. Spesifik Ig E inek sütü reaksiyonu yüksek olan grupta ($\geq 0,35\text{kU/L}$) taze süte karşı gelişen cilt reaksiyonu verme durumu da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanırken ($p=0,047$); inek sütü ekstresi, UHT, günlük süte karşı reaksiyon gelişme durumu yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,777$, $p=0,158$, $p=0,092$), (Tablo 4.2.).

Tablo 4. 2. Sp Ig E İnek Sütüne göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE İnek Sütü				p*
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İnek Sütü ekstre					
Yok	13	46,4	15	42,9	0,777
Var	15	53,6	20	57,1	

Tablo 4. 3. Sp Ig E İnek Sütüne göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması (Devam)

Testler	SpİgE İnek Sütü				p*
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
UHT					
Yok	17	38,6	11	57,9	0,158
Var	27	61,4	8	42,1	
Taze süt					
Yok	18	37,5	10	66,7	0,047
Var	30	62,5	5	33,3	
Günlük süt					
Yok	18	38,3	10	62,5	0,092
Var	29	61,7	6	37,5	

Kısaltmalar UHT: Ultra High Temperature; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE *Pearson Ki kare

Spesifik Ig E İnek Sütü düzeyine göre inek sütü ekstresi, UHT, taze süt ve günlük süte karşı ciltte gelişen endurasyon yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla, p=0,825, p=0,133, p=0,122, p=0,255) (Tablo 4.3.).

Tablo 4. 4. Sp Ig E İnek Sütüne göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE İnek Sütü		p*
	Pozitif	Negatif	
	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	
İnek sütü ekstre (mm)	2,0 [0-4,5]	2,0 [0-3,0]	0,825
UHT (mm)	4,0 [3,0-6,0]	3,0 [2,0-4,5]	0,133
Tazesüt (mm)	5,0 [3,0-8,0]	3,5 [2,0-5,8]	0,122
Günlük süt (mm)	4,0 [3,0-6,0]	3,0 [2,0-5,4]	0,255

Kısaltmalar UHT: Ultra High Temperature; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE, Ç=Çeyreklik

*Mann Whitney U Test

İnek sütü ekstresi, UHT ve günlük süte karşı gelişen cilt reaksiyonu ile kazeine spesifik Ig E aracılı reaksiyon verme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,093, p=0,084, p=0,198). Taze sütün ciltteki reaksiyon

verme durumu Sp IgE-kazein $\geq 0,35$ kU/L olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p=0,028$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4. 5. Spesifik Ig E Kazein’e göre inek sütü ekstre ve diğer inek sütü türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testlerin reaksiyon durumu	SpIgE_Kazein				P
	Pozitif		Negatif		
	≥0,35kU/L		<0,35kU/L		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İS ekstre					
Yok	8	42,1	31	64,6	0,093
Var	11	57,9	17	35,4	
UHT					
Yok	3	15,8	18	37,5	0,084*
Var	16	84,2	30	62,5	
Taze süt					
Yok	1	5,3	15	31,2	0,028**
Var	18	94,7	33	68,8	
Günlük süt					
Yok	3	15,8	15	31,2	0,198*
Var	16	84,2	33	68,8	

Kısaltmalar: İS:İnek Sütü; UHT:Ultra High Temperature; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE
 *Pearson Ki kare test ** Fisher’s Exact Test

Spesifik IgE Kazein yüksek ya da düşük düzeyde olmasına göre inek sütü ekstresi ve günlük süte karşı ciltte gelişen endurasyon yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,120$, $p=0,071$). Sp Ig E kazein düzeyi yüksek olan grupta UHT ve taze süte karşı ciltte reaksiyon verme durumu da istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,012$, $p=0,031$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4. 6. Sp Ig E Kazein’e göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE_Kazein		P*
	$\geq 0,35\text{kU/L}$	$< 0,35\text{kU/L}$	
	Pozitif (n=19) Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Negatif (n=48) Ortanca [1.Ç-3.Ç]	
İnek sütü ekstre (mm)	3,0 [0-5,0]	2,0 [0-3,0]	0,120
UHT(mm)	5,5 [3,0-8,0]	3,0 [2,0-4,8]	0,012
Taze süt (mm)	5,5 [3,0-9,0]	3,5 [2,0-6,0]	0,031
Günlük süt (mm)	5,2 [3,0-7,0]	3,0 [2,0-5,0]	0,071

Kısaltmalar: İS: İnek Sütü; UHT: Ultra High Temperature; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE, Ç=Çeyreklik *Mann Whitney U Test

İnek sütü, UHT, taze ve günlük süte karşı gelişen cilt reaksiyonu ile spesifik Ig E laktalbumin aracılı reaksiyon verme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,599$, $p=0,217$, $p=0,109$, $p=0,322$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4. 7. Sp Ig E Alfa-laktalbumin’a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE Alfa-laktalbumin				P
	Pozitif		Negatif		
	≥0,35kU/L		<0,35 kU/L		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İS ekstre					
Yok	18	52,9	19	59,4	0,599*
Var	16	47,1	13	40,6	
UHT					
Yok	8	23,5	12	37,5	0,217*
Var	26	76,5	20	62,5	
Taze süt					
Yok	5	14,7	10	31,2	0,109*
Var	29	85,3	22	68,8	
Günlük süt					
Yok	7	20,6	10	31,2	0,322*
Var	27	79,4	22	68,8	

Kısaltmalar: İS: İnek sütü, Sp IgE : SpIgE: Alerjen Spesifik IgE; *Pearson Ki kare test

Spesifik Ig Alfa laktalbumin düzeyine göre inek sütü ekstresi, UHT, taze süt ve günlük süte karşı ciltte gelişen endurasyon yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,199$, $p=0,098$, $p=0,081$, $p=0,100$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4. 8. Sp Ig E Alfa-laktalbumin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE Alfa-laktalbumin		P*
	Pozitif	Negatif	
	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	
İnek sütü ekstre (mm)	2,0 [0-5,0]	2,0 [0-3,0]	0,199
UHT (mm)	4,2 [2,7-6,1]	3,0 [2,0-4,8]	0,098
Taze süt (mm)	5,0 [3,0-8,2]	3,5 [2,0-5,8]	0,081
Günlük süt (mm)	5,0 [3,0-7,0]	3,0 [2,0-5,0]	0,100

Kısaltmalar: UHT: , Ultra High Temperature , SpIgE: Alerjen Spesifik IgE , Ç=Çeyreklik,

**Mann Whitney U Test*

Spesifik Ig E Beta-laktoglobulin aracılı reaksiyon verme düzeyi yüksek grupta, UHT, taze ve günlük süte karşı gelişen cilt reaksiyonu verme durumu da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanırken, inek sütü ekstresi ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,016$, $p=0,003$, $p=0,498$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4. 9. Sp Ig E Beta-laktoglobulin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE Beta- laktoglobulin				P
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İS ekstre					
Yok	21	53,8	18	62,1	0,498*
Var	18	46,2	11	37,9	
UHT					
Yok	8	20,5	13	44,8	0,032*
Var	31	79,5	16	55,2	

Tablo 4.8. Sp Ig E Beta-laktoglobulin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması (Devam)

Testler	SpIgE_ Beta- laktoglobulin				P
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Taze süt					
Yok	5	12,8	11	37,9	0,016*
Var	34	87,2	18	62,1	
Günlük süt					
Yok	5	12,8	13	44,8	0,003*
Var	34	87,2	6	55,2	

*Kısaltmalar İS: İnek Sütü; UHT: Ultra High Temperature ; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE ,*Pearson Ki kare test*

Spesifik IgE beta-laktoglobulin düzeyine göre UHT, taze süt ve günlük süte karşı ciltte gelişen endurasyon yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla, p=0,009, p=0,004, p=0,005) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 10. Sp Ig E Beta- laktoglobulin'a göre inek sütü ve türevlerine ait testlerin karşılaştırılması

Testler	SpIgE Beta- laktoglobulin		P*
	Pozitif	Negatif	
	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	Ortanca [1.Ç-3.Ç]	
İnek sütü ekstre (mm)	2,0 [0-4,0]	2,0 [0-3,0]	0,705
UHT (mm)	4,5 [3,0-7,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,009
Tazesüt (mm)	5,5 [3,0-9,0]	3,0 [2,0-5,0]	0,004
Günlük süt (mm)	5,0 [3,0-7,0]	3,0 [2,0-4,6]	0,005

*Kısaltmalar UHT: , Ultra High Temperature; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE , Ç=Çeyreklik *Mann Whitney U Test*

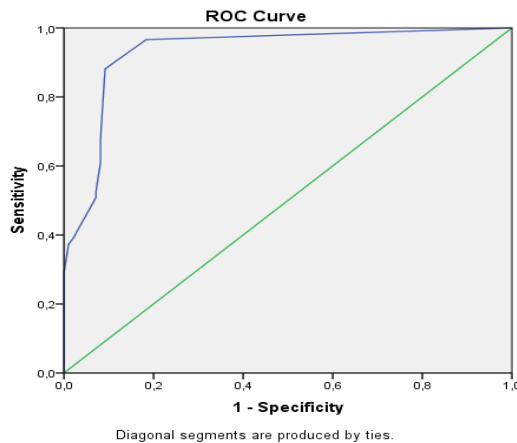
Taze süt ile günlük süt ve UHT($r=0,922$, $p<0,001$; $r=0,8997$, $p<0,001$), ayrıca UHT ile günlük süt ve taze süt ($r=0,941$, $p<0,001$; $r=0,897$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. İnek sütü ekstresi ile taze süt ve UHT ($r=0,554$, $p<0,001$; $r=0,561$, $p<0,001$); arasında ise benzer şekilde pozitif yönde, orta düzeyde güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 4.10.).

Tablo 4. 11. Testlerdeki endurasyon eksen ortalamalarının korelasyonları

		Histamin (mm)	İS ekstre (mm)	UHT (mm)	Taze süt (mm)	Günlük süt (mm)
Histamin (mm)	r	1	0,317**	0,238*	0,270*	0,248*
	p	.	0,005	0,036	0,017	0,029
İS ekstre (mm)	r	0,317**	1	0,561**	0,554**	0,557**
	p	0,005	.	<0,001	<0,001	<0,001
UHT (mm)	r	0,238*	0,561**	1	0,897**	0,941**
	p	0,036	<0,001	.	<0,001	<0,001
Taze süt (mm)	r	0,270*	0,554**	0,897**	1	0,922**
	p	0,017	<0,001	<0,001	.	<0,001
Günlük süt (mm)	r	0,248*	0,557**	0,941**	0,922**	1
	p	0,029	<0,001	<0,001	<0,001	.

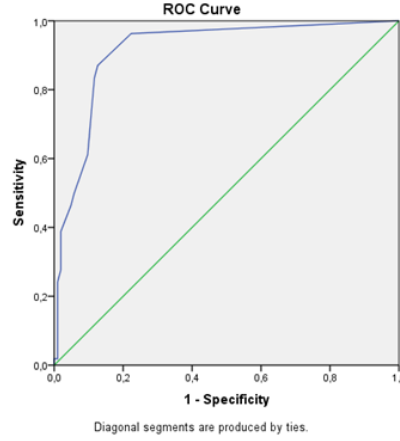
Kısaltmalar İS: İnek Sütü; UHT: Ultra High Temperature; SpIgE: Alerjen Spesifik IgE, ** $p<0,01$ * $p<0,05$

Taze sütün tanı koyma değeri için eğri altında kalan alan %93,1'dir ($p<0,001$; %95 GA:0,889-0,974). Kesim değeri 2,50 mm için %88,1 sensitivite (duyarlık), %90,8 spesifite (özgünlük) ve kesim değeri 3,25mm için %67,8 sensitivite, %91,8 spesifite saptanmıştır (Şekil 4.1).

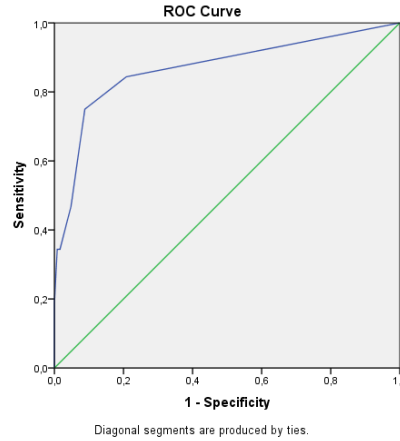


Şekil 4. 1. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede Taze Süt Faktörü Roc Analizi Grafiği

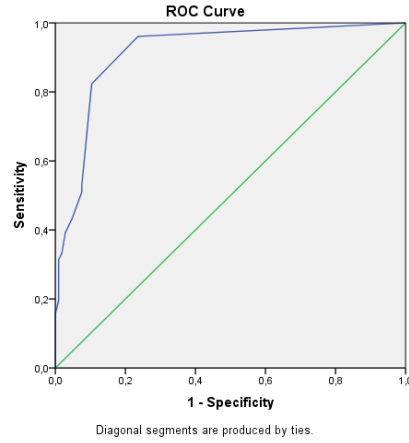
Günlük sütün tanı koyma değeri için eğri altında kalan alan %91,5'dir ($p < 0,001$; %95 GA:0,868-0,962). Kesim değeri 2,25mm için %87,0 sensitivite, %87,4 spesifite, kesim değeri 2,75 mm için %83,3 sensitivite, %88,7 spesifite, kesim değeri 3,50 mm için %61,1 sensitivite, %90,3 spesifite saptanmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede Günlük Süt Faktörü Roc Analizi Grafiği
İnek sütünün tanı koyma değeri için eğri altında kalan alan %86,8'dir ($p < 0,001$; %95 GA:0,785-0,951). Kesim değeri 2,50 mm için %75,0 sensitivite, %91,2 spesifite, kesim değeri 3,50 mm için %46,9 sensitivite, %95,2 spesifite saptanmıştır (Şekil 4.3.).



Şekil 4. 3. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede İnek Sütü Faktörü Roc Analizi Grafiği
UHT sütünün tanı koyma değeri için eğri altında kalan alan %91,5'dir ($p < 0,001$; %95 GA:0,868-0,963). Kesim değeri 2,50 mm için %82,4 sensitivite, %89,6 spesifite, kesim değeri 3,25 mm için %52,9 sensitivite, %92,5 spesifite saptanmıştır (Şekil 4.4.).



Şekil 4. 4. İnek Sütü Alerjisini Belirlemede UHT Sütü Faktörü Roc Analizi Grafîği

UHT süte alerjisi olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde model omnibüs test kıkare değeri 101,651 ve $p < 0,001$ ile anlamlı bulunmuştur. Model uyumunun değerlendirildiği Nagelkerke R Square değeri 0,665'dir. Model % 87,9 doğru sınıflandırmaktadır. Reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 2,67 kat artırmaktadır (Tablo 4.11).

Tablo 4. 12. UHT süte karşı reaksiyon ile ilişkili unsurların lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Cinsiyet (kız)	,283	,542	,601	1,327	,459	3,837
Yaş (ay)	,090	,068	,186	1,095	,957	1,251
Reaksiyon alanı(mm)	,985	,168	,000	2,677	1,928	3,718
Ürtiker(Referans)			,257			
Eritem	3,764	2,077	,070	43,111	,736	2524,672
*Egzama	4,112	2,083	,048	61,086	1,029	3625,172
Karın ağrısı	-17,708	10387,071	,999	,000	,000	.
Sabit	-7,284	2,289	,001	,001		

İnek sütüne alerjisi olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde model omnibüs test kıkare değeri 66,576 ve $p < 0,001$ ile anlamlı bulunmuştur. Model uyumunun değerlendirildiği Nagelkerke R Square değeri 0,543'dür. Model % 89,2 doğru sınıflandırmaktadır. Reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 2,76 kat artırmaktadır (Tablo 4.12).

Tablo 4. 13. İnek Sütü Ekstresine Karşı Reaksiyon İle İlişkili Unsurların Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Cinsiyet (Kız)	,478	,560	,393	1,613	,538	4,838
Yaş (ay)	,049	,069	,476	1,050	,918	1,202
Ürtiker(Referans)			,298			
Eritem	2,247	1,267	,076	9,461	,790	113,352
Egzama	2,034	1,280	,112	7,643	,622	93,891
Karın ağrısı	3,073	1,723	,074	21,614	,739	632,390
Reaksiyon alanı (mm)	1,014	,181	,000	2,758	1,936	3,929
Sabit	-5,799	1,505	,000	,003		

Taze süte alerjisi olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde model omnibüs test kıkare değeri 128,987 ve $p<0,001$ ile anlamlı bulunmuştur. Model uyumunun değerlendirildiği Nagelkerke R Square değeri 0,763'dür. Model % 92,4 doğru sınıflandırmaktadır. Taze süt reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 3,36 kat artırmaktadır. Eritem olma durumu ürtiker olmasına göre 93 kat, egzama olması ise ürtikere göre 140 kat alerji riskini artırmaktadır (Tablo 4.13).

Tablo 4. 14. Taze süte karşı reaksiyon ile ilişkili unsurların lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Cinsiyet (Kız)	,723	,629	,250	2,061	,601	7,064
Yaş (Ay)	,059	,073	,415	1,061	,920	1,223
Ürtiker(Referans)			,029			
Eritem	4,538	1,628	,005	93,545	3,850	2272,843
Egzama	4,948	1,649	,003	140,858	5,562	3567,324
Karın ağrısı	-18,816	9584,416	,998	,000	,000	.
Reaksiyon Alanı (mm)	1,214	,199	,000	3,367	2,279	4,975
Sabit	-8,359	2,013	,000	,000		

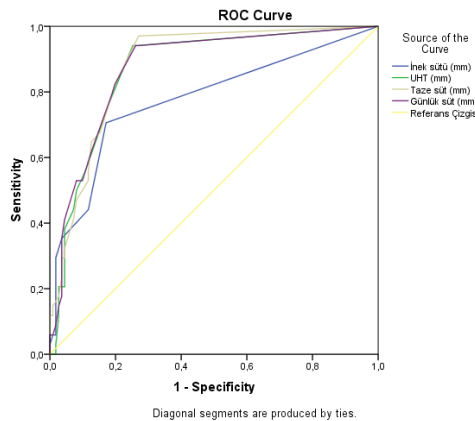
Günlük süte alerjisi olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde model omnibüs test kıkare değeri 101,500 ve $p<0,001$ ile anlamlı bulunmuştur. Model uyumunun değerlendirildiği Nagelkerke R Square değeri 0,658'dir. Model % 89,2

doğru sınıflandırmaktadır. Günlük sütün reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 2,39 kat artırmaktadır. Eritem olma durumu ürtiker olmasına göre 77 kat, egzama olması ise ürtikere göre 91 kat alerji riskini artırmaktadır (Tablo 4.14).

Tablo 4. 15. Günlük süte karşı reaksiyon ile ilişkili unsurların lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Cinsiyet (Kız)	-,196	,522	,708	,822	,296	2,288
Yaş (Ay)	,115	,066	,084	1,122	,985	1,278
Ürtiker(Referans)			,040			
Eritem	4,357	1,580	,006	77,993	3,525	1725,762
Egzema	4,515	1,565	,004	91,411	4,255	1963,803
Karın ağrısı	-16,785	10416,134	,999	,000	,000	.
Reaksiyon alanı(mm)	,871	,148	,000	2,390	1,788	3,195
Sabit	-7,531	1,892	,000	,001		

Spesifik Ig E değeri Kazein 0,35kU/L ve üzerinde olan kişiler alerji pozitif olarak değerlendirildiğinde, inek sütü, UHT, taze süt ve günlük sütün endürasyon alanlarının ROC ile tanı koyduruculuğu incelenmiştir. ROC analizine göre eğri altında kalan alan büyüklüğü sırasıyla, UHT, taze süt, günlük süt, inek sütü olarak belirlenmiştir. Tüm değerlerin tanı koyduruculuğu rastgele değer olan 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$) (Şekil 4.5., Tablo 4.15.).

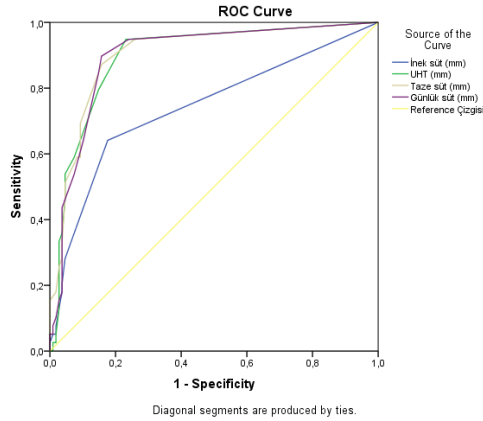


Şekil 4. 5. Spesifik IgE Kazein (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği

Tablo 4. 16. Spesifik IgE Kazein (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri

Testler	Eğri Altında Kalan Alan	p	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
İnek Sütü (mm)	0,758	<0,001	0,623	0,892
UHT (mm)	0,885	<0,001	0,826	0,944
Taze Süt (mm)	0,875	<0,001	0,815	0,935
Günlük Süt (mm)	0,875	<0,001	0,815	0,936

Spesifik Ig E- Beta Laktoglobulin değeri 0,35kU/L ve üzerinde olan kişiler alerji pozitif olarak değerlendirildiğinde, İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütünün endürasyon alanlarının ROC ile tanı koyduruculuğu incelenmiştir. ROC analizine göre eğri altında kalan alan büyüklüğü sırasıyla, taze süt, günlük süt, UHT ve inek sütü olarak belirlenmiştir. Tüm değerlerin tanı koyduruculuğu rastgele değer olan 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$) (Şekil 4.6., Tablo 4.16.).

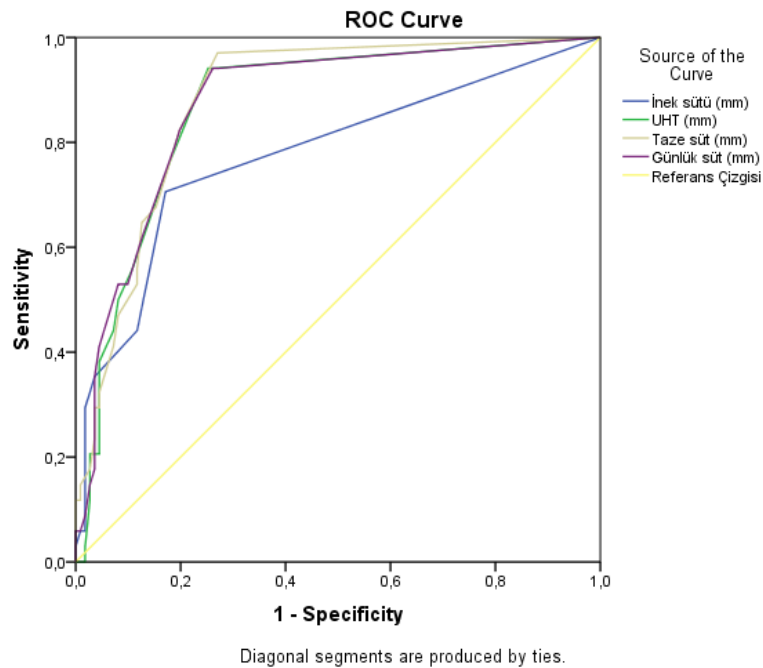


Şekil 4. 6. Spesifik IgE Beta Laktoglobulin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği

Tablo 4. 17. Spesifik IgE Beta Laktoglobulin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri

Testler	Eğri Altında Kalan Alan	p	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
İnek Sütü (mm)	,741	<0,001	,643	,840
UHT (mm)	,896	<0,001	,838	,954
Taze Süt (mm)	,902	<0,001	,846	,959
Günlük Süt (mm)	,897	<0,001	,840	,955

Spesifik Ig E alfa Laktalbumin değeri 0,35kU/L ve üzerinde olan kişiler alerji pozitif olarak değerlendirildiğinde, İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütünün endürasyon alanlarının ROC ile tanı koyduruculuğu incelenmiştir. ROC analizine göre eğri altında kalan alan büyüklüğü sırasıyla, taze süt, günlük süt, UHT, inek sütü olarak belirlenmiştir. Tüm değerlerin tanı koyduruculuğu rastgele değer olan 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$) (Şekil 4.7., Tablo 4.17.).

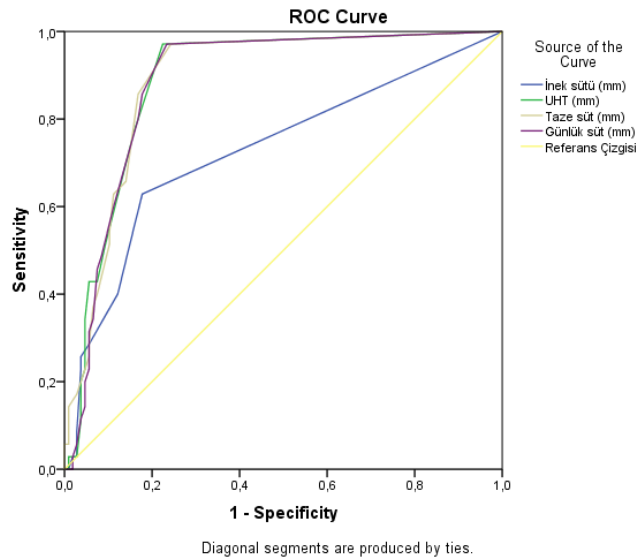


Şekil 4. 7. Spesifik IgE Alfa Laktalbumin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği

Tablo 4. 18. Spesifik IgE Alfa Laktalbumin (kesim değeri=0,35kU/L) İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri

Testler	Eğri Altında Kalan Alan	P	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
İnek Sütü (mm)	,777	<0,001	,678	,876
UHT (mm)	,869	<0,001	,803	,935
Taze Süt (mm)	,881	<0,001	,823	,940
Günlük Süt (mm)	,873	<0,001	,808	,939

Spesifik Ig E İnek Sütü değeri 0,35kU/L ve üzerinde olan kişiler alerji pozitif olarak değerlendirildiğinde, inek sütü, UHT, taze süt ve günlük sütünün endürasyon alanlarının ROC ile tanı koyduruculuğu incelenmiştir. ROC analizine göre eğri altında kalan alan büyüklüğü sırasıyla, taze süt, UHT, günlük süt, inek sütü olarak belirlenmiştir. Tüm değerlerin tanı koyduruculuğu rastgele değer olan 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$) (Şekil 4.8., Tablo 4.18.).



Şekil 4. 8. Spesifik IgE İnek Sütü (kesim değeri=0,35kU/L), İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Grafiği

Tablo 4. 19. Spesifik IgE İnek Sütü (kesim değeri=0,35kU/L), İnek Sütü, UHT, Taze Süt ve Günlük Sütün Roc Eğrilerinin Dağılım Özellikleri

Testler	Eğri Altında Kalan Alan	p	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
İnek Sütü (mm)	,728	<0,001	,624	,832
UHT (mm)	,887	<0,001	,830	,945
Taze Süt (mm)	,888	<0,001	,831	,945
Günlük Süt (mm)	,884	<0,001	,826	,943

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İnek sütü proteini alerjisi yaşamın genellikle ilk yıllarında ortaya çıkan alerjik hastalıkların öncüsü olarak kabul gören bir hastalıktır. İnek sütü proteini alerjisi yaygın olarak görülür ve önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır (Jarvinen ve Suomalainen, 2001; Skripark ve ark., 2007).

İnek sütü alerjisi bebek ve küçük çocuklar arasında en sık rastlanan besin alerjisidir (Koca ve Akçam, 2015). Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu yöntemi inek sütü alerjisinde altın standarttır (Bindslev-Jensen ve ark., 2004). Ancak IgE aracılı besin alerjilerinde deri prik testleri besine karşı duyarlılığı taramak için sıklıkla başvurulmuş testlerdir (Boyce ve ark., 2010). Deri testleri için uygun olan ticari ekstratlarla yapılan testlerde DPT tanıya yardımcıdır (Sampson, 2003; Sampson, 2004). Deri prik testlerinde kullanılan diğer ticari olmayan inek sütü türlerinin ekstratların yerine kullanımı ve spesifik IgE ölçümleriyle karşılaştırılması literatürde tam olarak tanımlanmamaktadır. Araştırmamızda DPT’ de kullanılan ticari ekstratın diğer süt ürünlerinin DPT testinde kullanımının farkını ortaya çıkarma amaçlanmaktadır.

IgE- aracılı inek sütü alerjisi patogeneğinde birden fazla alerjene karşı immünolojik mekanizma ile reaksiyon gelişimi mevcuttur. Bu nedenle birden fazla kandan ve ciltten uygulanan test malzemesinin bir arada kullanılması tanıyı koyma ve doğrulama şansını artırır (Koca ve Akçam, 2015). Literatürde yapılan bir araştırmada inek sütü alerjisi olan bebeklerde, süt ve proteinleri için bakılan spesifik IgE seviyeleri, inek sütü alerjisi kesin tanısı almamış bebeklere göre önemli ölçüde daha yüksekti. Bu, yüksek spesifik IgE seviyeleri klinik durum ile ilişkilendirilen çalışmalarla uyumludur (Pastorello ve ark., 1995). İnek sütü DPT bulguları ile inek sütü spesifik IgE bulgularının uyumunun değerlendirildiği bir çalışmada, inek sütü spesifik IgE değerine göre negatif olan hastaların %19,7’ sinde DPT bulgusu negatif çıkarken, pozitif olan hastaların %90’ında DPT bulgusunun da pozitif olduğu görülmüştür (Altaş, 2020). Testlerde çıkan farklılıkların değerlendirilmesinde DPT’de kullanılan ekstratların önemli olduğu bu çalışmalarda ortaya çıkmıştır.

Araştırmamıza katılmayı kabul eden 79 hastanın %58,2’ si erkektir. DPT ekstratlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada %51’ i erkektir (Anıl ve Harmancı, 2019). 0-6

aylık çocuklarda inek sütü alerjisini araştıran çalışmada %52 oranında erkek cinsiyet saptanmıştır (Düzgün ve ark., 2019). İSPA için risk faktörlerinden biri de erkek cinsiyettir. Bu nedenle sıklıkla erkek çocuklarında görüldüğü literatürde mevcuttur (Sicherer SH, Sampson, 2014; Vanto ve ark., 2004). Çalışmamız da literatürü desteklemekte, erkek çocuklarını daha sık ve riski daha yüksek saptamaktadır.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların klinik bulguları incelendiğinde %46,8’inde döküntü, %45,6’ında egzama tespit edilmiştir. 0-6 aylık bebeklerde İSPA araştıran bir çalışmada en sık görülen semptom kusmadır (Düzgün ve ark., 2019). Hidvegi ve ark. yaptığı araştırmada %74 cilt, %40 GİS bulgusu saptanmıştır (Hidvegi ve ark., 2002). Yapılan bir kohort araştırmasında bebeklerde besin alerjisiyle ilgili en sık semptomun cilt bulgusu olduğu bunu takip eden semptomların gastrointestinal sistemden ortaya çıktığı bildirilmiştir (Kim ve ark., 2011). İnek sütü alerjisi olan olguların retrospektif incelendiği bir çalışmada cilt bulguları %93,8 gastrointestinal bulgular %24,7 saptanmıştır (Efe ve ark., 2021). Araştırmamızda saptadığımız bulgu ile literatür örtüşmektedir. Çok küçük bebeklerde yapılan bazı çalışmalarda kusma da ön plana çıkabilmektedir ancak İSPA’nın en çok etkilediği 2 sistem deri ve gastrointestinal sistemdir.

Çalışmamızda inek sütü spesifik Ig E pozitif olan grupta taze süte karşı ciltte reaksiyon verme oranı istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanmıştır. İnek sütü spesifik Ig E düzeyine göre inek sütü ekstresi, UHT, taze süt ve günlük süte karşı ciltte gelişen endurasyon çapları açısından istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu bulgu klinik pratikte inek sütü alerjisi tespitinde kullanılacak DPT ekstesi olarak taze süt kullanımının daha doğru sonuçlar verebileceği yönünde fikir vermektedir. İnek sütü spesifik IgE düzeylerinin yüksek özgüllük düzeylerine sahip olduğunu gösteren çalışmaların yanında kazein gibi diğer süt proteinlerinin de yüksek özgüllük düzeylerinde olduğu gösterilmiştir. (Mauro ve ark.,2007; Chung ve ark., 2010). Araştırmamızda kazein spesifik IgE düzeyleriyle farklı ekstrelerin reaksiyon seviyeleri de değerlendirilmiştir. Taze sütün ciltteki reaksiyon verme oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda spesifik IgE kazein düzeyi yüksek olan grupta UHT ve taze süte endurasyon çapına göre reaksiyon verme durumu da istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Literatürde ticari ekstreler ile gıdaların prik testi karşılaştırmaları yapılan bir çalışmada taze gıdaların daha hassas olarak tepki

verdiği saptanmıştır (Rance ve ark., 1997). Birbirinin devamı olarak yapılan iki kohort çalışmasında günlük süt alerjisini ön görmede spesifik IgE kazein ölçümünün spesifik IgE beta-laktoglobulin ölçümünden daha iyi sonuç verdiğini saptamışlardır. Spesifik IgE kazein pozitif saptanmayan hastaların günlük sütü tolere edebildiği saptanmıştır (Caubet ve ark., 2013). Literatürdeki bir çalışmada UHT ve uzun süre ısıtılmış süt ile yapılan deri prik testinde sonuçlar birbirine benzer saptanmıştır. Bunun sebebini kazein gibi ısıya dirençli proteinlerin yıkılmaması olarak belirtmişlerdir (Shadur ve ark., 2020). Literatürde pastörize sütün alerjiyi saptaması için spesifik IgE kazein değeri 20,2 kUA/L idi. Bu değerin üzerinde saptanan değerlerde pastörize ve taze sütü tüketmeden kaçınılması gerekmektedir (Ando ve ark., 2008). Ancak yapılan bir kohort çalışmada duyarlılık ve özgüllüğe eşit derecede önem verildiğinde pozitiflik sınırı 4,95 kUA/L idi. Spesifik IgE kazeinin spesifik IgE beta-laktoglobuline göre daha doğru sınır değeri verdiği saptanmıştır (Caubet ve ark., 2013). Hastalara kazein ekstresiyle DPT yapılan ve negatif prediktif değeri 9 mm saptanan bir çalışmada; bu değerin altında DPT sonucu olan hastalara pastörize süt verildiğinde herhangi bir semptom gelişmemiştir (Bartnikas ve ark., 2012). Garcia ve ark.'nın yaptığı çalışmada pozitif endurasyon çapının 3mm'den büyük olarak değerlendirildiği hastalarda kazein en iyi pozitif prediktif değeri göstermiştir (Garcia-Ara ve ark., 2001). Deri prik testi ile diğer süt proteinleri ve taze süt arasında korelasyon araştıran bir çalışmada en yüksek pozitif prediktif değeri kazein ile yapılan deri prik testi sağlamıştır (Mauro ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda genellikle pastörize süt kullanılmış olup, taze süt ile denemeler nadir saptanmıştır. O yüzden eşik değerleri çalışmamızdan farklı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda taze sütün diğer ekstre ve inek sütü türevlerinden daha yüksek oranda pozitiflik sağladığı saptanmıştır. Literatürde ısıl işlem uygulanan (pastörize veya UHT) sütlerin içeriğinde değişiklik olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (Gündoğdu ve ark., 2012). Bu nedenle taze sütün ısıl herhangi bir işleme tabii tutulmadığı için çalışmamızda daha yüksek oranda alerjiyi saptamada etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Spesifik IgE beta-laktoglobulin aracılı reaksiyon verme düzeyi yüksek grupta, UHT, taze süt ve günlük süte karşı gelişen cilt reaksiyonu verme durumu da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanırken, sadece inek sütü ekstresi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda beta laktoglobulin

düzeyleri yüksek olanlarda taze süt ile yapılan Deri Prik Testi sonucunda gelişen endurasyon seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Deri prik testi ile süt proteinleri ve taze süt arasında korelasyon araştıran bir çalışmada ise taze süt en iyi deri prik testi pozitifliğini vermiştir. β -laktoglobulin için tanısal değer 8 mm saptanmıştır (Mauro ve ark., 2007). Garcia ve ark.'nın yaptığı çalışmada endurasyon çapı sınır değeri 3 mm'den büyük olarak alındığında en iyi negatif prediktif değeri β -laktoglobulin ve inek sütü ekstresinin gösterdiği bulunmuştur (Garcia-Ara ve ark., 2001). Yapılan bir araştırmada kazein spesifik IgE'nin pastörize süte reaksiyonu bulma oranı süt spesifik IgE ve beta laktoglobulin spesifik IgE'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı kohortta kazein spesifik IgE 20,2 kU/L'nin üzerinde ise pastörize süt ile provokasyon testinde reaksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Caubet ve ark., 2013). Araştırmamızda özellikle taze sütün daha iyi reaksiyon verdiğini saptamış olup literatürü desteklemektedir. İnek sütü ekstreleri yerine DPT'de UHT, taze süt ve günlük sütle reaksiyon bakmanın daha yüksek ihtimalle allerjiyi saptayabileceği saptanmıştır.

İnek sütü ekstresi, UHT, taze ve günlük süte karşı gelişen cilt reaksiyonu ile spesifik IgE alfa laktalbumin aracılı reaksiyon verme durumları ve endurasyon büyüklükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Spesifik IgE beta laktoglobulin düzeyine göre UHT, taze süt ve günlük süte karşı ciltte gelişen endurasyon büyüklükleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Bu anlamlılık UHT ve günlük sütlerin ısıtma işlem görmesine ve beta laktoglobulin proteininin ısıtma işlemine karşı direnç düzeyleri ile ilişkili olabileceği yönünde yorumlanabilmesi zayıf bir varsayım olmakla birlikte taze sütün ısıtma işlem görmemesi de bu anlamlılık düzeylerini yorumlamanın zorluğunu göstermektedir. Bu açıdan gösterilen anlamlılık ilişkilerinin daha net ortaya koyulabileceği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda endurasyon çaplarının büyüklüğüyle ilgili korelasyon yapıldığında taze süt ile günlük süt ve UHT, ayrıca UHT ile günlük süt ve taze süt arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. İnek sütü ekstresi ile taze süt ve UHT arasında ise benzer şekilde pozitif yönde, orta düzeyde güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Literatürde yapılan bir çalışmada DPT ekstrelerinin ve alerjenin kendisinin farkını araştıran bir çalışmada taze kullanılan

alerjenin antijen özelliğinin bozulmamasından kaynaklı ticari ekstrelerden daha iyi sonuç verdiğini saptamışlardır (Norgaard ve ark., 1992). Ekstrenin orta kuvvetli korelasyon olmasının sebebi işlem uygulanan sütlerde hala daha fazla oranda epitop barındırmasıdır. İnek sütü proteinlerinin yüksek sıcaklıklara uzun süre maruz kaldıklarında yapılarında ve alerjen durumlarında değişme olduğu bilinmektedir. Isıtma sütün kullanımında, arındırılmasında uygulanan en yaygın teknolojilerin başında gelmektedir. Bu durumun protein modifikasyonu üzerine etkileri farklı olup IgE'nin bağlanmasını etkileyebilmektedir. Ancak pastörizasyon gibi ısıl işlemlerin sütün alerjenliğini azaltmakta yeterince etkili olmadığı bilinmektedir (Host ve Samuelsson, 1988). Ancak sütün uzun süre ve yüksek sıcaklıklara maruz kaldığında proteinlerindeki alerjenitesi azalmaktadır. Aynı zamanda sütün farklı gıdalar arasına girip uzun süre pişirilmesiyle kimyasal reaksiyon oluşabilir. Bu nedenle bağışıklık sisteminin reaksiyon oluşturma etkisi görülmeyebilir (Thomas ve ark., 2007).

Literatürde yapılan bir çalışmada herhangi bir süt proteini için DPT pozitifliği ne kadar yüksekse, klinik olarak alerjiyi bulma olasılığı o kadar yüksek saptanmıştır. Süt proteinlerinin tümü için pozitif bir DPT 'ye sahip olmanın, %90' ın üzerinde bir pozitif prediktif değere işaret ettiği saptanmıştır (Mauro ve ark., 2007). Süt proteinlerine karşı çoklu alerjik duyarlılığın, olası klinik yanıtın daha basit bir şekilde saptanmasını sağlayabileceği düşünülmüştür. Bunu destekler nitelikte olarak bir hastanın IgE antikoru tarafından bağlanan alerjenik epitopların sayısının, fıstık alerjik reaksiyonunun klinik ciddiyetini tahmin etmede yararlı olabileceği gösterilmiştir (Shreer ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada UHT olan sütün endurasyon çapının kazein DPT' sinden daha büyük olduğu saptanmıştır. UHT sütte kazein ve diğer whey proteinlerinin olması epitopların artmasına ve endurasyon çapının büyümesine neden olduğu düşünülmektedir (Cuomo ve ark., 2017).

Ticari ekstreler ile taze, günlük ve UHT sütün kendisiyle yapılan deri prik testlerinde standart bir sınır değer bulunabilmesi pek mümkün olmamaktadır. Çünkü çoğu araştırmada yaş gruplarında farklılıklar gözlenmiştir. Bu çalışmaların süt proteinleri ve spesifik IgE değerleri için bile farklı sınır değerleri bulunmuştur. Benzer prevalansa ve yaş grubuna sahip olan, spesifik IgE değerleri farklı, endurasyon çapları farklı olarak sonuçlar bulmuştur (Kesin ve ark., 2005; Roehr ve ark., 2001). Ekstrelerdeki ve çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar, literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar

ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle araştırmamızdaki spesifik IgE değerleri, endurasyon çapları ve ekstre farklılıkları başlı başına çok faktörlü bir olgu oluştururken aynı zamanda sosyodemografik faktörlerin de bu çok faktörlülüğü arttırdığı aşıkardır. Bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunu olan inek sütü alerjisinin çalışmalarında yaş grubu ve sosyodemografik özellikleri birbirine en yakın şekilde araştırma grubu oluşturmak hastalığın tedavisinde önemli bir değere sahiptir.

İnek sütü alerjisinde ekstreler için yapılan ROC analizinde tanı koyma değeri taze süt için eğri altında kalan alan %93,1, UHT süt için eğri altında kalan alan %91,5'dir. Günlük sütün tanı koyma değeri için eğri altında kalan alan %91,5'dir. Günlük süte pozitif olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde günlük sütün reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 2,39 kat arttırdığı saptanmıştır. Taze süte alerjisi olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde taze sütün reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 3,36 kat arttırdığı saptanmıştır. UHT süte alerjisi olanları belirleyen değişkenlerin regresyon analizinde reaksiyon alanının bir mm artışı alerji ihtimalini 2,67 kat arttırdığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada taze süte karşı DPT pozitifliği diğerlerine göre daha yüksek saptanmıştır (Anıl ve Harmancı, 2019). Lehman ve ark.'nın yaptığı çalışmada taze besinlerin ticari ekstrelerden daha iyi olduğunu saptamışlardır (Lehman ve ark., 1990). Ekstre farklarını inceleyen bir araştırmada işlem uygulanmamış, taze olan alerjenlerin daha iyi sonuç verdiği saptanmıştır (Düzgün ve ark., 2019). ROC analizi sonuçlarına ve regresyon analizine göre taze sütün diğer ekstre ve işlem görmüş sütlere göre daha iyi sonuç vermesi beklediğimiz bir bulguydu.

Çalışmamız hekimlerin İSPA tanısı koyarken kullandığı yöntemlerden biri olan deri prik testi sırasında ticari alerjen ekstresi ile değişik süt ürünlerinin kullanımının tanıdaki farkını ortaya koyabilmek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada sıklıkla hastalarda DPT yaptıktan sonra karşılaşılan klinik tablo/öykü-DPT arasındaki uyumsuzlukları çözmeye ve DPT'nin düşük olan pozitif belirleyici özelliğini arttırmaya yönelik İSPA düşündüğümüz hastalarda alerjen süt ekstresinin beraberinde diğer süt türlerinin (UHT, pastörize ve taze süt) kullanımının yararlı olduğunu saptadık.

- Araştırmaya dâhil edilen 79 hastanın %58,2'si erkektir.

- Araştırmaya dâhil edilen çocukların %46,8’inde döküntü, %45,6’sında egzama tespit edilmiştir.
- Taze sütün ciltteki reaksiyon verme durumu Sp IgE $\geq$ 0,35kU/L olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.
- Sp Ig E kazein düzeyi yüksek olan grupta UHT ve taze süte karşı endürasyon çapı büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.
- Spesifik Ig E alfa laktalbumin düzeyine göre inek sütü ekstresi, UHT, taze süt ve günlük süte karşı ciltte gelişen endürasyon yaygınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- Sp Ig E beta-laktoglobulin diğer Sp Ig E’lere göre daha iyi sonuç verdiği bulunmuştur. Özellikle taze süt, UHT ve pastörize süt ile ilgili endurasyon çaplarıyla uyumlu olduğu saptanmıştır.
- Taze süt ile elde edilen endurasyon çapları, DPT pozitif ve negatifliği, ayrıca Sp Ig E sonuçları daha anlamlı ve diğer süt türlerine göre daha üstün bulunmuştur.
- Taze süt ile günlük süt ve UHT, ayrıca UHT ile günlük süt ve taze süt arasında pozitif yönde çok güçlü korelasyon istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.
- UHT, taze/çiğ ve günlük sütün; ticari ekstrele göre ciltte daha yüksek oranda pozitif bulgu yaptığını saptadık.
- İnek sütü alerjisi tanısında kullanılan deri prik testlerinin ekstrelerinin ve süt türlerinin karşılaştırmalı çalışmaları literatürde az bulunmakta olup, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

Aalto-Korte K1. When should the diagnosis 'contact urticaria' be used? *Contact Derm.* 2017;77(5):323-324.

Acar Tek N. Besin alerjileri. In: Gülhan Samur editors. *Pediyatrik Beslenmenin Esasları*. 2016, p:87–99.

Adams SL, Barnett D, Walsh BJ, Pearce RJ, Hill DJ, Howden ME. Human IgE-binding synthetic peptides of bovine beta-lactoglobulin and alpha-lactalbumin. In vitro cross-reactivity of the allergens. *Immunol Cell Biol.* 1991;69 (Pt 3):191-7.

Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):780–91.

Akgül FY, Karaman AD. Süt ürünlerinde serum protein izolatu kullanımı. *ADÜ Ziraat Derg.* 2017;14(1), 95-99.

Altaş A. İnek Sütü Alerjisi Olan Hastalarda Spesifik Ige ve Epidermal Prick Testlerinin Değerlendirilmesi (tez). Antalya: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.

Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres M.P, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:583-588.

Anıl H, Harmancı K. Çiğ, Pastörize ve Ticari İnek Sütü Deri Prick Testlerinin Karşılaştırılması. *Osmangazi Tıp Derg.* 2019;41(1):1-5.

Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:77-80.

Baretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL. Antigenic determinant of bovine serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):188-95.

Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, Phipatanakul W. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(5):309-313.

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.

Bergmann KC, Ring J. History of allergy. Karger Medical and Scientific Publishers. Bergman KC, Ring J, eds. Berlin, 2014.

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.

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59:690-7.

Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Doubleblind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(6):986-97.

Bock SA. Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:20-7.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1-58.

Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(7):380–400.

Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician*. 2008;54(9):1258-64.

Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472.

Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1), 222-224.

Chung BY, Kim HO, Park CW, Lee CH. Diagnostic Usefulness of the Serum-Specific IgE, the Skin Prick Test and the Atopy Patch Test Compared with That of the Oral Food Challenge Test. *Ann Dermatol*. 2010;22:404–11.

Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-10.

Demoly P, Pipet A BJ. Skin testing in Diagnosis and Management of Respiratory Allergic Diseases. *Allergy Allergic*. 2009;2:1335-45.

Dissanayake M, Vasiljevic T. Functional properties of whey proteins affected by heat treatment and hydrodynamic high-pressure shearing. *J Dairy Sci.* 2009;92(4):1387-97.

Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy.* 1993;48:473-5.
du Toit G, Meyer R, Shah N, Heine RG, Thomson MA, Lack G, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95:134-44.

Düzgün M, Sevdin S, Kermen S. 0-6 ay süt çocuklarında inek sütü protein alerjisi varlığının değerlendirilmesi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi.* 2019;1(2):7-11.

Efe HP, Canitez Y, Sapan N. Retrospective Evaluation of Cases with Cow's Milk Allergy. *J Curr Pediatr.* 2021;19(3):379-87.

Ergin F, Küçükçetin A. UHT İçme Sütlerinde Jelleşme Sorunu: Enzimlerin Etkisi. *Akademik Gıda.* 2018;16(3):313-322.

Fiocchi A, Schunemann H, Terracciano L, Albarini M, Martelli A, Landi M, et al. DRACMA one year after: which changes have occurred in diagnosis and treatment of CMA in Italy? *Ital J Pediatr.* 2011;10;37:53.

Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. 2010;126:1119-28.

Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena Jm, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:185-90.

Gündoğdu E, Yıldız H, Çakmakçı S. Süt Bileşenleri Üzerine Isıl İşlemin Etkileri ve Besin Değeri Konusunda Değerlendirmeler. *IJANS.* 2012;5(1):162-165.

Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(2):231-46.
Harmaneri Y. Ürtiker. *Klinik Gelişim.* 2009;22(2): 56-8.

Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(3):221-9.

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.

Ho MHK, Wong WHS, Chang C. Clinical Spectrum of Food Allergies: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;6(3),225–240.

Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. Methods. 2014; 66: 22-33.

Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13:23-8.

Host A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized pasteurized cow milk -a comparison- a double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. Allergy. 1988;43:13–118.

Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47: 49-52.

Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. Clin Exp Allergy. 2001;978-987.

Kalkan G. Tip 1 allerjik reaksiyonların klinik görünümleri. J Contemp Med. 2020;10(2):290-4.

Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:553–60.

Kessler HG. Food Engineering and Dairy Technology. In: Verlag A, ed. Germany:1981.

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.

Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. Eur J Pediatr. 2009;168:891–896.

Knight KL, Becker RS. Isolation of genes encoding bovine IgM, IgG, IgA and IgE chains. Vet Immunol Immunopathol. 1987;17(1-4):17-24.

Koca T, Akçam M. Inek sütü protein alerjisi. Dicle Med J. 2015;42(2):268-75.

Kocabaş CN. İnek Sütü Protein Alerjisi. Klin Tıp Pediatr Derg. 2017;9(2):78-88.

Koerner CB, Hays TL. Nutrition basics in food allergy. Immunol allergy clin North Am. 1999;19(3):583-603.

Kucukosmanoglu E, Yazı D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Bakirci N. Prevalence of egg sensitization in Turkish infants based on skin prick test. *Allergol Immunopathol.* 2008;36(3):141-44.

Küçüköğlu R. Otoimmün büllü hastalıklar ve paraneoplazi. *TÜRKDERM.* 2013;47(2):78-81.

Lehmann P, Schmidt K, Goerz G. Food hypersensitivity: skin test with commercial food extracts or natural products? *Z Hautkr* 1990;65:365-6.

Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* 5th ed Newyork, Mc Graw Hill, 1999;1464-80.

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.

Liu AH. Hygiene hypothesis for allergy and asthma. In: Martin RJ, Sutherland ER, editors. *Lung biology in health and disease Series.* New York: Informa Healthcare USA Inc; 2010. p.32-59.

Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *The Lancet.* 2013;382(9905):1656-64.

Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 985-90.

Mansoor DK, Sharma HP. Clinical Presentations of Food Allergy. *Pediatr Clin N Am.* 2011; 58: 315-26.

Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, et al. Food allergy in gastroenterologic diseases: Review of literature. *WJG Press;* 2006;12: 7744–52.

Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 493-500.

Mauro C, Claudia A, Tullio F, Sandra L, Stefano MS, Valentina P, Maria ZA. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr allergy immunol.* 2007;18(7):583-588.

Mc Kellar RC, Milk pasteurization. *Journ. Dairy Sci.* 1981; 64:2138- 2145.

Natale M, Bisson C, Monti G, Peltran A, Garoffo LP, Valentini S, et al. Cow's milk allergens identification by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Mol Nutr Food Res*. 2004;48(5):363-9.

Norgaard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(10):940-947.

Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Aller Clin Immunol*. 2009;123:365-83.

Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin. Immunol* 2008;122(2):342-347.

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.

Ozdemir O. Reaction frequency to the skin prick test of inhalant and food allergens in children. *North Clin Istanbul*. 2021;8(3):275-279.

Özçeker D, Tamay Z. Çocuklarda inek sütü alerjisine yaklaşım. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*. 2015;1(2):108-14.

Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:580-7.

Pescuma M, Hebert EM, Dalgalarondo M, Haertle T, Mozzi F, Chobert JM, et al. Effect of exopolysaccharides on the hydrolysis of beta-lactoglobulin by *Lactobacillus acidophilus* CRL 636 in an in vitro gastric/pancreatic system. *J Agric Food Chem*. 2009;57(12):5571-7.

Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78-88.

Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997;52(10):1031-1035.

Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. *Allergy*. 2004; 59 (78): 21–24.

Restani P, Velona T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, et al. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25: 651–8.

Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need of oral food challenge in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:548–53.

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.

Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Factor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:1068-70.

Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol*. 2002;130(1):49-58.

Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6):71-6.

Sampson HA, Burks AW. *Adverse Reactions to Foods*. Middleton's *Allergy: Principles and Practice*: 7th edition; 2009.

Sampson HA. *Advers Reactions to Foods*. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, eds. *Middleton's allergy principles & Practise*. 6nd ed. St.Louis: Mosby; 2003;1619-44.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:717-28.

Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:805-19.

Sapan N, Demir E, Tamay Z, Akçakaya N, Güler N, Yazıcıoğlu M, Öneş Ü. "Çocuk alerji ve astım akademisi" besin alerjisi tanı ve tedavi yöntemi. *Türk Ped Arş*. 2013;48(4):270-4.

Shadur B, Fong A, Altavilla B, Saad RA, Wainstein BK. Skin testing with ultra-heat-treated (UHT) cow's milk in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020;124(2):185-189.

Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Adv Pediatr.* 2002; 49: 299-316.

Shreer WG, Beyer K, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:776–82.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):116-25.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307.

Sicherer SH. In vivo Diagnosis: Skin testing and challenge procedures. Part 1: Adverse reactions to food antigens. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse reactions to foods and food additives.* 3rd ed. Blackwell Science 2003;104-17.

Skripark JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of Ig E mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;117:2-1177.

Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:1116–22.

Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Mechanisms of type I food allergy. *Pharmacol Ther.* 2006;112(3):787–98.

Van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61: 8-20.

Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144(2):218-22.

Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(3): 576–584.

Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy.* 198;53:1013–1022.

Wüthrich B. History of Food Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2014;109-119.

Yıldırım M, Özcanlı Ç. Atopik Dermatit. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2004;11(2):21-25.

Zeyrek D, Koruk I, Kara B, Demir C, Cakmak A. Prevalence of IgE mediated cow's milk and egg allergy in children under 2 years of age in Sanliurfa, Turkey: the city that isn't almost allergic to cow's milk. *Minerva Pediatr.* 2014;66:1-2.



7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

Yayın Tarih ve Sayısı: 28.06.2019-8500



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :16214662/050.01.04/98
Konu :Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 11.06.2019 tarihli ve 98 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "İnek Sütü Alerjisinin Tespitinde Alerjen Ekstresinin Değişik Süt Ürünleri ile Deri Prik Testinde Karşılaştırılması" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Cemil BİLİR
Etik Kurulu Başkanı

EK :
26.06. 2019 tarih ve 06 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Evrak Doğrulama için : <http://193.140.253.232/envision/Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE84BD7F0>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Koculuk Kampüsü, Koculuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ad :www.tip.sakarya.edu.tr



7.2. EK-2: Çocuk Alerji Testleri Hasta Rıza Formu



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doküman Kodu:HD.RB.309

Yayın Tarihi: 25.07.2013

Revizyon No: 02

Revizyon Tarihi: 01.12.2017

Sayfa 1 / 3

ÇOCUK ALLERİ TESTLERİ HASTA RIZA FORMU

HASTANIN
ADI VE SOYADI:
PROTOKOL NO:

Size uygulanacak işlem hekim gözetiminde hemşire tarafından yapılacaktır.

GENEL BİLGİ

Allerji deri testleri nelerdir?

Allerjiniz olup olmadığını belirleyen ve deride uygulanan testlerdir. Kısa sürede uygulanır, emniyetlidir ve sonuçları güvenilir olması nedeni ile en fazla tercih edilen allerji tanı yöntemidir.

Hangi durumlarda uygulanır?

Bu test size şikayet ve belirtileriniz allerjik bir hastalığı düşündürüyor ise uygulanacaktır (astım, allerjik nezle, allerjik egzama, ürtiker (dabaz, kurdeşen), arı allerjisi ya da besin allerjisi gibi).

Testler nasıl uygulanır?

Allerji testleri 3 ayrı yöntemle uygulanır:

- 1. Çizme testi (Prick test):** Önkolunuzun iç kısmına 1 damla allerjen damlatılacak ve steril bir lanset ile (metalden yapılmış sivri uçlu bir tıbbi malzeme) derinizde bir çizik oluşturulacaktır. Kullanılacak allerjen sayısı fazla ise uygulama sırt bölgenizde de yapılabilir.
- 2. Deri içi test (Intradermal test):** Sıvı haldeki çok az miktarda allerjen, çok ince bir iğnesi olan enjektörle derinizin içine verilir (enjekte edilir). Kullanılacak allerjen sayısına göre kolunuz veya sırtınız tercih edilebilir.
- 3. Yama testi (Patch test):** Bu yöntemde allerjenler yapışkan bant üzerine yerleştirilmiş küçük metal kuyucuklar içine konularak sırtınıza yapıştırılacaktır.

İşlemin tahmini süresi nekadardır?

Her bir test 5-10 dakika gibi kısa bir süre içinde tamamlanır. Hangi testin kullanılacağı hastanın şikayetlerine göre uzman doktor tarafından belirlenir.

Testlerde hangi allerjenler kullanılır?

“Allerjen” allerjiye neden olan madde demektir. Allerji deri testlerinde çizme ve deri içi testte ev tozu akarları, polenler, küf mantarları, kedi ve köpek allerjenleri, besin allerjenleri, lateks (doğal kauçuk), arı venomu allerjenleri ile yama testinde temas yolu ile reaksiyon oluşturan maddeler kullanılır.

Hangi allerjenlerin kullanılacağı şikayetlerinize göre doktorunuz tarafından belirlenecektir. Ayrıca, çizme ve deri içi testlerde, sonuçlarınızın doğru olarak yorumlanması için bir pozitif kontrol (histamin) ve bir de negatif kontrol (allerjen içermeyen madde) kullanılacaktır.

Testler sonuçları nasıl değerlendirilir?

Çizme ve deri içi testlerinde allerjen uygulanan bölgede 15-20 dakika içinde belli ölçülerde kabarıklık ve kızarıklık oluşması durumunda sonuç pozitif kabul edilir. Yama testinde ise 48-72 saat sonra (gerekirse 96. saatte) allerjen uygulanan bölgede kızarıklık, kaşıntı ve sulanma oluşması durumunda sonuç pozitif kabul edilir.

1.Hasta 18 yaşından küçük,bilinci kapalı,yapılacak işlemi anlayabilecek durumda değil yadaimza yetkisi yoksa onay vekili tarafından verilir.

2.Bu form iki nüsha doldurulur,bir nüsha hastada/yakınında kalır.

3.Lütfen rıza belgesinin tüm sayfalarını imzalayınız



ÇOCUK ALLERİ TESTLERİ HASTA RIZA FORMU

Testler sırasında ortaya çıkabilecek istenmeyen durumlar nelerdir?

Allerji testlerinde istenmeyen durum görülme sıklığı çok düşüktür. Allerjisi fazla olan hastalarda abartılı deri cevabına bağlı olarak, uygulama bölgesinde beklenenden fazla kızarıklık ve kaşıntı oluşabilir. Son derece nadir olarak yaşamı tehdit edici durumlar bildirilmiştir.

Ancak genel kural olarak, allerjenlerle yapılan her uygulamada (çizme ve deri içi testte) allerjik şok ihtimali bulunduğuundan, testlerinin Allerji uzmanı kontrolünde uygulanacak ve test sonrasında en az 20 dakika süreyle gözlem altında tutulacaksınız. Bu durumların tedavisinde kullanılacak ilaç ve tıbbi malzemeler test uygulanan merkezde mevcut olup, gerekli tıbbi uygulamalar hemen yapılacaktır. Gerekli görüldüğünde bir süre hastanede gözlem altında tutulabilirsiniz.

Testlerin sağlayacağı faydalar nelerdir ?

Allerjik hastalıkların tümünde, SORUMLU ALLERJENDEN KORUNMA hastalık bulgularının daha etkili bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Bu nedenle mevcut hastalık bulgularınızın allerjik kökenli olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir. Ayrıca test sonuçlarınız uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesini (allerjenden kaçınma, allerjene özel aşı tedavisi gibi) sağlayacaktır.

Testin alternatifi olan bir durum var mıdır?

Çizme testi ve deri içi testin alternatifi olarak kanınız alınarak kanda allerji aranabilir. Kanda allerji saptama testleri deri testlerine göre sonuçlarının daha geç çıkması ve daha pahalı olması nedeni ile öncelikle tercih edilmemektedir. Kanda allerji saptama testleri sadece deri testlerini etkileyecek ilaç kullanımı varsa, hamilelikte; test bölgelerini etkileyen ağır cilt hastalığı varsa birinci sırada tercih edilmektedir. Yama testinin ise alternatifi olmayıp eğer testi kabul etmiyorsanız anlatıklarınız doğrultusunda o allerjene allerjik kabul edilecek ve uzak durmanız önerilecektir.

Hastanın Sağlığı İçin Kritik Yaşam Tarzı Önerileri

Allerji deri testlerini etkileyecek ilaçları, bildirilen süreler öncesinde kullanmamalısınız. (bu ilaçların isimleri ve testten ne kadar süre önce kullanılmaması gerektiğini bildiren liste ektedir. Ayrıca listede yer almasa da başka nedenlerle kullandığınız ilaçları (bitkisel ürünler dahil) varsa, doktorunuza söylemelisiniz.

Aynı konuda tıbbi yardıma ihtiyaç duyduğunuzda kendi hekiminize, farklı bir hekime, tedavi gördüğünüz kliniğe ve acil durumlarda da 112' ye başvurabilirsiniz.

RIZA (ONAM) ALINMASI BÖLÜMÜ

Yapılacak test konusunda yazılı bilgi aldım. Anlamakta güçlük çektiğim konuları sorumlu hekime sordum, sorularıma yeterli ve anlayabileceğim tarzda cevaplar aldım. Test sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyon riskleri (beklenen ve istenmeyen durumlar) konusunda bilgilendirildim. Bu tanı yöntemini reddettiğim zaman sağlığımı tehdit edici başka hangi risklerin oluşabileceği, bu testin yerine uygulanabilecek başka bir tıbbi yöntemin bulunup bulunmadığı konusunda bilgilendirildim. Testin hazırlık ve uygulama aşamalarında bana düşen sorumlulukları öğrendim ve kabul ettim.

RIZA (ONAM)ALINMASI BÖLÜMÜ	EVET
İşlemin alternatif yöntemlerini ve bunların risklerini biliyorum.	
İşlemin risk ve yan etkilerini biliyorum.	
İşlemin uygulanmaması durumunda neler olacağını biliyorum.	
Bana söyleneçlerin tümünü anladım.	
Doktorum tüm sorularımı cevapladı.	
Aydınlatılmış rıza formunun anlamını biliyorum.	
Çocuğuma/bana müdahale yapacak kişileri biliyorum.	
Kendi özgür irademle karar veriyorum.	

1.Hasta 18 yaşından küçük,bilinci kapalı,yapılacak işlemi anlayabilecek durumda değil yadaimza yetkisi yoksa onay vekili tarafından verilir.

2.Bu form iki nüsha doldurulur,bir nüsha hastada/yakınında kalır.

3.Lütfen rıza belgesinin tüm sayfalarını imzalayınız



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doküman Kodu:HD.RB.309

Yayın Tarihi: 25.07.2013

Revizyon No: 02

Revizyon Tarihi: 01.12.2017

Sayfa 3 / 3

ÇOCUK ALLERJİ TESTLERİ HASTA RIZA FORMU

Bu testi kabul etmeme ya da istediğim zaman vazgeçme hakkım olduğunu biliyorum. 1-Yukarıdaki anlatılan bilgileri okudum ve aşağıda imzası olan doktor tarafından bilgilendirildim.Yapılacak olan testin amacı,riskleri,komplikasyonları ve ek girişimleri açısından bilgi sahibi oldum. ÇOCUĞUMA ALLERJİ TESTİNİN YAPILMASINI ONAYLIYOR VE İSTİYORUM (El yazısı ile'' OKUDUĞUMU ANLADIM,KABUL EDİYORUM'' yazınız.)	
2-Yapılacak Girişimi Reddetme ☐ Kendi çocuğumun sağlığı açısından oluşabilecek tüm olumsuz etkiler ve risklerin farkında ve bilincinde olarak hiçbir baskı altında kalmadan Allerji Deri Testleri uygulanmasını kabul etmiyorum.	3-Verilen Rızayı Geri Çekme ☐ Bu formda tanımlanmış olan Allerji Deri testleri için Bu formda tanımlanmış olan Allerji Deri testleri için Kendi/çocuğumun sağlığı açısından oluşabilecek tüm olumsuz etkiler ve risklerin farkında ve bilincinde olarak, hiçbir baskı altında kalmadan kendi rızamla geri çekiyorum.
Rıza formunun bir nüshasını teslim aldım. Annenin Adı-Soyadı(El yazısı ile): _____ Varsa şahitlik edenin İmzası: _____ Adı-Soyadı: _____ Babanın Adı-Soyadı(El yazısı ile): _____ İmza: _____ İmzası: _____ Tarih:../../..... Saat:.....	
Rıza formunun bir nüshasını teslim aldım. Hastanın onamı (mümkün ise) Adı soyadı : _____ İmza: _____ Tarih:../../..... Saat:..... Anne ve babanın her ikisinin de onayı gereklidir. Tek imza alınması halinde diğer ebeveynin de oluru alınmış sayılır ya da hastanın tek yasal velisinin olduğu kabul edilir. Çocuğun ebeveynlerinin bulunmadığı durumda, yasal velisi konumundaki akrabasının ya da resmi görevlinin onamı yeterlidir.	
Çocuğun sağlık durumu, girişimin riskleri, diğer tedavi seçenekleri ve sonuçları, bu çocuğa özgü gelişebilecek sorunları ebeveyne anlattım. Anlattığım konularla ya da diğer konularla ilgili olarak ebeveyne soru sorma olanağı tanıdım ve tatmin edici şekilde cevapladım. Ebeveynin yukarıdaki bilgileri anladığı kanısındayım. Hastadan Sorumlu Hekimin; Adı-Soyadı: _____ İmzası: _____ Tarih:../../..... Kurum Sicil No: _____ Saat:.....	

1.Hasta 18 yaşından küçük,bilinci kapalı,yapılacak işlemi anlayabilecek durumda değil yadainmza yetkisi yoksa onay vekili tarafından verilir.
2.Bu form iki nüsha doldurulur,bir nüsha hastada/yakınında kalır.
3.Lütfen rıza belgesinin tüm sayfalarını imzalayınız

ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Marmara Üniversitesi		2011
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1 Doktor	Karaçoban Devlet Hastanesi	2012-2013	
2 Asistan Doktor	Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2014-2016	
3 Asistan Doktor	Sakarya Üniversitesi	2016-2020	

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi