

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNEK SÜTÜ PROTEİN ALEJİSİ TANILI HASTALARIN  
EPİDEMİYOLOJİK, LABORATUVAR VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gülsüm Buse TÜRKMEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK**

**2019**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNEK SÜTÜ PROTEİN ALEJİSİ TANILI HASTALARIN  
EPİDEMİYOLOJİK, LABORATUVAR VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gülsüm Buse TÜRKMEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK**

**2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman teorik ve pratik olarak kıymetli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, güzelliği ve gülüşü ile içimizi ısıtan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı tez danışmanım değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gonca Handan Şahan ÜSTÜNDAĞ' a,

İyi bir hekim olmam amacı ile kıymetli bilgilerini benden esirgemeyen, hasta yaklaşımları ve hayata karşı duruşları ile yaşamıma yeni bir yön veren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Sn. Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR, Sn. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN, Sn. Dr. Öğretim Görevlisi Nazmiye YÜKSEK, Sn. Dr. Öğretim Görevlisi Zuhal ÖRNEK, Sn. Dr. Öğretim Görevlisi Hakan KARDEŞ' e,

Tez çalışmamda sağladığı katkılardan ve büyük emeğinden dolayı Dr. Ayşegül EKEMEN' e,

Dostlukları ile bu zorlu süreçte her türlü desteklerini gördüğüm ve asistan hekimlik sürecinin zorluklarını kol kola beraber aştığım, bu yolda beraber yürüdüğüm her biri ayrı ayrı değerli hekim arkadaşlarıma,

Servislerde, yoğun bakımlarımızda bizlerle beraber tüm güçlerini, yüreklerini ortaya koyarak çalışan hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma,

Üniversite ve ihtisas hayatım süresince, hayatımın her anında, zor kapılardan her geçişim sırasında desteğini esirgemeyen ve bana her zaman güç veren, dünyadaki en değerli varlığım sevgili eşim Uzm. Dr. Umut TÜRKMEN' e, bugünlere gelmemde büyük emeği olan birlik, beraberlik ve sevgileri ile hep yanımda olan canım aileme ve anne karnındaki özlemle beklediğimiz yeğenlerimiz Ata'mıza ve Batu' muza sonsuz sevgilerimle...

2019, ZONGULDAK

Dr. Gülsüm Buse TÜRKMEN

## ÖZET

**Türkmen, GB. İnek Sütü Protein Alerjisi Tanılı Hastaların Epidemiyolojik, Laboratuvar Ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019.**

**Giriş ve Amaç:** Besin alerjilerinin gün geçtikçe arttığı bilinmesine karşın ülkemizde tam olarak prevalansı belirlenmiş değildir. Çocukluk yaş grubunda erişkinlere oranla besin alerjilerinin daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte ilerleyen yaşlarda tolerans gelişebildiğini de bilmekteyiz. Bunun ile birlikte inek sütü protein alerjisinin de son yıllarda önemi anlaşılmış ve hekimlerin bu konuda farkındalığı artmıştır. İnek sütü protein alerjisinin hastada birçok şekilde karşımıza çıktığını bilmekteyiz. Çalışmamızda İSPA ile takip ettiğimiz hastalarımızın epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik durumlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda; polikliniklerimize başvuran inek sütü protein alerjisi tanısı olan hastalarımızın klinik özellikleri, doğum öncesi ve sonrasında etkileyen faktörlerin varlığı ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Ocak 2014 – Temmuz 2019 tarihleri arasında polikliniklerimizde inek sütü protein alerjisi tanısı almış olan hastalarımız retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, tanı anındaki yaşları, anne sütü alma süresi, çoklu besin alerjisi, ailede alerji öyküsü, hastanın gestasyonel yaşı, yenidoğan döneminde hastanede yatarak antibiyoterapi alıp almadığı, gebelik döneminde annenin sigara içimi, gebelik döneminde annenin antibiyotik kullanımı, hastaların alerjik bulgularının tuttuğu sistemler ve klinik bulguları değerlendirildi. Hastaların deri prick test sonuçları, eozinofil, total IgE, spesifik IgE düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan 104 hastanın 52'si (%50) erkek, 52'si (%50) kız olarak bulunmuştur. Semptomların ilk başladığı yaş ortalama 2 ay olarak saptanmıştır. Tanının koyulduğu anda ise ortalama yaş 8,25 ay olarak hesaplanmıştır. Anne sütü alma süresi ortalama 6 ay iken, hastaların ailelerinin %23,1'inde alerji öyküsü saptanmıştır (n=24). Hastaların 12'sinde (%11,53) solunumsal bulgular, 79'unda (%75,96) dermatit, 69'unda (%66,34) ise GİS bulguları kliniğinde gözlenmiştir. Hastaların 19'unda (%18,26) çoklu gıda alerjisi saptanmış olup; çoklu gıda alerjisi olan hastaların 1'inde (%5) patates alerjisi, 2'sinde (%10,52) kuruyemiş, 16'sında (%84,2) ise yumurta alerjisi saptanmıştır. İSPA tanısı olan hastamızın 44'ünde (%42,3) kan eozinofil düzeyleri normalden yüksek kabul edilen %4 ya da 400 / $\mu$ L' nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Çoklu gıda alerjisi olan 19 hastamızın 14'ünde (%73,7) kan eozinofil düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalar bu açıdan incelendiği zaman, çoklu gıda alerjisi olan

hastaların kan eozinofil düzeylerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (p=0,02)

**Tartışma-Sonuç:** İnek sütü protein alerjisi infant dönemde en sık görülen gıda alerjisidir. Vücudun birçok sistemini etkileyen bu hastalıkta erken tanı ile semptomların durdurulması ve büyüme-gelişme geriliği gibi bulguların geriye döndürüleceği bilinmektedir. Özellikle gastrointestinal tutulum ile giden İSPA' ların kan tahlili ya da deri prick testi gibi bir veri olmaması halinde de görülebileceği, tanının iyi alınmış bir anamnez, muayene ve klinik semptomlarda yapılan süt eliminasyon diyeti ile gerileme saptanması ile tanı koyulacağı akılda tutulmalıdır. İSPA yanında başka gıdalara da alerjisi olan hastalarda kan eozinofil düzeyinde anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Bu nedenle özellikle eozinofilisi olan hastalarda inek sütü protein alerjisinden sonra görülen sıklık sırasına göre öncelikle yumurta olmak üzere diğer gıdaları da diyetten çıkararak eliminasyon diyetini düzenleyebileceğimiz düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** İnek sütü protein alerjisi, alerjik reaksiyon, besin alerjisi, eozinofili, çoklu gıda alerjisi

## ABSTRACT

**Turkmen, GB. Evaluation of Epidemiological, Laboratory and Clinical Features of Patients with Cow's Milk Protein Allergy, Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine Pediatrics Division Thesis, Zonguldak, 2019**

**Introduction and Purpose:** Although food allergies are known to increase day by day, the exact prevalence in our country has not been determined. Although food allergies are known to be more common in childhood than adults, we also know that tolerance may develop at a later age. In addition, the importance of cow's milk protein allergy has been understood in recent years and physicians' awareness of this issue has increased.

We know that cow's milk protein allergy can present in many ways in a patient.

In our study, it was aimed to evaluate and compare the epidemiological, laboratory and clinical conditions of our patients who were followed up with Cow's Milk Protein Allergy

**Materials and Methods:** In our study; It is aimed to compare the clinical features, presence of factors affecting prenatal and postnatal factors and laboratory results of our patients diagnosed with cow's milk protein allergy, who applied to our outpatient clinics. Patients diagnosed with cow's milk protein allergy in our outpatient clinics between January 2014 and July 2019 were retrospectively reviewed. Gender of patients, age at which first symptoms occurred, age at diagnosis, amount of time patients were breastfed, multiple food allergy, family history of allergy, gestation age, whether the patient received antibiotherapy in hospital during the neonatal period, whether the mother smoked during pregnancy, whether the mother used antibiotics during pregnancy and the systems and clinical findings of the patients' allergic findings were evaluated and noted.

**Findings:** Of the 104 patients included in our study, 52 (50%) were found to be male 52 (50%) as female. The age at which the symptoms first started was found to be 2 months on average. At the time of diagnosis, the average age was calculated as 8.25 months. While the duration of breastfeeding was 6 months on average, an allergy history was found in 23.1% of the families of the patients (n = 24). Respiratory findings were observed in 12 (11.53%) patients, dermatitis in 79 (75.96%), and GIS findings in 69 (66.34%). Multiple food allergies were detected in 19 (18.26%) of the patients. Potato allergy was found in 1 (5%), dried nuts in 2 (10.52%), and egg allergy in 16 (84.2%) of patients with multiple food allergies. In 44 (42.3%) of our patients with a diagnosis of Cow's Milk Protein Allergy (CMPA), blood eosinophil levels were found to be higher than normal, above 4% or 400 /  $\mu$ L. In 14 (73.7%) of our 19 patients with multiple food allergies, the blood eosinophil level was found to

be high. When patients were evaluated statistically, patients with multiple food allergies had higher eosinophil levels with statistical significance ( $P = 0.02$ ).

**Discussion and Results:** Cow milk protein allergy is the most common food allergy in the infant period. In this disease which affects many systems of the body, it is known that symptoms and growth-development retardation could be reversed by early diagnosis. It should be kept in mind that Cow's Milk Protein Allergies that present with gastrointestinal involvement can also be seen without evidence of blood test or skin prick test, so the diagnosis should be made with a well-established anamnesis, thorough examination and the food elimination diet. A significant elevation in blood eosinophil level was found in patients with CMPA who also had multiple food allergy. Therefore, especially in patients with eosinophilia and CMPA, it is thought that we can use food elimination diet by removing other foods, primarily eggs, according to the allergy frequency these foods have.

**Keywords:** Cow's milk protein allergy, allergic reaction, food allergy, eosinophilia, multiple food allergy

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                                        | iii  |
| ÖZET.....                                                                          | iv   |
| ABSTRACT.....                                                                      | vi   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                   | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                                      | xi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                              | xii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                               | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                             | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                             | 2    |
| 2.1. Tanım.....                                                                    | 2    |
| 2.2. Tarihçe.....                                                                  | 2    |
| 2.3. Epidemiyoloji.....                                                            | 3    |
| 2.4. İnek Sütü Alerjenleri.....                                                    | 5    |
| 2.4.1. $\beta$ -Laktoglobulin.....                                                 | 6    |
| 2.4.2. $\alpha$ -Laktalbumin.....                                                  | 7    |
| 2.4.3. Kazein.....                                                                 | 7    |
| 2.4.4. Sığır Serum Albümini.....                                                   | 8    |
| 2.4.5. Laktoferrin.....                                                            | 8    |
| 2.4.6. İmmünglobulinler.....                                                       | 9    |
| 2.5. Farklı Hayvan Sütlerinin Süt Proteinleri Arasındaki Çapraz Reaktiviteler..... | 9    |
| 2.6. Isıtma Sonucu Süt Proteinin Alerjenitesinin Etkilenmesi.....                  | 9    |
| 2.7. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması.....              | 10   |
| 2.7.1. Mukozal Bariyer.....                                                        | 10   |
| 2.7.2. Oral Tolerans.....                                                          | 11   |
| 2.8. Besin Alerjisinin Patofizyolojik Mekanizmaları.....                           | 12   |
| 2.8.1 Tip I/IgE Aracılı Hipersensivite.....                                        | 13   |
| 2.8.2 IgE Aracılı Olmayan Besin Reaksiyonu (Gecikmiş Tip Hipersensivite) .....     | 14   |
| 2.8.2.1. Tip II Antijen-Antikor Bağımlı Sitotoksik Reaksiyonlar.....               | 14   |
| 2.8.2.2. Tip III Antijen-Antikor Kompleks Aracılı ile Oluşan Reaksiyonlar .....    | 14   |
| 2.8.2.3. Tip IV Hücre Aracılı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları.....                  | 15   |
| 2.9. Besin Alerjisinde Tanımlar.....                                               | 15   |
| 2.10. Sistemlere Göre Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar .....             | 17   |



|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.10.1 Besin Alerjisi ile İlişkili Gelişen Anaflaksi.....                  | 17 |
| 2.10.2. Gastrointestinal Besin Alerjileri .....                            | 18 |
| 2.10.2.1. IgE Aracılı Gastrointestinal Aşırı Duyarlılık .....              | 18 |
| 2.10.2.2. Eozinofilik Özofajit.....                                        | 18 |
| 2.10.2.3. Eozinofilik Gastroenterit.....                                   | 18 |
| 2.10.2.4. Besin Proteini Kaynaklı Alerjik Proktokolit.....                 | 19 |
| 2.10.2.5. Besin Proteini Kaynaklı Enterokolit Sendromu.....                | 19 |
| 2.10.2.6. Oral Alerji Sendromu.....                                        | 19 |
| 2.10.3. Kutanöz Besin Alerjileri.....                                      | 20 |
| 2.10.3.1. Akut Ürtiker .....                                               | 20 |
| 2.10.3.2. Anjioödem.....                                                   | 20 |
| 2.10.3.3. Atopik Dermatit.....                                             | 20 |
| 2.10.3.4. Alerjik Kontakt Dermatit.....                                    | 21 |
| 2.10.4. Solunumsal Semptomlar.....                                         | 21 |
| 2.10.4.1. Astım.....                                                       | 21 |
| 2.10.4.2. Heiner Sendromu.....                                             | 21 |
| 2.11. İnek Sütü Alerjisinde Tanı.....                                      | 22 |
| 2.11.1. Öykü ve Fizik Muayene .....                                        | 22 |
| 2.11.2. Eliminasyon Diyeti.....                                            | 23 |
| 2.11.3. Deri Prick Testi .....                                             | 24 |
| 2.11.4. Serumda Alerjene Spesifik IgE Ölçümü.....                          | 24 |
| 2.11.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC).....                                | 25 |
| 2.11.5.1. Açık Besin Yükleme Testi.....                                    | 27 |
| 2.11.5.2. Tek Körlü Besin Yükleme Testi.....                               | 27 |
| 2.11.5.3. Çift Körlü Plasebo Kontrollü Besin Yükleme Testi.....            | 27 |
| 2.12. İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular.....                           | 28 |
| 2.12.1. Ani Gelişen IgE Aracılı Alerjik Reaksiyonlar .....                 | 28 |
| 2.12.1.1. Anafilaksi .....                                                 | 29 |
| 2.12.1.2. IgE Aracılı Gastrointestinal Reaksiyonlar .....                  | 30 |
| 2.12.1.2.1. Oral Alerji Reaksiyonları.....                                 | 30 |
| 2.12.1.2.2. Ani Gastrointestinal Alerji.....                               | 30 |
| 2.12.1.2.3. Kısa Bağırsak Sendromu Olan Hastalarda İnek Sütü Alerjisi..... | 31 |
| 2.12.1.3. IgE Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar.....                         | 31 |
| 2.12.1.4. IgE Aracılı Cilt Reaksiyonları.....                              | 31 |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.12.1.4.1. Akut Ürtiker ve Anjioödem.....                                 | 31 |
| 2.12.1.4.2. Temas Ürtikeri.....                                            | 32 |
| 2.12.2. IgE Aracılı Olmayan İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular.....     | 32 |
| 2.12.2.1. Atopik Dermatit.....                                             | 33 |
| 2.12.2.2. Gastrointestinal Reaksiyonlar.....                               | 33 |
| 2.12.2.2.1. Gastroözofageal Reflü (GÖR).....                               | 33 |
| 2.12.2.2.2. Krikofarengeal Spazm.....                                      | 34 |
| 2.12.2.2.3. Alerjik Eozinofilik Özofajit .....                             | 34 |
| 2.12.2.2.4. Besin Proteini ile İlişkili Enterokolit Sendromu: (FPIES)..... | 34 |
| 2.12.2.2.5. İnek Sütü Proteini İlişkili Enteropati.....                    | 35 |
| 2.12.2.2.6. Konstipasyon.....                                              | 35 |
| 2.12.2.2.7. İnfantil Kolik.....                                            | 35 |
| 2.13. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir.....                               | 36 |
| 2.14. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi.....                                    | 37 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                                 | 39 |
| 4. BULGULAR.....                                                           | 43 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                          | 52 |
| 6. SONUÇLAR .....                                                          | 57 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                                         | 59 |
| 8. EKLER .....                                                             |    |
| Ek 1: Etik Kurul Onayı .....                                               | 68 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |                                                               |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>İSPA:</b>                   | İnek Sütü Protein Alerjisi                                    |
| <b>IgE:</b>                    | İmmünoglobulin E                                              |
| <b>IgA:</b>                    | İmmünoglobulin A                                              |
| <b>IgM:</b>                    | İmmünoglobulin M                                              |
| <b>IgG:</b>                    | İmmünoglobulin G                                              |
| <b>ÇKPKBP:</b>                 | Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Provokasyonu                 |
| <b>DRACMA:</b>                 | Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy |
| <b>GİS:</b>                    | Gastrointestinal Sistem                                       |
| <b>P-K Test:</b>               | Prausnitz-Kustner testi                                       |
| <b><math>\alpha</math>-LA:</b> | $\alpha$ -laktalbumin                                         |
| <b><math>\beta</math>-LG:</b>  | $\beta$ -Laktoglobulin                                        |
| <b>Da:</b>                     | Dalton                                                        |
| <b>kDa:</b>                    | Kilo dalton                                                   |
| <b>UHT:</b>                    | Ultra High Temperature                                        |
| <b>GALT:</b>                   | Gut Associated Lymphoid Tissue                                |
| <b>TH-1:</b>                   | T Helper-1                                                    |
| <b>TH-2:</b>                   | T Helper-2                                                    |
| <b>TNF:</b>                    | Tumor Necrosis Factor                                         |
| <b>OFC:</b>                    | Oral Besin Yükleme Testi                                      |
| <b>GÖR:</b>                    | Gastroözefagial Reflü                                         |
| <b>AD:</b>                     | Atopik Dermatit                                               |
| <b>FPIES:</b>                  | Besin Proteini ile İlişkili Enterokolit Sendromu              |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Sindirilmiş besin antijenlerine karşı gastrointestinal bariyerler.....                             | 11 |
| Tablo 2. İnek Sütü Alerjisinde IgE ile İlişkili Bulgular.....                                               | 24 |
| Tablo 3. IgE aracılı olmayan veya miks tip İSPA’ de klinik bulgular.....                                    | 32 |
| Tablo 4. Tolerans Gelişimini Kolaylaştıran Faktörler.....                                                   | 37 |
| Tablo 5. Alerjen Spesifik IgE değerlerinin RAST sınıflaması.....                                            | 41 |
| Tablo 6. Hastaların Demografik Özellikleri .....                                                            | 44 |
| Tablo 7. Atopik ebeveynleri olan hastaların sistem tutulumlarının karşılaştırılması.....                    | 45 |
| Tablo 8. Yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi alımının GİS tutulumu ile karşılaştırılması .....      | 47 |
| Tablo 9. Yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi alımının eozinofili durumu ile karşılaştırılması ..... | 47 |
| Tablo 10. Anne sütü alımı ile GİS tutulumunun ilişkisi.....                                                 | 48 |
| Tablo 11. Tanı anında ölçülen Sp IgE, Deri Prick Testi, Eozinofili ve Total IgE sonuçları.....              | 49 |
| Tablo 12. Çoklu gıda alerjisi olan hastaların eozinofili durumu.....                                        | 51 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Fıstık, süt, yumurta, balık ve kabuklu deniz ürünleri alerjisi prevalansı.....      | 4  |
| Şekil 2. Besinlere verilen reaksiyonlar.....                                                 | 17 |
| Şekil 3. Besin yükleme testi yapılmaması gereken durumlar.....                               | 26 |
| Şekil 4. Oral besin yükleme testinde pozitif kabul edilen objektif semptomlar.....           | 27 |
| Şekil 5. Besinlerin Ambalajlarında Yazan ve İçeriği Süt Proteini Olan Yazılara Örnekler....  | 37 |
| Şekil 6. Ailede alerji öyküsü varlığı ve hastadaki klinik semptom ilişkisi.....              | 46 |
| Şekil 7. Hastalarımızda inek sütü dışında alerjilerinin olduğu diğer gıdaların dağılımı..... | 50 |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yediğimiz besinlere karşı vücudumuzun göstermiş olduğu ters immün yanıt olarak tanımlanmakta olan besin alerjileri, çocukluk yaş grubunda giderek artmaktadır. Besin alerjisi tek başına bir hastalık değildir. Klinikopatolojik bozuklukların spektrumu olarak tanımlanmalıdır (1). Bu nedenle besin alerjileri immün mekanizmalar ve etkilenen organa göre karşımıza akut ürtiker, anjioödem, egzama, gelişme geriliği, kanlı gaita, astım gibi solunum yolu hastalıklarına kadar birçok farklı belirti veya belirtilerin birlikte görüldüğü bir spektrum olarak çıkabilir (2). Alerjik hastalıkların etiyolojisi tam olarak bilinmemekte ve birçok etkeni olduğu düşünülmektedir. Bu çoklu değişkenler nedeni ile olsa gerek alerjik hastalıkların sıklığı ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile değişkenlik göstermektedir (3).

Besin alerjileri, immünoglobulin E (IgE) aracılı ya da IgE aracılı olmayan şeklinde ayrılmaktadır. Besin alerjisinde altın standart olarak çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu (ÇKPKBP) olarak belirtilmesine rağmen, deri prick testi 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 (4).

Çalışmamızda; Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Polikliniklerimizde takipli olan inek sütü protein alerjisi tanımlı hastalarımızın, doğal seyri, tolerans gelişimi ve toleransa etki eden faktörleri belirlemeyi hedefledik. Ocak 2014 – Temmuz 2019 yılı arasında polikliniğimizde inek sütü protein alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, laboratuvar bulguları ve deri prick testleri değerlendirildi.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Gıdanın alımından sonra gelişen anormal reaksiyonlar, besin reaksiyonu olarak tanımlanır. Besinler çiğ, yarı işlenmiş ya da işlenmiş olarak yenilebilir. Doğum sonrası herhangi bir zaman diliminde almış olduğumuz inek sütünden sonra da vücudumuzda istenmeyen reaksiyonlar gelişebilir. Bu anormal reaksiyon ilk ya da tekrarlayan kerelerde ve herhangi bir yaşımızda karşımıza çıkabilir. Alerji, Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy' de (DRACMA) ve Dünya Alerji Organizasyonu' nda spesifik immün mekanizmalarla başlatılan bir hipersensitivite reaksiyonudur şeklinde tanımlanmıştır. İnek sütü alerjisi olan çocukların alerjik durumu IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan olarak ikiye ayrılır. IgE aracılı alerjisi olan çocuklar atopik bünyeli olup egzama, alerjik rinit ve/veya astım ile birlikte görülebilir. IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi olan çocuklarda ise bu alerji kendini genellikle gastrointestinal (GIS) semptomlarla gösterir (5).

### **2.2. Tarihçe**

Besine bağlı alerjiler tarihte ilk defa Hipokrat tarafından 2000 yıl kadar önce tariflenmiştir. Yine aynı şekilde Romalılar da, diğer insanlarca tüketilen ve kendilerinde herhangi bir reaksiyona sebep olmayan besinlerin ara sıra bazı insanlarda olumsuz reaksiyonlara neden olduğu bildirmişlerdir. Prausnitz ve Küstner iki araştırmacı 1921 yılında alerji gelişimi için kendileri üzerinde deney yapmışlardır. Bu deney ile aslında alerji konusunda tarihte yeni bir çağ açılmıştır. Bilinen balık alerjisi olan Küstner' in serumu Prausnitz' in ön koluna enjekte edilmiştir ve ardından Prausnitz' in dış etken ile duyarlı hale getirilen ön kolundaki bölgede ateş ve kızarıklık görülmüştür. Bundan sonra Prausnitz-Kustner testi (P-K test) bir hastanın herhangi bir spesifik alerjene karşı reaksiyon gösterip göstermediğini belirlemek için en sık kullanılan testlerden biri olmuştur (6). Besin alerjileri olan çocukların diyetlerinden bu besinleri çıkartmanın zorluğu nedeni ile tarihte bu besinlere karşı desensitizasyon çalışmaları da yapılmaya çalışılmıştır. Süt alerjisine karşı desensitizasyon

alışmaları ilk defa 1905 yılında Finkelstein tarafından yapılmaya başlanmış ve bu çalışma süresince günde 2-3 damla sütün çocuğa verilmesi ile desensitizasyon sağlandığı gözlenmiştir. Yine 1908 yılında da Schofield tarafından yumurta alerjisi olan çocuklara içerisinde çiğ yumurtanın 10000'de 1'i ve az miktarda kalsiyum laktat taneciği içeren bir hapı her gün kademeli olarak arttırıp vererek 8 ayın sonunda alerji konusunda başarıya ulaşmıştır (7). Yıllar içinde bu şekilde birçok çalışma yapılarak besin alerjileri hakkında tanısında ve tedavisinde ilerleme sağlanmıştır.

### 2.3. Epidemiyoloji

Besin alerjisinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalara göre besin alerjisinin günden güne arttığı tahmin edilmektedir. Besin alerjisinin prevalansını belirlemeyi güçleştiren birçok faktör vardır. Bunlar; alışmalar arası tutarsızlıkların olması, çalışmalarda sadece yaygın görülen besin alerjilerinin kullanılması, insidansın son 10-20 yılda değişmesi, IgE aracılı 170' den fazla besinin dâhil edilmemesi gibi faktörlerdir. Çocuklarda görülen en sık görülen besin alerjisi ise inek sütü alerjisidir (8).

Besin alerjisi, Rona ve arkadaşları tarafından, 2007 yılında 51 ülkeden gelen verilerle meta analiz yöntemi ile yapılan çalışmaya göre 5 farklı besine göre (süt, balık, kabuklu deniz ürünü, fıstık, yumurta) ayrı ayrı sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmaya göre prevalans yetişkinlerde %13, çocuklarda ise %12' dir. Bu çalışmanın sonuçları Şekil-1 de görülmektedir (9).



| Tanı kriteri                                              | Ortalama prevalans | Fıstık    | Süt  | Yumurta | Balık | Kabuklu deniz ürünleri |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-----------|------|---------|-------|------------------------|
| Kendi semptomunu belirten: Çocuklar                       | %12                |           |      |         |       |                        |
| Kendi semptomunu belirten: Yetişkinler                    | %13                |           |      |         |       |                        |
| Kendi semptomunu belirten: Tüm yaş grupları               |                    | %0.6      | %3*  | %1      | %0.6  | %1.2                   |
| Semptom ile birlikte DPT veya Serum IgE: Tüm yaş grupları | %3                 | %0.8      | %0.6 | %0.9    | %0.2  | %0.6                   |
| Besin provokasyon testi: Tüm yaş grupları                 | %3                 | Bilgi yok | %0.9 | %0.3    | %0.3  | Bilgi yok              |

DPT: Deri prick testi, \*: Çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek prevalans olduğu bilinmektedir. Kesin olmamakla birlikte çocuklarda %6-7, erişkinlerde %1-2 oranlarında olduğu düşünülmektedir.

Şekil 1. Fıstık, süt, yumurta, balık ve kabuklu deniz ürünleri alerjisi prevalansı

Besin alerjileri gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha fazla görülmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri’nde besin alerjisi oranının %3,5’ larda olduğu tahmin edilmektedir (10). Ayrıca yapılan çalışmalarda besin alerjilerinin diğer bütün alerjiler gibi, dünyadaki bütün ülkelerde arttığı bilinmektedir. Örneğin yapılan bazı çalışmalarda yer fıstığı alerjisinin Büyük Britanya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde son 10 yılda iki katına çıktığı saptanmıştır (11).

Son yıllarda artmakta olan besin alerjileri ile çevresel etmenler, genetiğimiz ve beslenme durumumuz arasındaki etkileşimler gözden kaçmamaktadır. Besin alerjilerinin genetik ile çok güçlü bir bağı vardır. Yapılmış olan ikiz çalışmalarında, dizigotik olan ikizlerin %7’sinde, monozigotik olan ikizlerin ise %64’ünde yer fıstığı alerjisinin her ikisinde de görüldüğü saptanmıştır. Yine bir kişinin kardeşinde yer fıstığı alerjisi olması halinde herhangi bir insana göre 6 kat daha fazla yer fıstığı alerjisi olma olasılığı olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (12).

Genetik yapımızın alerjilere olan yatkınlığımızın önemli bir parçası olduğunu biliyor olsak da; çevresel etkenler ve beslenmenin de önemi yadsınamaz. Çevresel etkenler ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlere “hijyen hipotezi” şemsiyesi altında bakarsak, gelişmiş ülkelerde

çocukların daha az enfeksiyona maruz kalması ve diğer yandan kırsal kesimde yaşayan ya da gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocukların daha sık enfeksiyonlar ile karşılaşması ve buna bağlı olarak da maruz kalınan endotoksin miktarı ile ilgili alerji sıklıklarında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Daha az maruz kalınan enfeksiyonlar ile birlikte alerjik hastalıkların arttığı da bilinen bir gerçektir (2).

Dünyada günden güne atopik dermatit, alerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalıklar ile birlikte besin alerjisi prevelansı da giderek artmaktadır. Bu besin alerjilerinde 0-3 yaş grubunda en sık görülenler inek sütü, yumurta beyazı, soya alerjisidir. Yaşın artması ile birlikte fıstık, fındık ve balık gibi besinler alerji sıralamasında üst sıralara çıkmaktadırlar (13).

Farklı ülkelerde yapılmış olan prospektif çalışmalara göre yeni doğan bebeklerin yaklaşık %2,2-2,5' unda hayatlarının ilk yıllarında inek sütüne karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmektedir(14, 15). Bebeklerin inek sütü alerjisi ile ilgili ülkemizde yapılan çalışma sayısı sınırlı miktardadır. Dr. Altıntaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu Türk infantlarda inek sütü alerjisinin prospektif olarak incelendiği çalışmada, inek sütü alerjisi sıklığı %1,55 olarak bulunmuştur (16). Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'ne 2002-2007 yılları arasında başvurmuş olan besin alerjisi tanılı çocukların dâhil edildiği bir epidemiyolojik çalışmada bir yaşından küçük olan çocuklardaki alerjinin en sık inek sütü ve yumurta alerjisi olduğu, bir yaşından büyük çocuklarda ise et, balık, fındık, fıstık ve ceviz alerjisi olduğu saptanmıştır (17).

Avrupa'da süt ve yumurta alerjisine yönelik yapılan çalışmalarda; Danimarka'da yapılmış olan bir kohort çalışmada 1749 çocuk doğumu itibari ile 3 yaşına kadar takip edilmiştir. Bu çocukların anamnezleri, oral besin provokasyon testleri, deri prick testleri ve spesifik IgE' leri değerlendirilmiştir. Bu çocukların %6,7 'sinde süt alerjisi saptanmış ve bunların da %2,2' sine kesin tanı konulmuştur. Tanı konulan 39 çocuğun %54'ünde IgE aracılı süt alerjisi saptanırken, geriye kalan %46' sısı ise IgE aracılı olmayan şekilde sınıflandırılmıştır (18).

## **2.4. İnek Sütü Alerjenleri**

Yenidoğan bebeklerin beslenme düzenine ilk giren yabancı protein inek sütüdür. İnek sütünün içinde bulunan en az 20 protein bileşeni insanlarda antikor yapımına neden olur (19).

Bunların kimisi minör, kimisi majör alerjenlerdir. Başlıca proteinlerini kazein ve serum proteinleri oluşturmaktadır. Süt proteini fraksiyonları, kazein ve whey proteini olarak adlandırılabilirler. Kazeinler süte görünüm olarak “sütsü” görünümü veren miçel komplekslerde bulunur. İnek sütündeki proteinlerin %80' i kazeinden oluşur. Kazein;  $\alpha$ S1,  $\alpha$ S2,  $\beta$  ve  $\kappa$ -kazein olmak üzere 4 fraksiyona sahiptir. Ancak %75' ini alfa S1 ve beta kazein oluşturur. Serum proteinleri ise  $\beta$ -Laktoglobulin ( $\beta$ -LG),  $\alpha$ -laktalbumin ( $\alpha$ -LA), sığır serum albümini ve immünoglobülinlerden oluşmaktadır. Bunlara ilaveten bazı minör proteinler de mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre, insan sütünün içinde  $\beta$ -Laktoglobulinin bulunmaması nedeni inek sütünün en önemli alerjen proteini olarak kabul edilmiştir (5). Çünkü süt alerjisi olan hastaların %82'sinin  $\beta$ -LG'e karşı duyarlı oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle inek sütündeki esas alerjenin  $\beta$ -LG olduğu bildirilmektedir (20). Süt alerjenleri kaynatma, pastörizasyon ve evaporasyon işlemlerinden sonra da biyolojik aktivitelerini korurlar (21). Kalıcı alerjide ise en önemli rolü kazeinlerin oynadığı bildirilmiştir. Bu nedenle erişkin dönemde görülen süt alerjisi için en önemli süt alerjeni olduğu düşünülmektedir (22, 23).

#### 2.4.1. $\beta$ -Laktoglobulin

$\beta$ -Laktoglobulin; inek sütü serum proteinlerinin yarısını oluşturan protein olup anne sütünde bulunmaması nedeni ile alerjiden sorumlu tutulan ve sütün en önemli çözünür proteindir. Molekül ağırlığı 18350 Da' dır. 162 aminoasitten olmuştur. Asidik (pH < 7,5-8,0) koşullarda iken monomerik form gösteren bu globüler protein, stabilizasyonunu iki disülfid bağı yapmaktadır (24, 25).

Süt proteinleri ve bunlardan özellikle  $\beta$ -Laktoglobulin esansiyel aminoasit içeriği bakımından oldukça zengindir. Ancak  $\beta$ -Laktoglobulin mide sindirimine dirençlidir ve hidrolizi sonucu sindirilememiş  $\beta$ -Laktoglobulin veya yüksek molekül ağırlıklı peptidler açığa çıkar. Ortaya çıkan bu yapılar çoğunlukla bağırsak mukozasına kadar yapısı hiç bozulmadan ulaşırlar. Burada da bağırsak bariyerini aşp, alerjenik reaksiyonları tetikleyebilirler. Bununla birlikte esansiyel aminoasitlerden de yeterince yararlanılamamış olur (25, 26).

#### 2.4.2. $\alpha$ -Laktalbumin

Serum proteinlerinin hemen hemen dörtte birini oluşturan  $\alpha$ -Laktalbumin ( $\alpha$ -LA) lizozim ailesine mensup olan ve kalsiyum bağlayıcı, monomerik, globüler bir proteindir. Molekül ağırlığı 14200 Da olup, 123 aminoasitten oluşmuştur.  $\alpha$ -Laktalbumin 4 disülfid köprüsü ile yapısını oluşturması nedeni ile 2 disülfid bağı ile yapısı oluşturulan  $\beta$ -Laktoglobüline göre ısıcağa karşı stabilitesi daha yüksektir (27, 28). Alfa laktalbumin süt bezlerinde üretilir ve yapılmış çalışmalara göre bu zamana kadar analiz edilmiş tüm sütlerde var olduğu gösterilmiştir (5). Alfa laktalbuminin inek sütünde bulunan amino asit kompozisyonunun %74'ü anne sütünün içeriğinde bulunan  $\alpha$ -LA' nin amino asit içeriği ile aynı olduğu; %6'sının da kimyasal olarak benzerlik gösterdiği saptanmıştır (27, 28). Fakat anne sütünde bulunan  $\alpha$ -LA ile inek sütünün içerisinde bulunan  $\alpha$ -LA' in bu kadar fazla benzemesine rağmen alerjenik potansiyeller ile ilgili yapılan çalışmalarda; alerjik hastada yapılan kan tahlillerinde  $\alpha$ -LA' e de ait IgE bağlayıcı epitoplar gösterilmiştir. Buna karşın; kalıcı inek sütü alerjisi şüphesi olan çocukların hiçbirinin kan tahlillerinde bu IgE bağlayıcı epitoplar saptanamamıştır. Yapılan bütün bu çalışmalar dahilinde halen  $\alpha$ -LA' nin inek sütü alerjisindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (29-31).

#### 2.4.3. Kazein

Kazein inek sütü proteinlerinin %80'ini oluşturur. Kazeinin 4 farklı fraksiyondan meydana geldiği bilinmektedir. Bu fraksiyonların %40'ını  $\alpha$ s1-, %35'ini  $\beta$ -, %12,5' ini  $\alpha$ s2-, ve %12,5' ini de  $\kappa$ -kazein oluşturur. Bir diğer fraksiyon olan  $\gamma$ -kazein ise çok düşük oranda bulunur.  $\gamma$ -kazein,  $\beta$ -kazein' den sütün doğal enzimi olan plazmin ile proteolizi sonucu yan ürün olarak meydana gelir. Kazein, kalsiyum ve fosfat taşınmasında görev alır ve midedeki sindirimin etkin şekilde olması için pıhtı oluşturmakta görev alır. Kazein pH 4,6' da düşük çözünürlük gösterir ve fosfat gruplarının serin aminoasidiyle esterleştiği konjüge bir proteindir (5). Alerjik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda çok büyük oranda tüm kazein fraksiyonlarına karşı duyarlılık saptanmıştır. Ancak IgE cevaplarının büyük oranda farklılık gösterdiği bulunmuş olup, bu konuya kazein fraksiyonlarının oranlarının değişiklik göstermesinin sebep

olduğu düşünölmüştür. Bununla birlikte kalıcı alerjide kazeindeki lineer IgE epitoplarının büyüklüğünün rol oynadığı düşünölmektedir (32, 33).

#### **2.4.4 Sığır Serum Albümini**

Sığır serum albüminleri serum proteinlerinin yaklaşık %5' ini oluşturur. Molekül ağırlığı 66,4 kDa olan bu protein insan serum albüminine çok benzer yapıdadır. Bu proteinin vücudumuzdaki asıl görevi; metabolizma, taşıma, ligandların dağıtılması ve serbest radikallerden koruma ve kan kolloid basıncının düzenlenmesi şeklinde sıralanabilir. Sığır serum albümininin protein çekirdeğinin içerisinde 17 adet disülfid bağı bulunur. Bu bağların bulunduğu yeri itibari ile ulaşımı zor olması nedeni ile denatürasyon şartları gelişse bile stabilitesinin bozulması oldukça güçtür. Sığır serum albümininin çekirdeğinde bulunan bu disülfid bağları, bu molekülün yapısında var olan doğal antijenik determinantların korunmasında çok önemli bir göreve sahiptir.(34-36) Sığır serum albümininin, sadece inek sütü alerjisinde değil, aynı zamanda sığır etine karşı gelişen alerjilerde de rolü vardır (37).

Proteoliz sonucu açığa çıkan peptidlerden alerji açısından en kritik dizinin 524 - 542 peptid dizilerinin olduğu düşünölmekte birlikte yapılan farklı hayvan türleri üzerindeki çalışmalarda bu epitopik dizilerin değişebileceği gösterilmiştir (38).

#### **2.4.5. Laktoferrin**

Laktoferrin 76 kDa molekül ağırlığındadır. Tüm süt proteinlerinin genellikle %1' inden daha azını oluşturur. Laktoferrinin asıl görevi demir bağlamak olup; bu etkisi ile birlikte gelişiminde demirin çoğalmasında çok önemli yer aldığı bakteriler için, demiri ortamdan uzaklaştırmak sureti ile organizmayı enfeksiyonlardan korurlar. Anne sütünde ve kolostrumda bulunan laktoferrin miktarı, inek sütüyle kıyaslandığında oldukça yüksektir (39, 40).

Süt alerjisi olan hastalar üzerinde yapılmış olan bazı çalışmalarda laktoferrinin de süt alerjeni olabileceği hipotezi kurulmuş olup buna kanıt olarak süt alerjisi olan bazı kişilerin kanlarında inek sütünün içerisindeki laktoferrin proteinine karşı oluşturulmuş IgE' lerin de saptanabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmalarda bu durumun bu hastaların

bütün inek sütü proteinlerine karşı IgE oluşturmuş olduğundan da olabileceği açıklanmıştır (19). Yine bazı hayvan çalışmalarında da laktoferrine karşı duyarlılık olduğu saptanmıştır (41).

Bununla birlikte bu güne kadar yapılmış bütün çalışmalara karşın, laktoferrine IgE veya T hücrelerinin bağlanacağı epitoplarının mevcudiyeti tespit edilebilmiş değildir (36).

#### **2.4.6. İmmünoglobulinler**

Toplam süt proteinlerinin %1'ini oluşturan immünoglobulinler, serum proteinlerinin de %6'sını oluşturur. İmmünoglobulinler Y şeklinde bir yapıda olup, kendi molekülünün içinde ve moleküllerin arasında disülfid bağlarıyla bağlıdırlar. 4 adet polipeptid zincirinden meydana gelen immünoglobulinlerin inek sütünde bulunan izotopları IgG, IgA ve IgM şeklinde isimlendirilirler (42). İnek sütünün içeriğinde bulunan immünoglobulinlerin alerjen olması ile ilgili bulgular oldukça kısıtlıdır. Fakat yapılmış olan bazı çalışmalarda alerjik hastalarda bulunan IgE'lerin IgG'ye bağlandığının gösterilmesi nedeni ile bu proteinlerin de alerjiye neden olduğu öne sürülmüştür (43, 44). Ancak IgG' nin T ve B hücrelerinin bağlanacağı epitopları henüz aydınlatılamadığı için şimdilik IgG de bir süt alerjeni olarak dşnlebilmiş değildir (36).

#### **2.5. Farklı Hayvan Sütlerinin Süt Proteinleri Arasındaki apraz Reaksiyonlar**

Yapılan çalışmalarda inek, koyun ve keçi sütlerinin süt proteinleri arasında var olan yapısal benzerlikler nedeni ile gelişen çapraz reaksiyonun varlığı gösterilmiştir. İnek sütüne karşı alerjisi olan çocukların en az %90' ının keçi sütüne karşı da alerjisi olduğu saptanmıştır (45).

#### **2.6. Isıtma Sonucu Süt Proteinlerinin Alerjenitesinin Etkilenmesi**

İnek sütü, insanlara sunulmadan önce olası patojenlerin öldürülmesi ya da azaltılması amacı ile pastörizasyon gibi bazı teknolojik işlemlere maruz kalır. UHT (Ultra-High-

Temperature) (ani yüksek ısıtma) teknolojisi ve evaporasyon (kuru harmanlama veya ıslak karışımı sprey yöntemi ile kurutma) gibi teknolojik yöntemlerin inek sütü proteinlerinin alerjik özelliğindeki etkisi yok sayılabilir ya da çok az olarak bilinir. Bununla birlikte sütün 10 dakika boyunca kaynatılmış olmasının sığır serum albümini ve  $\beta$ -laktoglobuline reaksiyon gösteren hastalarda deri prick testinin cevabını azaltır iken, kazeine karşı duyarlanmış hastalarda gelişen kızarıklık ve döküntü gibi semptomlara etkisi olmaz (46). Yapılan farklı çalışmalarda çiğ süt ile ısıtılmış sütün karşılaştırılması sonucunda alerji oluşturmaları arasında bir fark saptanamamıştır (47). Günümüz şartlarında uygulanan sterilizasyon işlemlerinden ısıtma pastörizasyondan daha fazla kullanılmaktadır. Ancak ısıtma yöntemi ile bazı alerjenik özelliklerinin arttığı gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (5, 48).

## **2.7. Gastrointestinal Sistemde Besin Antiijenlerinin Karşılanması**

### **2.7.1 Mukozal Bariyer**

Gastrointestinal sistemin asıl görevi ağız yolu ile almış olduğumuz besini sindirip enerjiye ve emilerek hücrelerimizin büyümesi için kullanılabilecek bir forma dönüştürmektir. Bu süreçte intestinal sistemimizin vücudumuza zararlı olan ve zararsız olan yabancı proteinleri tanınması bağışıklık sistemimizin gerekliliğidir. İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmaların her ikisi de bu zararlı yabancı proteinleri engelleyerek mukozal bariyeri oluştururlar. Böylece vücudumuzu bakterilere, parazitlere, virüslere ve zararlı besin proteinlerine karşı korurlar (5). Gastrointestinal sistemdeki fizyolojik ve immünolojik bariyerler olmasına rağmen besin alerjenleri kan dolaşımımıza geçerek bütün vücudumuza yayılabilir. Bu bariyerler doğum sonrası ilk yıllarımızda yeterince olgunlaşmamıştır. Mukozal immün sistem faydalı bakterilere ve besinsel proteinlerine karşı tolerans geliştirilirken, aynı zamanda enterik patojenleri de öğrenerek bir cevap oluşturmalıdır. Bu cevap süreci zamanla gelişmektedir. Doğru cevabın verilmesini sağlayan bu görevi, vücuttaki en büyük lenfoid organ olan GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) yapmaktadır (49). Yine yapılmış olan çalışmalara göre bağırsak bariyerini geçen makro moleküllerin atopiye yol açtığı ve buna da mukozal yaralanma sonucu besinlere karşı gelişen lokal hipersensitivitenin sebep olduğu düşünülmüştür (50). Alerjenlere, patojenlere karşı vücudumuzda gelişen gastrointestinal

bariyerimiz immünolojik ve fizyolojik bariyer olarak ayrılır. Bu gastrointestinal bariyerlerimiz Tablo.1 de gösterilmiştir (5).

**Tablo.1. Sindirilmiş besin antijenlerine karşı gastrointestinal bariyerler**

| İmmünolojik Bariyerler                                                                                                                                                                                                                                 | Fizyolojik Bariyerler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>- Sindirilmiş antijenlerin nüfuzunu engellerler:</b> Barsak lümenindeki antijene özgü s-IgA ile</p> <p><b>- Gastrointesinal bariyerlere nüfuz eden antijenleri temizlerler:</b> Serum antijene özgü IgA ve IgG Retiküloendotelial sistem ile</p> | <p><b>- Sindirilmiş antijenlerin bozulması:</b> Mide asidi ve pepsinler, Pankreas enzimleri, İnce barsak enzimleri, İnce barsak epitelyal hücre lizozim aktivitesi ile</p> <p><b>- Sindirilmiş antijenlerin nüfuzunu engeller:</b> İnce barsak mukus katmanı (glikokaliks), İnce barsak mikrovillus membran bileşimi, İnce barsak peristaltizmi ile</p> |

Sindirilmemiş ya da işlenmemiş olan proteinler bağırsak epitelinde mukozal immün sistemle karşılaşırlar. Antijenleri bağırsaktaki dentritik hücreler sunarlar. Peyer plaklarında bulunan M hücreleri bu sunulan antijen partiküllerini alırlar ve subepitelyal dentritik hücrelere gönderirler. Çözünen antijenler bağırsak epitelindeki lamina propria tabakasında bulunan T hücreler veya makrofajlarla karşılaşırlar. Bu karşılaşmanın ardından besin alerjenlerine karşı, Peyer plaklarındaki CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> olan T hücreler tarafından aktif immün cevap oluşturulur (51).

### 2.7.2. Oral Tolerans

Oral tolerans, vücudumuza aldığımız zararsız besin antijenlerine karşı oluşmakta olan immünolojik yanıtın baskılanması ya da önceden oluşan antijenlere karşı özel immünolojik yanıtsızlık şeklinde tanımlanabilir. Oral tolerans, daha önceden emilmiş ve dolaşıma katılmış olan besin antijenlerinin bağırsaklarımızdaki lenfoid dokular ile işlenerek, tolere edilebilir hale getirilmesi ile gerçekleşir. Ancak halen tolerans gelişimine sebep olan mekanizmalar tam olarak çözümlenememiştir (52). Mikrobiyotamız ve bağırsak floramız oral toleransın gelişmesinde



önemli rol oynamaktadır. Yapılan bazı çalışmalara göre steril ortamlarda yetiştirilen deney hayvanlarında oral toleransın gelişmediği görülmüştür (53). Bazı çalışmalarda da anne sütü ile beslenen kişilerde oral tolerans gelişiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir (54). Süte karşı kazanılan tolerans TH1 aracılı hücresel yanıtta değişim ile oluşur. Bu değişim ile birlikte bir taraftan mukoza insanları zararlı immün cevaptan korunurken, bir taraftan da hassas kişilerde oluşacak alerjik reaksiyonların en aza indirilmesi sağlanır. Bu değişimler, süt alerjenlerinin intestinal mukozayla buluşması ile başlar (55).

Oral toleransın gelişmesi birçok faktöre bağlıdır (5). Bunlar:

- Genetiğimiz,
- Besin maddesinin vücudumuza alım sıklığı,
- Antijenik yapı ve aldığımız doz,
- Antijen ile ilk karşılaşma yaşı,
- Alıcı kişinin bağışıklık durumu şeklinde sıralanabilir.

Alıcının gastrointestinal sistemine erken ve yüksek dozda alınan proteinler, tolerans gelişiminde çok büyük rol oynarlar (56).

## **2.8. Besin Alerjisinin Patofizyolojik Mekanizmaları**

Besin alerjisi, en iyi bilinen ve tanımlanan alerjik yanıt olmak ile birlikte; üzerinde de en çok çalışma yapılmış alerjik yanıttır. Almış olduğumuz gıdalara karşı gelişen oral toleranstaki herhangi bir eksiklik sonucunda bu besine karşı gelişen spesifik IgE antikorlarının aşırı üretimi oluşur ve bu da vücudumuzda belirli semptomlara sebep olur. İnek sütü alerjisi de alerjisi olmayan diğer insanların tolere edebildiği dozlarda inek sütü alımı sonrasında gelişen ve objektif olarak gözlenebilen ve tekrarlayan kereler de yine aynı semptomların oluşması durumudur. İnek sütü alerjisi, IgE ve hücre aracılığı ile olabilmektedir. Çoğu zaman da her iki mekanizmanın birden alerjide rol aldığı görülmektedir. Süt alerjisi eğer IgE molekülü aracılığıyla oluşuyorsa “*atopik besin alerjisi*” tanımı uygundur. Eğer IgE değil, diğer immünolojik mekanizmalar ile oluşuyorsa IgE aracılı olmayan besin alerjisi olarak tanımlanır (57). İnek sütü alerjisi, “Gell ve Coombs” tarafından tanımlanan 4 temel tip immünolojik reaksiyon ile gelişir.

1- Tip I veya IgE aracılı hipersensivite

Ürtiker, anjioödem ve/veya anafilaktik şok gibi ani gelişen semptomlara neden olabilir.

2- Tip II - Sitotoksik reaksiyon

Antijen hücre yüzeyine bağlanır ve IgG, IgM ve IgA gibi antikor üretimi ve membran hasarlanmasına yol açar.

3- Tip III - Arthus tipi reaksiyon

Antijen, antikor ve kompleman immün kompleks oluşturarak küçük damarlara veya böbrek glomerüllerine çökerler.

4- Tip IV - Geçikmiş reaksiyon

T lenfositlerin duyarlanması aracılığı ile olur.

Tip I reaksiyon en yaygın görülen hipersensivite reaksiyonudur. Klasik alerjik reaksiyon olarak da bilinir. Diğer üç tip reaksiyon ise IgE aracılı olmayan reaksiyonlar olarak bilinir; öyküde sorgulanmaları ve tanınmaları daha güçtür ve mekanizmaları daha az anlaşılmıştır. Alerjisi olan bir kişide, birden çok immün yanıt aktive olabilir. Buna rağmen IgE aracılı reaksiyon diğerlerine göre daha sık oranda gözlenmektedir (58).

### 2.8.1. Tip I / IgE Aracılı Hipersensivite

Tip I hipersensivite/IgE aracılı hipersensivite, en iyi bildiğimiz ve en anlaşılan alerjik besin reaksiyonlarıdır. Oral toleransın gelişmesinde ortaya çıkan bir yetersizlik ya da bozukluğun ardından, besine özgü gelişen IgE antikorlarının aşırı üretimi görülür. Bu gelişen besine özgü spesifik antikorlar, mast hücreleri ve bazofillerdeki FcεRI reseptörlerine bağlanmada yüksek afinite gösterirler. Ancak makrofaj, monosit, trombosit ve lenfositlerde bulunan FcεRII reseptörlerine bağlanma afiniteleri düşüktür. Besin alerjenleri mukozal bariyerlere yayıldıklarında ve mast hücre, bazofil hücre yüzeyine bağlanmış olan IgE molekülleri arasında çapraz bağlanma meydana gelir. Bunun sonucunda da mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli mediatörler salgılanır. Bu mediatörler, ani aşırı duyarlılık semptomlarıyla sonuçlanan vazodilatasyon, düz kas kasılması ve mukus sekresyon artışına sebep olurlar. Semptomların ortaya çıkışı çok hızlıdır. Alerjene maruziyetten dakikalar ya da saatler sonra gelişen semptomlar nedeni ile, IgE aracılı alerji genellikle ani başlayan hipersensivite olarak bilinir (56). Tip I/IgE aracılı hipersensivite 2 aşamada gerçekleşir. Birinci aşama sensitizasyon

olarak adlandırılabilir. Sensitizasyon, immün sistemin süt proteine karşı aşırı miktarda IgE antikorı üretmeye programlanmasıdır. İkinci aşama ise, üretilen bu çok miktardaki antikorların mast hücre ve bazofillerin yüzeyine yapışarak alerjen spesifik olayları başlatılmasıdır. Süt proteinleri ile tekrarlayan kereler karşılaşmalar ise aktivasyon olarak değerlendirilir (5).

IgE aracılı inek sütü alerjisi bir çok organı etkiler (59, 60). Örneğin;

- Deri: Ürtiker, anjioödem, ve kaşıntılı morbiliform kurdeşen
- Sindirim sistemi: Oral alerji sendromu (dudak, dil ve damakta pruritis ve kabarcık), bulantı, kusma, bağırsaklarda aşırı gaz oluşması ve ishal
- Solunum sistemi: Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hırıltılı solunum (wheezing), astım, larinks ödemi, stridor
- Kardiyovasküler sistem: Hipotansiyon, şok

## **2.8.2. IgE Aracılı Olmayan Besin Reaksiyonu (Gecikmiş Tip Hipersensivite)**

### **2.8.2.1. Tip II Antijen-Antikor Bağımlı Sitotoksik Reaksiyonlar**

Antijenler bir hücreyle bağlandığında belirli bazı antikorlar ortaya çıkar. Antijenlerin yüzey ile bağlanmasının ardından aktive olup ortaya çıkan bu antikorlar, doku yaralanmasına neden olurlar. Doku yaralanması ardından da çok çeşitli mediatörler salgılanır. Çok az sayıda yapılmış çalışmalarda Tip II reaksiyon ile gösterilmiş etkilenmeler olmasına rağmen besine karşı oluşan alerjik reaksiyonların gelişiminde Tip II reaksiyonunun rolü açısından çok az sayıda kanıt vardır.

### **2.8.2.2. Tip III Antijen-Antikor Kompleks Aracılı ile Oluşan Reaksiyonlar**

Tip III yani immün kompleks aracılı hipersensitivitede çözünebilir antijen komplemanı ve depolanmış fagositleri aktive edebilir. Lökositler dokuya zarar veren mediatörleri salabilir ve fagositleri aktive ederek doku hasarına neden olabilir (61).

### 2.8.2.3. Tip IV Hücre Aracılı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları, atopik dermatit, özofajit ve çölyak hastalığı gibi birçok gastrointestinal sistem hastalığına sebep olur (14, 62). IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisinde immünolojik mekanizmalar hala net olarak anlaşılmış değildir. Cilt ve sindirim sistemi semptomları olan inek sütü alerjili çocuklarda TNF-alfa' nın salındığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. TNF sekresyon paterninin inek sütü alerjili çocuklarda oral provokasyon testi gibi hastalığın relapsını tahmin etmede prediktif bir test olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak alınan inek sütü proteinlerinin TH1 ve TH2 lenfositler aracılığı ile yenidoğanlarda nekrotizan enterekolit yaptığı gösterilmiştir (5). İnek sütü alerjisi olan infantların çoğu ve erişkinlerin büyük çoğunluğunda kanda süt spesifik IgE ve deri testleri ölçümleri negatif olarak bulunur (63). IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda süt alımının ardından geçen bir saat sonrasında günler sonrasına kadar olan sürede semptomlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle gecikmiş hipersensivite olarak isimlendirilir. Hücrel aşırı duyarlılık ile gelişen besin reaksiyonlarının çoğunluğu, özellikle bebek ve çocuklarda ortaya çıkan gastrointestinal sistemle ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (62). Bulantı, şişkinlik, intestinal rahatsızlıklar ve ishal gibi bulgular laktoz intoleransının birçok semptomuna benzer ve bu nedenle bazen hastalara yanlış tanı koyulabilir. Süte karşı olan IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar tamamen birbirinden ayrılan mekanizmalar değildir. İmmünolojik mekanizmaların bir karışımı olarak düşünülür. IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi erişkin çağlarda daha sık görülür ve daha fazla doğal iyileşme seyri mevcuttur. IgE aracılı inek sütü alerjisi okul yaşlarına kadar sürer. IgE aracılı inek sütü alerjisi diğer atopik durumların görülmesi için de risk faktörüdür (64).

### 2.9. Besin Alerjisinde Tanımlar

Mart 2009' da Joshua Boyce başkanlığında toplanan koordinasyon komitesi tarafından çeşitli tanımlar yapıldı. Alerji ve alerjik hastalık terimleri IgE aracılı ve IgE aracısız değişken immün reaksiyonları kapsayan geniş kapsamlı bir terminolojidir.

**Bir besine alerji;** verilen besine maruz kalındıktan sonra gelişen immün cevapla ortaya çıkan yan etki olarak tanımlanmıştır.

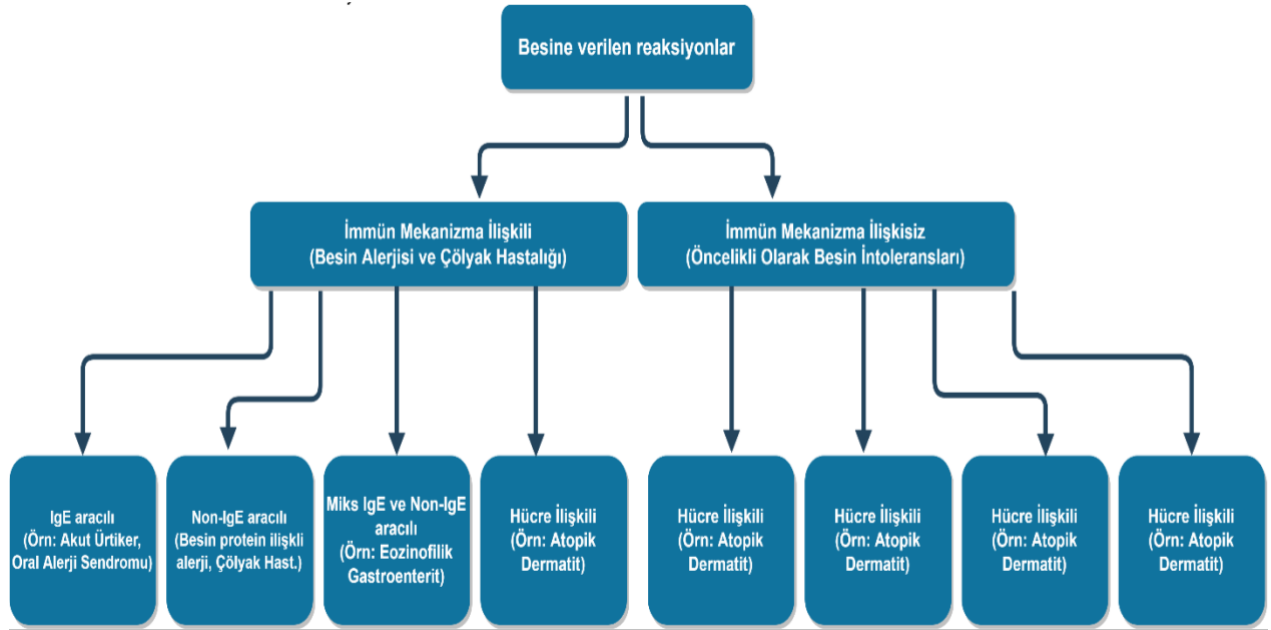
**Besin alerjenleri;** karakteristik semptomlara neden olan, alerjene spesifik immün hücreler ve kazanılmış bağışıklık mekanizmaları tarafından tanınan besinlerin bileşenleri veya besin içindeki maddelerdir.

**Besin hipersensitivitesi;** Besin hipersensitivite terimi, besin intoleransını da içerecek şekilde tüm besin reaksiyonları için kullanılmıştır. Çünkü bireyler bu besinlere maruz kaldıklarında hiçbir klinik semptom görülmeden, alerjik duyarlanma görülebilir. IgE aracılı besin alerjisinde besine maruziyet sonrası spesifik işaret ve semptomların gelişmesi gerekir. Sadece duyarlanma ise besin alerjisi tanımı için yeterli değildir. Besin alerjilerinin çoğu, besine karşı IgE aracılı reaksiyonlardan kaynaklanmasına rağmen, besin proteinine bağlı enteropati, eozinofilik gastrointestinal hastalıkların alevlenmesi ve besinle ilişkili alerjik kontak dermatit için immünolojik olduğu ancak IgE aracılı olmayan reaksiyonların sebep olduğu tanımlanmıştır.

**IgE aracılı olmayan besin alerjisi:** Besin alımıyla semptomların oluşması ve tekrarlaması, besinden kaçınmakla klinik bulguların gerilemesi olarak tanımlanır.

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

Besine karşı oluşan alerjik reaksiyonlar immün veya non-immün mekanizmalarla farklı klinik semptomlara sebep olabilir. Bu mekanizmaları ayrımı Şekil.2' de gösterilmiştir (13).



Şekil 2. Besinlere Verilen Reaksiyonlar

## 2.10. Sistemlere Göre Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar

### 2.10.1. Besin ile İlişkili Gelişen Anafilaksi

Anafilaksi, ani olarak başlayan ve öldürücü olabilen ciddi bir reaksiyondur. Tipik olarak IgE bağımlı bir alerjidir. Anafilaksiden, duyarlanmış olan mast ve bazofil hücrelerden salınan sistemik mediyatörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Anafilaksi alerjilerin en ciddi ve en korkulan komplikasyonudur (65).

## **2.10.2. Gastrointestinal Besin Alerjileri**

### **2.10.2.1. IgE Aracılı Gastrointestinal Aşırı Duyarlılık**

Üst gastrointestinal sistemde besin alerjisine bağlı semptomlar birkaç dakika içinde gelişirken, alt gastrointestinal sisteme ait bulgular daha geç ortaya çıkar. En sık görülen gastrointestinal sistem bulgusu kusmadır. İmmünolojik ve IgE ile ilişkili olduğunu gösteren bulgudur. Gastrointestinal sistem semptomları genellikle anafilaksinin bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı gibi semptomlar anafilaksi bulgularından sayılabilir.

### **2.10.2.2. Eozinofilik özofajit**

Eozinofilik özofajit özofagusun eozinofilik infiltrasyonudur. Genellikle gıda spesifik IgE ile ilişkisi olduğu düşünülmesine karşın, bu durum kesin olarak kanıtlanmamıştır. Eozinofilik özofajitten hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan reaksiyonlar sorumlu tutulmuştur (5). Bu hastalarda tipik olarak gastroözofageal reflü semptomları görülür. Kronik reflüye bağlı olarak da özofagusa eozinofilik bir infiltrasyon başlar. Semptom olarak kendini küçük çocuklarda besin reddi, kusma ve karın ağrısı ile gösterir. Yapılmış olan bazı retrospektif çalışmalarda besin duyarlılığının ortadan kaldırılması ile eozinofilik özofajitin geriye döndürüldüğü gösterilmiştir (13).

### **2.10.2.3. Eozinofilik Gastroenterit**

Eozinofilik gastroenteriten, hem IgE aracılı reaksiyonlar hem de IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ilişkili bulunmuştur. En belirgin bulgusu kilo kaybıdır. Gastrointestinal sistemin hangi segmentinin tutulduğuna göre bulgular değişebilir.

#### **2.10.2.4. Besin Proteini Kaynaklı Alerjik Proktokolit**

Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan proktokolit inek sütü ya da soya proteinine duyarlılığa sekonder gelişmesine rağmen, vakaların çoğunluğunda anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda meydana geldiği görülmektedir (58). Tipik olarak kanlı ve mukuslu dışkıya sahip olmak dışında sağlıklı infantlarda görülür. Proktokolit ile kaybedilen kan anemiye sebep olabilir. Proktokolit ile karşımıza gelen inek sütü alerjilerinde genel olarak spesifik IgE negatif saptanır (13). Alerjen besinin diyetten çıkarılmasından sonraki 72 saat içinde belirgin bir iyileşme görülür. Ancak bağırsak patolojisinin tam olarak düzelmesi 1 ayı bulabilir. Alerjen besinin tekrar alımı sonrası birkaç saat ile gün içinde semptomlar yeniden görülür (66). İnek sütü veya soya protein kaynaklı akut proktokolit genellikle 6 ay ile 2 yıl içinde kendiliğinden düzelebilecek bir hastalıktır (58).

#### **2.10.2.5. Besin Proteini Kaynaklı Enterokolit Sendromu**

Bir hafta ile 3 aylık arasındaki yenidoğan ve infantlarda sık görülür. IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ile oluşur (13). Semptomlar genellikle inek sütü ya da soya proteini içeren Formula mamalar tarafından tetiklenir. Bazen de annenin kendi yediği gıdalar sonrasında, anne sütünden geçen besin proteinlerinden de kaynaklanırlar. Kronik bulantı, kusma, ishal, büyüme-gelişme geriliği ile kendini belli eder. En sık neden inek sütü ve soya proteinleri içeren besinlerdir. Şüpheli besinler ile yapılan deri prick testleri negatiftir. Çünkü daha önce de söylendiği gibi genellikle IgE aracılı olmayan bir durumdur. Bu durumdan sorumlu alerjenin diyetten eliminasyonu sonrası semptomların 72 saat içinde düzelmesi ve ilgili gıdanın tekrar diyet listesine eklemesi sonucunda klinik semptomların başlaması ile tanı konur (58, 67).

#### **2.10.2.6. Oral Alerji Sendromu**

Erişkinlerde besin alerjisinin en sık görülen şeklidir. Bu hastalarda besinin alınmasından sonra dakikalar içinde semptomlar başlar. IgE ile ilişkili lokalize semptomlar kompleksidir. Dudak, dil, boğazda şişlik ve kızarıklık gibi semptomlar görülebilir.



### **2.10.3. Kutanöz Besin Alerjileri**

Besin alerjisinin kendini en sık belli ettiği prezantasyon kutanöz reaksiyonlardır. IgE ilişkili (ürtiker, anjioödem, flushing, pruritus), hücre ilişkili (kontak dermatit, dermatitis herpetiformis) ve miks tip (atopik dermatit) reaksiyonları içerir (13). Erişkinlerde en sık görülen besin alerjenleri balık, kabuklu deniz ürünleri, fındık ve fıstıklar iken çocuklarda süt, yumurta, fıstık ve fındıktır (58).

#### **2.10.3.1. Akut Ürtiker**

Akut ürtiker IgE ilişkili besin alerjilerinin kendini en sık gösterdiği şeklidir. Ürtikeryal lezyonlar besin alımının ardından polimorfik, ya da irregüler şekilli kaşıntılı çizgiler şeklinde görülebilir. Sorumlu alerjenin sindiriminden dakikalar sonra gelişen semptomlar nedeniyle hangi besinin bu duruma neden olduğu daha kolay anlaşılır.

#### **2.10.3.2. Anjioödem**

Submukozal ve deri altı dokunun tutulması ile oluşan şişliklere ise anjioödem adı verilir. Çoğunlukla ürtiker ile birlikte görülür ancak tipik olarak anjioödem ürtikere göre daha az kaşınır ve bununla birlikte ağrılı da olabilir (68, 69). Anjioödem besin kaynaklı görülüyor ise IgE ilişkilidir. Anjioödem ve akut ürtiker anafilaksin bileşenleridir.

#### **2.10.3.3. Atopik Dermatit**

Atopik dermatit genellikle erken bebeklik döneminin başlarında başlayan bir egzama türüdür (70). Deri bariyerinin bozulması ile alerjenler arasında yakın bir ilişki vardır (58).

#### **2.10.3.4.Alerjik Kontakt Dermatit**

Alerjik kontakt dermatit egzamanın besinlerin içeriğindeki kimyasal haptenlere veya doğal olarak bulunan maddelere karşı gelişen hücresel aracılı alerjik reaksiyon formudur. Kaşıntılı eritem, papül ve vezikül şeklinde klinik bulgu verir (58, 67).

#### **2.10.4.Solunumsal Semptomlar**

Besin alerjisinden sonra gelişen akut solunum yolları semptomları tamamen IgE aracılı reaksiyonları şeklinde görülür iken, kronik solunum yolu semptomları hem IgE aracılı olan ve hem de IgE aracılı olmayan reaksiyonlar şeklinde kendini gösterir. Her yaşta görülebilen rinokonjonktivit bir besin alerji göstergesidir ve ortaya çıktığı zaman diğer alerjik semptomlar da kendisine eşlik edebilir. Alerjik besin alımını takiben birkaç dakika ile saatler arasında göz çevresinde eritem, kaşıntı, göz yaşarması, burun tıkanıklığı, hapsirık ve rinore gibi rinokonjonktivit semptomları geliştirebilir.

##### **2.10.4.1. Astım**

Besine karşı gelişen alerjik reaksiyonların tek başına astım bulgularının ortaya çıkarması sık görülen bir durum değildir. Yapılmış olan bir çalışmada 284 astımlı çocuğun 24'ünde (%8,5) besinlerin alerjen olarak rol aldığı saptanmıştır (71).

##### **2.10.4.2. Heiner Sendromu**

Yenidoğanlarda ve nadiren çocuk yaş grubunda seyrek görülen bir hastalıktır. Pulmoner infiltrasyon, üst solunum yolu semptomları, GIS semptomları, büyüme gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi ile karakterizedir. IgE aracılı olmayan alerjik durumdur. Bazı vakalarda immünoglobulin ve C3 eksikliği gözlenebilir (54). Hastalığın patogenezi halen

açıklanamamıştır. Süt eliminasyonu sonrası semptomlar günler içinde, pulmoner infiltrasyon bulguları da haftalar içinde düzelme gösterir ancak süte spesifik IgE' ye ait bir kanıt bulunamamıştır.

## **2.11. Tanı**

### **2.11.1. Öykü ve Fizik Muayene**

Besin alerjilerinde tanı öykü ve fizik muayene ile başlar. Semptomlar anne sütünün yerine mama verildiğinde başlayabilir. Ancak bazen sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde de görülebilir. Hastalar süte karşı bir reaksiyon geliştiği şikayetiyle başvurdıkları zaman, ayrıntılı öykü olarak birçok vakada tanı koyulabilir. Öyküyü alır iken başlangıç yaşını, semptomların özelliklerini, gıda alımı sonrasında semptomların başlangıcına kadar geçen süreyi, semptomları provoke etmesi için alınan süt miktarını, süt hazırlama yöntemlerini, reaksiyonların alınan gıda ile tekrarlamasını, hormonal değişiklikler, duygusal stres veya egzersiz gibi etkenlerin reaksiyonların tekrarına etkisini, anne sütü alma süresini, mama alımını ve mama türünü, ek besin ile karşılaşma zamanını sorgulamak gerekir.

Hastadan alınan anamnez inek sütü alerjisi olasılığını düşündürüyorsa, tanı amacı ile hastaya ilk olarak uygulanması gereken yöntem, diyetten şüpheli besinin uzaklaştırılması ve takiben tekrar diyetine eklenmesidir. Eğer uzak durduğu süre boyunca semptomsuz bir dönem geçiriyor ve gıdanın tekrar alınması ile semptomlar yeniden oluşuyorsa bu alerjeni saptamada oldukça yararlı olur. Başka bir yöntem ise kronolojik olarak tüm tüketilen yiyecek ve içeceklerin ve ortaya çıkardığı semptomların yazıldığı günlük tutulmasıdır. Ancak bu uygulama hasta uyum sorunu yüzünden çoğu zaman yanıltıcı sonuçlar sağlar. Genellikle bu anamnez sürecinden sonra uzman hekim seviyesinde süt sensitizasyon testleri yapılır. Bu testler; cilt testleri ve serumdan spesifik IgE ölçümleridir. Sensitizasyon testleri süte veya içerdiği proteinlerden herhangi birine karşı spesifik IgE bulunup bulunmadığını gösterebilir. Ancak tek başlarına tanı koydurmazlar. Çünkü bazen bazı hastalar, süte sensitize olsalar bile inek sütü alımına rağmen reaksiyon göstermezler. Spesifik IgE varlığına rağmen %100 tanı koyulması diye bir durum yoktur. Çünkü inek sütü alerjisinin altında yatan mekanizmalar heterojendirler.

Sonuçta İSPA' nın klasik tanı yöntemi eliminasyon, ardından provokasyon ve tekrar eliminasyondur (5).

### 2.11.2. Eliminasyon Diyeti

Alerjisinden sorumlu olduğunu düşündüğümüz besinin hastanın diyetinden çıkarılması ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi uygulamasına eliminasyon diyet uygulaması denir. Bu yöntem eğer şüpheli besin miktarı az veya tek ise, özellikle IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin tanısında, kanda gösterilen bir spesifik IgE olmaması nedeni ile oldukça yol gösterici olur. Bu diyetin başarısı alerjenlerin doğru tanınmasına ve hastanın diyetle uyumuna direk yolla bağlıdır. Laboratuvar testlerinin negatif olduğu IgE aracılı olmayan İSA ve besin yükleme testlerinin hayatı tehdit edici reaksiyonlara neden olabileceği durumlarda tanıda ilk kullanılacak yöntemdir. Eliminasyon süresi en az hastanın semptomsuz geçirdiği en uzun dönem kadar olmalıdır. Çünkü bu şekilde eliminasyonun başarısı tartışılabilir. Kronik veya ağır gastrointestinal semptomlar ile giden hastalarda bu süre bir hafta ve hata daha uzun olabilir. İSPA' de eliminasyon diyeti, hastanın alerji durumu aşağıda belirtilen durumlar devam ettikçe eliminasyon diyeti sürdürülmelidir.

- Tanı için şüphe devamı halinde
- Şüphelenilen alerjenin her bir alımında farklı semptomların saptanmış olması halinde
- Deri prick testi sonucunda inflamasyonun azalmış olduğunu gösterebilmek amacı halinde

Uzun süren ve çok miktarda besine karşı yapılan eliminasyon diyetlerinin şiddetli malnütrisyonu neden olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Eliminasyon diyeti yaparken hasta uyumu açısından akılda bulundurulması gereken durumlar vardır. Bunlar:

- Doktor tarafından verilen iyi bir hasta eğitimi ve uyumun cesaretlendirilmesi,
- İnek sütünün deri ile temasından ve solunmasından korunulması,
- İnek sütü proteinlerinin yanlışlıkla herhangi bir gıda içerisinde alınmasından kaçınılması,

- Çapraz reaksiyon oluşturabilecek proteinlerden kaçınılması (koyun, keçi, sığır sütü),
- Özellikle uzun süre eliminasyon yapılacak çocukların iyi beslenmesinin ve malnütrisyonundan kaçınılmasının anlatılması şeklinde sıralanabilir (5).

### 2.11.3. Deri Prick Testi

İnek sütü alerjisi düşünülmesi halinde deri prick testi tanıda yapılacak olan ilk testtir. IgE aracılı besin alerjilerinde besine karşı duyarlılığı taramak amacı ile sık sık başvuru, güvenli ve kullanışlı bir testtir (13). Ancak deri prick testi tek başına besin alerjisi için tanı koydurucu değildir. Deri prick testi ile pozitif belirleyicilik oranı % 50 olup; bu oran besine karşı alerji olabileceğinin göstergesidir (72). Buna karşın duyarlılığı yüksek olup negatif belirleyici değeri de yüksektir (13). Yapılmış olan çeşitli çalışmalarda negatif belirleyici değerinin % 95 ile % 100 arasında olduğu bulunmuştur. Buna göre inek sütüne karşı yapılan deri prick testinin negatif olması, şüpheli olguların %95-%100 olasılıkla inek sütü alerjisi olmadığını anlaşılmaktadır. Deri prick testi, uygulanma yöntemi ve sonuçlarının değerlendirilme yöntemi konularında uluslararası bir standart olmamasına rağmen, besin alerjisi tanısında kullanılan bir yöntemdir (73). Testin pozitifliği için 3 mm den daha geniş reaksiyon görülmesi gerekmektedir (74). Pozitif deri prick testi, kutanöz mast hücre yüzeyine bağlı spesifik IgE ile ilişkilidir. Yapılan testlerden hangisinin kabarıklığının çapı daha büyükse klinikten sorumlu olan alerjenin o olma olasılığı o kadar yüksektir. Oral alerji sendromunun tanısında ticari besin alerjen ekstraktlarının stabil olmaması nedeniyle deri prick testi amacı ile taze meyve ve sebzelerin kullanılması daha doğru sonuçlar vermektedir. Buna prick to prick testi denilmektedir (13).

### 2.11.4. Serumda Alerjene Spesifik IgE Ölçümü

Gıdaya spesifik IgE ölçümü RAST (Radialergosorbant), CAP sistem FEIA (Pharmacia & Upjohn Bridgewater, NJ) yöntemleri ile ölçülmektedir. RAST yönteminde radyonükleid ile işaretlenmiş anti-IgE antikorları kullanılarak spesifik IgE düzeyinin kantitatif değeri verilir. Duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif prediktif değeri düşüktür. Bu nedenle son yıllarda yerini

belirleyici değeri daha yüksek olan fluoroenzimeimmunoassay yöntemi olan CAP sistem FEIA yöntemine bırakmıştır. CAP sistem FEIA yönteminin sensitivitesi deri prick testine benzer. Spesifik IgE düzeyi alerjik duyarlılığın varlığını gösterir, alerjinin olduğunu göstermesi gerekmez. Ancak birçok çalışmada spesifik IgE düzeyi ne kadar yüksek ise o besinin tüketiminin alerjik reaksiyona yol açma ihtimalinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Daha önce de söylenilen gibi nasıl spesifik IgE' nin varlığı duyarlılığı gösterip alerjinin varlığını göstermez ise; aynı şekilde eğer besin alerjisi kuvvetle düşünülen bir hasta var fakat negatif spesifik IgE değerleri mevcut ise bu durumda da hastaya besine karşı alerjik olmadığını ve besini tüketebileceğini belirtmeden önce besin yükleme testi gibi bazı ileri araştırmalar yapmak gereklidir. Çünkü spesifik IgE nin saptanamaması da o hastanın alerjik olmadığını göstermez. Besin spesifik IgE ölçümü özellikle ağır atopik dermatit, dermatografizm varlığı, antihistaminik tedavinin kesilemediği durumlarda önemlidir (6).

#### **2.11.5. Oral Besin Yükleme Testi (OFC)**

İnek sütü alerjisinde OFC in vivo tanı testidir. İnek sütü alerji şüpheli vakalarda kesin tanı için kullanılır. Yakın zamanda OFC endikasyonları şu şekilde sıralanmıştır (5):

- Akut reaksiyonlardan sonra İSA' nın ilk tanısında,
- İnek sütü proteinlerine toleransın düzeyinin değerlendirilmesinde,
- İnek sütü alerjisinin klinik olarak takibinde,
- Deri prick testi pozitif, anne sütü alan ve henüz inek sütü proteini ile karşılaşmamış infantın toleransının değerlendirilmesinde,
- Akut dermatit, alerjik eozinofilik özofajit gibi kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması,
- Subjektif yakınmaları olan çoklu diyet kısıtlaması olan hastada inek sütü reaktivitesinin değerlendirilmesinde,
- Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesinde (sığır eti, süt, keçi sütü gibi),
- İşlenmiş besinlerin tolerans değerlendirilmesinde. (örn: sığır eti pişirilince tolere edilebilir.)

OFC yapılmadan önce hastanın hazırlığının yapılması gereklidir. Şüpheli besinler besin yükleme testinden 7-14 gün önce hastanın diyetinden çıkarılmalıdır. IgE aracılı olmayan gastrointestinal besin aşırı duyarlılık reaksiyonunda bu süre daha uzun olmalıdır. Besin yükleme testini etkileyebilecek olan ilaçlar (antihistaminikler vb.) kesilmelidir. Uygulama sırasında sorumlu olduğu düşünülen besinin ve plasebo besinin aynı tat ve kompozisyonda uygun araçla verilmesi gereklidir. Acil yardımın hazır olduğu koşullarda düşük dozdan başlayarak artan dozlarda verilmesi gereklidir. Hayatı tehdit eden anafilaksi öyküsü veren hastaların tanıları öykü ve laboratuvar testleriyle konulamıyorsa, besin yükleme testleri yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Acil durumda hava yolunu açacak ve gereklilik halinde mekanik ventilatörü olan bir merkezde yapılması gereklidir. IgE aracılı alerjisi olan hastaların çoğunda farklı besinler için denemeler her 1-2 günde bir yapılabilir; ancak IgE aracılı olmayan reaksiyonlardan şüphelenilen hastalarda yeni besinlerle denemelerin arasında en az 3-5 gün olmalıdır (13).

Besin yükleme testi bazı durumlarda yapılmamalıdır. Bu durumlar Şekil.3' de verilmiştir (67).

1. Pozitif deri prick testi ve spesifik Ig E ile birlikte besinin çok az miktarda alınması ile tekrarlayan reaksiyonların olması
2. Yakın zamanda şiddetli sistemik reaksiyon ve ya anafilaksi öyküsü olması
3. Beta bloker kullanan veya epinefrin kullanımı kontraindike olan hastalar
4. Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında

Şekil 3. Besin yükleme testi yapılmaması gereken durumlar

OFC üç yolla yapılabilir:

- 1- Açık besin yükleme testi: Getirilen besinden hem hasta, hem de doktor haberdardır.
- 2- Tek körlü besin yükleme testi: Getirilen besinden sadece doktor haberdardır.
- 3- Çift körlü plasebo kontrollü besin yükleme testi: Getirilen besinden hem hasta hem de doktor haberdar değildir.

#### **2.11.5.1. Açık Besin Yükleme Testi:**

İnek sütü alerjisi en fazla 1 yaşında ve küçük bebeklerde görüldüğü için ve bu gruba çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testini altın standart olmasına rağmen uygulamak pratikte zor olduğu için, bebeklere açık besin yükleme testi tercih edilmektedir (75). Açık besin yükleme hastanede acil durumlarda müdahale edilebilecek ortamda yapılmalıdır. Oluşacak reaksiyonlar için adrenalin, inhaler salbutamol ve oksijen hazır bulundurulmalıdır. Bebeğe bu koşullar altında, inek sütü veya inek sütü bazlı mama 5 ml ile başlayarak 10-20-50-100 ml olarak her yarım saatte bir verilir. Klinik gözlem son süt dozundan yaklaşık 2 saat sonra akut semptomlar için yapılmalıdır.

#### **2.11.5.2. Tek Körlü Besin Yükleme Testi**

Bu testte doktor hastaya ne verdiğini bilir ancak hasta bilmez.

#### **2.11.5.3. Çift Körlü Plasebo Kontrollü Besin Yükleme Testi**

Besin yükleme testleri içinde altın standart kabul edilen testtir. Bu test ilk olarak 1937 yılında bronşial astımı olan çocuklarda yiyeceklere alerji varlığını değerlendirmede kullanılmıştır. Besin alerjisi tanısı için açık besin yükleme testi ya da tek körlü besin yükleme testi yapılmasının ardından, testlerin sonunda objektif semptomlar gözleniyor ve bu semptomlar öykü ve laboratuvar testleri ile destekleniyor olsa bile tanıyı doğrulamak için mutlaka çift körlü plasebo kontrollü besin testi yapılmalıdır.

Oral besin yükleme testinde pozitif kabul edilen objektif semptomlar Şekil.4' de gösterilmiştir ve bu semptomlardan herhangi birinin varlığında test sonlandırılmalıdır (5).



|                                  |                                                        |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1. Yaygın Ürtiker                | 9. Stridor                                             |
| 2. Eritematöz döküntü            | 10. Laringospazm                                       |
| 3. Kaşıntı                       | 11.Öksürük                                             |
| 4. Kusma                         | 12. Wheezing                                           |
| 5. Karın ağrısı                  | 13. Davranış değişiklikleri                            |
| 6. Burun tıkanıklığı             | 14. Hipotansiyon (kan basıncında %20 den fazla azalma) |
| 7. Tekrarlayan hapşırık atakları | 15. Anafilaksi                                         |
| 8. Rinokonjonktivit              |                                                        |

Şekil 4. Oral besin yükleme testinde pozitif kabul edilen objektif semptomlar

## 2.12. İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

İnek sütü alerjisi olan kişilerde çok farklı semptomlar görülebilmektedir. İnek sütüne karşı gelişen istenmeyen reaksiyonlar IgE aracılı ya da IgE aracılı olmayan immünolojik reaksiyonlar olmanın yanında; primer veya sekonder laktaz eksikliği non-immünolojik reaksiyonlar da olabilir. İnek sütüne karşı alerjik reaksiyonlar immün aracılı, IgE aracılı olan ani gelişen reaksiyonlar ya da, geç başlangıçlı olan IgE aracılı olmayan reaksiyonlar olarak sınıflanabilir.

### 2.12.1. Ani Gelişen IgE Aracılı Alerjik Reaksiyonlar

İnek sütüne karşı alerjisi olan hastalar süt alımının ardından geçen dakikalar içinde eritem, ürtiker, anjioödem veya bulantı, kusma gibi gastrointestinal ani reaksiyonlar gösterebilir. Öyle ki, bazı infantlar süt buharını solumanın ardından astım atağı geçirebilir. Tipik olarak bu hastalarda IgE aracılı reaksiyonlar ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. IgE aracılı bu reaksiyonlar Tablo.2’ de sıralanmıştır (5).

**Tablo.2. İnek sütü alerjisinde IgE ile ilişkili bulgular**

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I - IgE ile ilişkili Sistemik Reaksiyon                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut Başlangıçlı Reaksiyonlar</li><li>• Geç Başlangıçlı Reaksiyonlar</li></ul>                                                                                                                                                                    |
| II- IgE Aracılı Gastrointestinal Reaksiyonlar                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Oral Alerji Sendromu</li><li>• Ani Başlangıçlı Gastrointestinal Reaksiyonlar</li></ul>                                                                                                                                                            |
| III- IgE Aracılı Solunum Reaksiyonları                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Süt İçiminin Ardından Gelişen Astım ve Rinit</li><li>• Süt İnhalasyonunun Ardından Gelişen Astım ve Rinit</li></ul>                                                                                                                               |
| IV- IgE Aracılı Cilt Reaksiyonları                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut Başlangıçlı Reaksiyonlar<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Akut Ürtiker ve Anjioödem</li><li>◦ Kontakt Ürtiker</li></ul></li><li>• Geç Başlangıçlı Reaksiyon<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Atopik Dermatit</li></ul></li></ul> |

---

#### **2.12.1.1. Anafilaksi**

Anafilaksi inek sütü alerjisinin en ağır formu olup, sütün alımından sonra gelişen dudakta şişme, ağız içi kaşıntı, dilde şişme gibi ani gelişen oral alerji semptomlarına benzeyen semptomlar ile karşımıza çıkabilir. Gastrointestinal semptomlar ağızdan anüse kadar tüm sistem boyunca semptom verebilir. Üst gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, kolik tarzında karın ağrısı yaparken, alt gastrointestinal sistemde ishal, karın ağrısı ve kanlı dışkılama ile karşımıza çıkabilir.

Anafilaksi için cilt ve mukozayı ilgilendiren tutulumlar ile birlikte bronkospazm, stridor, hipoksemi gibi solunum bulguları ile birlikte hipotansiyon, şok, kusma kolik tarzda karın ağrısı gibi bulgular görülür.

Bir anafilaksik reaksiyonlar şunları içerir;

- a- Palmoplantar, perioral, periorbital kaşıntı, ürtiker,
- b- Nazal semptomlardan astım atağına kadar tariflenen solunum semptomlar,
- c- Oral alerji sendromu, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar,
- d- Tremor, mental konfüzyon, bayılma ve nöbetin görüldüğü nörolojik semptomlar,

e- Kan akımında azalmaya bağlı vasküler kollaps, hipotansiyon, şok gibi kardiyovasküler bulgular (5)

Çocuk acil servislerine anafilaksi nedeni ile başvuran hastaların çoğunun nedeni besin alerjileridir (14).

Anafilaksiye neden olarak, epinefrin kullanımına sebep olan besinlerin başında süt gelmektedir (76).

Anafilaksi bazen bifazik veya gecikmiş şekilde olabileceği gibi bazı olgularda da besin kaynaklı egzersizle ilişkili anafilaksi görülebildiği çeşitli çalışmalar ile tanımlanmıştır. Besin kaynaklı egzersizle ilişkili anafilakside bir besinin hasta tarafından alınmasının ve sindirilmesinin ardından, hastanın birkaç saat içinde egzersiz yapması sonucu geliştiği tanımlanmış olup, yemek ya da egzersizin ayrı ayrı olması bu hastalar için tolere edilebilir olup anafilaksiye neden olmazlar. Bu tanıyı yapmak için hastalarda bu yiyeceğe karşı gelişen spesifik IgE değerinin yüksek olduğu kanıtlanmalıdır (77).

#### **2.12.1.2. IgE Aracılı Gastrointestinal Reaksiyonlar**

##### **2.12.1.2.1. Oral Alerji Sendromu**

Oral alerji sendromu daha çok erişkinlerde görülen, pediatrik yaş grubunda nadir görülen bir sendromdur. Taze meyve ve sebze alımını takiben dudak, dil, damak ve boğazda ani başlangıçlı anjioödem ve kaşınma duygusu gelişir. Hastaların çoğunda gıda alımının ardından ilk 5 dakika içinde semptomlar gelişir ve kısa süre sonra da semptomlar kendiliğinden geriler.

##### **2.12.1.2.2. Ani Gastrointestinal Alerji**

İnek sütü alerjisi olan çocuklarda sütün alımının ardından çok kısa bir süre geçmesinin ardından gastrointestinal tutulumun bulgularının ortaya çıkması durumudur. Erken bulgu olarak daha çok kusma görülür. İshal ise genelde geç görmeyi beklediğimiz bir bulgu olmasına rağmen

ani olarak da ortaya çıkabilir. IgE aracılı gastrointestinal semptomlar daha çok bir yaşına kadar görülür. Bir yaşından sonra nadiren izole olarak ortaya çıkar (78). Bazı yenidoğanların formül mama ile beslenmelerinin ardından 24 saat sonra görülen kanlı dışkılamaları, inek sütü proteinlerine karşı gelişen IgE aracılı reaksiyon ile ilişkilendirilmiştir (5).

#### **2.12.1.2.3. Kısa Bağırsak Sendromu Olan Hastalarda İnek Sütü Alerjisi**

Konjenital veya kazanılmış nedenlerden dolayı intestinal rezeksiyon yapılan hastaların %50' sinden fazlasında rezeksiyonun ardından inek sütü alerjisi geliştiği gösterilmiştir (5).

#### **2.12.1.3. IgE Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar**

İnek sütü alımının ardından gelişen astım ve rinit nadiren tek başlarına ortaya çıkmalarına rağmen, solunumsal semptomların mevcudiyeti kliniğin daha ciddi olduğunu gösterir. Anafilaksiden yakınan çocuklarda prognozu en çok kötüleştiren klinik durum astımın varlığı olarak raporlanmıştır. Alerjisi olan bazı çocuklarda, kaynayan sütün buharını solunması sonrasında ciddi solunum reaksiyonları gözlenmiştir (5).

#### **2.12.1.4. IgE Aracılı Cilt Reaksiyonları**

##### **2.12.1.4.1. Akut Ürtiker ve Anjioödem**

Ürtiker besin alımının yanında inhalasyon veya cilt teması ile de görülebilir. Bununla birlikte inek sütüne karşı gelişen anafilaktik reaksiyonların çoğunda ürtiker mevcuttur.

#### 2.12.1.4.2. Temas Ürtikeri

Süte temasın ardından iritan kontak dermatitten, alerjik kontak dermatite kadar bir dizi reaksiyon şekli ortaya çıkabilir. Alerjisi olan kişilerde sütün alımının ardından sistemik kontakt dermatit olarak bilinen generalize ekzamatöz döküntü görülebilir (5).

#### 2.12.2. IgE Aracılı Olmayan İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

İnek sütü alerjisinin geç başlangıçlı semptomları IgE aracılı olarak görülmez. Genellikle semptomlar, sütün alımının ardından geçen saatler ya da günler içinde ortaya çıkar. Geç başlangıçlı İSPA' da tanıyı koymak için hiçbir güvenilir laboratuvar testi yoktur. Çünkü bu hastalarda süte spesifik IgE ve deri prick testi negatiftir (14). Geç başlangıçlı semptomlar da aynen IgE aracılı reaksiyonlar gibi tüm sistemleri ilgilendirebilir. Ancak daha çok gastrointestinal veya dermatolojik semptomlar görülür (5).

IgE aracılı olmayan ve miks tip inek sütü alerjisinde klinik bulgular Tablo.3' de gösterilmiştir (5).

**Tablo.3. IgE aracılı olmayan veya miks tip İSPA' de klinik bulgular**

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Atopik Dermatit                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut Başlangıçlı Reaksiyonlar</li><li>• Geç Başlangıçlı Reaksiyonlar</li></ul>                                                                                                                                                           |
| 2. IgE Aracılı Olmayan Gastrointestinal Reaksiyonlar                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Gastroözofagial Reflü Hastalığı</li><li>• Krikofarengeal Spazm</li><li>• Pilon Stenozu</li><li>• Alerjik Eozinofilik Özefajit</li><li>• Kabızlık</li><li>• Kolik</li><li>• Besin Protein Kaynaklı Gastroenterit ve Proktokolit</li></ul> |
| 3. IgE Aracılı Olmayan Solunumsal Reaksiyonlar                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Heiner Sendromu</li></ul>                                                                                                                                                                                                                |

---

### **2.12.2.1. Atopik Dermatit**

Atopik dermatiti daha çok erken bebeklik döneminde görürüz. Egzamanın erken başlangıçlı formu olarak tanımlanabilir. Tipik olarak aşırı kaşıntı ile gider ve kronikleşerek sürekli tekrarlayan ataklar halinde görülür. Astım ve alerjik rinit ile ilişkisi saptanmıştır (79).

Egzamalı infantlarda inek sütüne karşı spesifik IgE seviyesinin yüksekliği ile alerjinin başlangıç yaşının erken olması yakın ilişkili saptanmıştır (80). Bununla birlikte birçok vakada görülen periumbilikal ve umbilikal eritemin atopik dermatitin lokalize bir formu olduğu ve süt alerjisi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (5).

Yapılan çalışmalarda atopik dermatit nedeniyle dermatoloji kliniğinde takip edilen hastalarda Amerika'da 3'üncü, İsviçre'de 2'inci sırada görülen alerjik nedenin inek sütü alerjisi olduğu gösterilmiştir (5).

### **2.12.2.2. Gastrointestinal Reaksiyonlar**

İnek sütü alerjisi olan infantlar çoğu zaman besin alımının reddi, kusma, kronik ishal, malabsorbsiyon ve gelişme geriliği şikayetleri ile başvururlar. IgE aracılı gastrointestinal alerjik semptomlara ek olarak, süt alerjisinin geniş klinik spektrumu arasında GÖR, kolik, enteropati, ve kronik kabızlık gibi geç başlangıçlı IgE aracılı olmayan klinik semptomlar da görülmektedir (81).

#### **2.12.2.2.1. Gastroözofageal Reflü (GÖR)**

GÖR tanısı alan hastaların %40'ında inek sütü proteinlerine karşı alerji vardır. Çalışmalar bize inek sütüne karşı duyarlı olan infantların gastrik boşalmasının geciktiğini ve bunun sonucunda da reflü ve refleks kusmalar geliştiğini göstermişlerdir (5).

Bir çalışmada IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisinin GÖR' nün daha ciddi formları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82).

#### **2.12.2.2.2. Krikofarengeal Spazm**

Krikofarengeal spazm, inek sütü alerjisi olan infantlarda görülen, farengeal kasların ve üst özofageal sfinkterin asenkronize kontraksiyonlarıyla oluşan bir hastalıktır (5).

#### **2.12.2.2.3. Alerjik Eozinofilik Özofajit**

Alerjik eozinofilik özofajit, yutma güçlüğü, beslenme güçlüğü, kilo kaybı ile giden ve anti reflü tedavisine kötü yanıtı olan özofagusun alerjik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu hastalıkta görülen diğer semptomlar; postprandial kusma, ishal ve kan kaybıdır. Daha ciddi vakalarda hipoproteinemi ve protein kaybettiren enteropati görülür. Kan kaybı nedeni ile de demir eksikliği anemisi gözlenebilir (5).

Eozinofilik özofajit hastalarının % 67' sinde periferik kanda eozinofili görülür (83, 84).

Bu hastalığın kesin tanısı endoskopik biyopsi ile konur (5).

#### **2.12.2.2.4. Besin Proteini ile İlişkili Enterokolit Sendromu: (FPIES)**

FPIES, inek sütü proteini alımından 1-3 saat sonra başlayan fişkırır tarzda kusma, hipotoni, solukluk ve bazen de ishal ile seyreden akut, nadir görülen bir bozukluktur (85).

Bu durum genellikle süt veya soya bazlı formül mamaların alımından sonra ortaya çıkar. Bazı vakalarda sıvı kaybına bağlı dehidratasyon ve şok görülebilir. FPIES, diyetteki inek sütü proteinleri ile ilk karşılaşmadan sonra ortaya çıkar. İnek sütü alımının ardından hızlı gelişen bir reaksiyon olmasına rağmen IgE aracılı bir reaksiyon değildir (5).

#### **2.12.2.2.5. İnek Sütü Proteini İlişkili Enteropati**

Ani başlangıçlı reaksiyondur. İshal, büyüme ve gelişme geriliği, kusma, görülür. Bununla birlikte kayba bağlı olarak bazen hipoalbüminemi görülebilir. Klinik bulgular akut olmasına rağmen, IgE aracılı olmayan reaksiyon ile oluşmaktadır.

#### **2.12.2.2.6. Konstipasyon**

Kronik konstipasyon, 8 haftadan uzun süre boyunca sert ve kümeli gaitanın pasajda bulunması ve gaita yapma sıklığının azalmasıyla birlikte gaita inkontinansı ve defekasyonun ağrılı olması olarak tanımlanır. Kronik konstipasyonu olan vakaların %70' inde inek sütü alerjisi olduğu bildirilmiştir. İnek sütü ilişkili konstipasyonda genelde anal fissür ve rektal eozinofili görülür (5). Kronik kabızlığı olan çocukların araştırmalarında immünolojik bir bozukluk gösteriliyorsa diyetlerinden inek sütünün uzaklaştırılmasına iyi cevap verdiği gösterilmiştir (86).

#### **2.12.2.2.7. İnfantil Kolik**

Yaşamın ilk üç ayında görülen, en az üç hafta süren ve haftada en az üç gün görülen ağlama epizotları şeklinde yaklaşık 60 yıl önce Wessel tarafından tanımlanmıştır. Etiyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Birçok risk faktörü öne sürülse de kesin olarak tek bir neden suçlanamamaktadır (87). Tanıda hipoalerjenik formula ile beslenme sonrasında semptomların gerilediği ve tekrar eski beslenme şekline geçildiğinde semptomların yeniden gözlemlendiği diyetten kesme ve yeniden verme yöntemi kullanılır ve IgE aracılı bir reaksiyon olmaması nedeni ile kesin olarak tanı koyulamaz ve büyük olasılık ile “infantil kolik” tanısı koyulmuş olur (5).



### 2.13. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir

İSA genellikle infantlarda görülür ve erişkin döneme kadar devam etmez. İSA alerjik yürüyüşün ilk adımıdır ve genel popülasyonun %2-3' ünü etkiler. Yenidoğan döneminde başlayabilir ve yaşamın ilk yılında pik yaparak giderek hafifleme eğilimi gösterir. Kesitsel çalışmalar inek sütü alerjisinin en çok süt çocukluğu döneminde geliştiğini gösterir (88).

Yapılan bir kohort özelliği taşıyan çalışmada, İSPA' nin yaşamın ilk yılı içinde % 56' sının, ikinci yılında % 77' sinin, üçüncü yılda % 87' sinin, beşinci ve on yıl arasında % 92' sinin ve on beşinci yılda ise %97' sinin düzeldiğini yayınlanmıştır (15).

Retrospektif çalışmalarda, hastaların İSPA' ne karşı tolerans gelişim süresinin farklı olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda üç aydan az anne sütü ile beslenen ve İSPA' a bağlı alerjik proktokolit ile başvuran bebeklerde 6 ile 23 ay arasında tolerans geliştiği bildirilmiştir (89).

İnek sütü alerjisi olan hastalarda toleransın gelişme süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda erken dönemde solunum semptomlarının görülmesi, birden çok besine karşı alerji mevcudiyeti ve solunumsal alerjenlere karşı erken duyarlanma olması durumunda toleransın daha uzun sürede gelişeceği bildirilmiştir (90). Tolerans gelişimi ile ilgili yapılmış çalışmalarda taze süt ile yapılan deri prick testinde daha geniş kabarıklık çapı olan inek sütü alerjili hastaların alerjisinin daha uzun sürdüğü ve tolerans gelişiminin daha geç olduğu gösterilmiştir (5).

Periferik kanda bakılan inek sütüne karşı gelişen spesifik IgE düzeyleri zamanla değişir ve bu da İSA süreğenliği ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada persistan İSPA' li hastaların, hayatlarının ilk iki yılında tolerans geliştirenlere göre daha yüksek süt spesifik IgE seviyelerine sahip olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada IgE pik düzeyi ile prognoz arasında bağlantı saptanmış olup; IgE düzeyi 5 kIU/L nin altında olan çocuklar en iyi prognoza sahip iken, 20 kIU/L üzerinde olan çocukların prognozu daha kötü olarak bildirilmiştir (91). Özellikle de kazeine karşı gelişen spesifik IgE düzeyi, hastanın yaşından bağımsız olarak persistan İSA ile ilişkilidir (92). Yapılan bir çalışmada farklı inek sütü proteinlerine karşı gelişen serum IgG ve IgA antikor düzeyleri ile tolerans gelişimi arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak serum IgE yüksekliğinin ve anti-alfa kazein IgG antikor yüksekliğinin inek sütü alerjisine karşı toleransın daha ileri yaşlarda gelişeceğinin göstergesi olduğu bildirilmiştir (93).

Tolerans kazanmayı kolaylaştıran faktörler Tablo.4' de özetlenmiştir (5).

**Tablo.4. Tolerans gelişimini kolaylaştıran faktörler**

1. Düşük süt spesifik IgE düzeyi
2. Serum spesifik IgE düzeyinin ilk 12 ay içinde azalması
3. Azalmış konsantrasyonda IgE düzeyi ve azalmış alfa-kazein bağlayan IgG epitopları
4. Süt spesifik IgA konsantrasyonunda artma
5. Sürekli yükselen süt spesifik Ig G4 konsantrasyonunun varlığı
6. T hücre kazein konsantrasyonunda azalma

## 2.14. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi

İnek sütü alerjisinde ilk yapılacak tedavi, inek sütü proteinlerini içeren besinlerin bebeğin diyetinden eliminasyonudur (94). Bu amaç ile ailelere gerekli eğitim verilmelidir. İnek sütü ve inek sütü içerikli formül mamaların dışında pek çok besinde de inek sütü proteinleri bulunmaktadır. Anne ve babalar gıda paketlerinin üzerindeki yazıları dikkatli bir şekilde okumalıdır. Besinlerin ambalajları üzerinde yazılan ve aslında inek sütü proteini içeren yazılar Şekil.5’ de listelenmiştir (95).

|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Tereyağ<br>2. Evapore Süt<br>3. Keçi Sütü<br>4. Koyun Sütü<br>5. Süt Tozu<br>6. Yağı Alınmış Süt<br>7. Krema<br>8. Artifisyal Tereyağ Sarısı<br>9. Laktalbumin | 10. Laktalbumin Fosfat<br>11. Laktoglobulin<br>12. Kazeinat Peynir<br>13. Kazein<br>14. Puding<br>15. Laktuloz<br>16. Whey<br>17. Yoğurt |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Şekil 5. Besinlerin Ambalajlarında Yazan ve İçeriği Süt Proteini Olan Yazılara Örnekler*

İnek sütü alerjisi bulunan hastaların diyetleri formül mamalarla düzenlenirken dengeli kalori elde etmek amaçlamalıdır. Diyetteki protein ve aminoasit bileşimi ve kalsiyum içeriği yeterli ve dengeli olmalıdır (5). Anne sütü ile beslenen infantlarda emziren annenin diyetinden tüm süt ve süt ürünlerinin çıkartılması gerekmektedir. Anne sütü almayan ve formül mamalar ile beslenen inek sütü alerjisi olan bebeklerin mamaları da hipoalerjik formül mamalar ile

değiştirilmelidir (94). Eozinofilik gastroenterit ve anafilaksi riski olan hastalar hariç formül mamalarda ilk seçenek kapsamlı hidrolize mamalardır. Tam hidrolize mamaların yerine ileri hidrolize mamalar bu durumlar dışında ilk seçenektir. Bununla birlikte ilk 6 ay içerisinde soya formülleri reçete edilmemelidir (5). Ancak yapılan bir çalışmaya göre, soya bazlı Formula mamayla beslenmeyle şiddetli alerjik reaksiyonların 6 ayın üzerindeki çocuklarda meydana gelmediği saptanmıştır. Bu çalışmaya göre 6-12 ay arası bebeklerde soya bazlı formül mamaları hem ucuz olması hem de tadının daha güzel olması nedeniyle birinci seçenek olarak kullanabiliriz (96).

Sonuç olarak inek sütü alerjisi olan bebekler için ilk seçenek yoğun hidrolize mamalardır. Soya bazlı Formula mamalar özellikle 6 aydan büyük bebekler için kullanılmak üzere ikinci seçenek olarak değerlendirilmelidir. Bu iki mamaya karşı da alerji gelişirse tam hidrolize yani aminoasit bazlı Formula mamalar kullanılabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmada Ocak 2014 – Temmuz 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerinde inek sütü alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları incelendi. Bu çalışmada İSPA semptomları olan 104 hastanın dosyası incelendi. Bu 104 hastanın 8'inde deri prick testi pozitif olarak saptanmıştı. 22 hastanın spesifik IgE si pozitif saptanmıştı. Bununla birlikte klinik olarak IgE aracılı olmayan İSPA tanısı koyulan 80 hasta da çalışmaya dahil edildi. Çalışma ile ilgili yazışmalar tamamlanarak etik kurul onayı alındı.

Hastalara ait demografik ve klinik bulguları belirlemek için belli başlıklar altında dosyalar tarandı. Bu başlıklar şu şekilde sıralanabilir:

- ☐ Adı
- ☐ Soyadı
- ☐ Cinsiyet
- ☐ Semptomların başlama yaşı
- ☐ Tanı anındaki yaş
- ☐ Deri prick testi durumu
- ☐ Spesifik IgE düzeyi
- ☐ Total IgE düzeyi
- ☐ Eozinofili durumu
- ☐ Anne sütü alma süresi
- ☐ Ailede alerji öyküsü
- ☐ Annenin gebelikte sigara içme durumu
- ☐ Annenin gebelikte antibiyotik kullanma durumu
- ☐ Hastanın tutulan sistemleri ve semptomları
- ☐ Hastanın yenidoğan döneminde mikrobiyotasını etkileyecek antibiyoterapi alıp almadığı
- ☐ Çoklu gıda alerjisi

## **3.2. Laboratuvar Yöntemleri**

### **3.2.1. Deri Prick Testi**

Çalışma hastalarının polikliniklerde şikayetlerini bildirmelerinin ardından şüpheli tanı üzerine atopik olup olmadıklarını anlamak amacı ile "deri-delme" test yöntemi ile majör inhaler alerjenlere (ağaç, mantar karışımı, polen, Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea) ve besinlere (süt, yumurta, buğday, fıstık, kakao) karşı duyarlılıkları değerlendirildi. Deri testi yapılırken 10 gün süresince anti histaminik ilaçlar, üst solunum yolu hastalıklarında semptomatik tedavide kullanılan ilaçlar, son 2 gün içerisinde de montelukast içeren ilaçlar kullanmamış olmasına dikkat edildi. Standardı sağlamak için Allergopharma prick lanset kullanılarak ön kol volar yüze deri prick testi uygulandı. Pozitif kontrol olarak 10mg/ml'lik histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testi reaksiyonunu 15. dakikada ilk uygulayan kişi değerlendirdi. Deri testi reaksiyonu endürasyon çapına göre değerlendirildi. Endürasyonun 3mm'nin üzerinde olması halinde test sonucu pozitif olarak kabul edildi. En az bir alerjene pozitif yanıt verenler atopik olarak kabul edildi.

### **3.2.2. Total IgE Ölçümü**

Hastaların serum örneklerinde total IgE düzeyleri fluoroenzymeimmunoassay yöntemiyle (ImmunoCAP, Pharmacia) ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Ölçümler Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı ve sonuçlar kIU/L birimiyle verildi.

### **3.2.3. Besin Spesifik IgE Ölçümü**

Serum örneklerinde besin karışımı (süt, yumurta, buğday, fıstık, soya, balık) spesifik IgE, Pharmacia CAP Sistem RAST FEIA yöntemi ile bakıldı. Serum örneklerinden 50'şer mikrolitre ve DP ve DF capleri kuyucuklara yerleştirildi. Referans olarak 6 çift standart kullanıldı. 'Cap'ler ön yıkamadan geçirildi. Serumların üzerine yerleştirilerek yarım saat

inkübe edildi. Bu sırada diğer kuyucuklara 50 mikrolitre enzim anti-IgE kondu. İnkübasyon sonunda ‘cap’ler yıkandı, hazırlanan enzim anti-IgE üzerine eklendi ve 2,5 saat inkübe edildi. Diğer boş kuyucuklara gelişim solüsyonu kondu, yıkanmış ‘cap’ler bu solüsyonun üzerine eklendi ve 10 dakika beklendikten sonra okuma plateine geçildi. Durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Flourocounnttan okunan sonuçlar IgE standart kalibratörüne göre kIU/L olarak değerlendirildi. Buradaki alerjen spesifik antikor yerine kullanılarak 0,35 kIU/L ve üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif veya okunamayacak kadar az antikor varlığının kanıtı olarak kabul edildi. RAST sınıflandırması bu değerlendirmeye göre Tablo.5’ deki gibi yapıldı. 0,35 kIU/L üzerinde saptanan değerlerde süt, yumurta, buğday, fındık, soya ve balık spesifik IgE sonuçları değerlendirildi.

**Tablo.5. Alerjen Spesifik IgE değerlerinin RAST sınıflaması**

| <b>RAST SKORU</b> | <b>kIU/L</b> | <b>YORUM</b>        |
|-------------------|--------------|---------------------|
| Class 0 - Negatif | 0.35 ve altı | Yok ya da çok düşük |
| Class 1           | 0.35 – 0.69  | Düşük Pozitif       |
| Class 2           | 0.7 – 3.4    | Orta Pozitif        |
| Class 3           | 3.5 – 17.4   | Yüksek Pozitif      |
| Class 4           | 17.5 – 49    | Çok Yüksek Pozitif  |
| Class 5           | 50 – 99      | Çok Yüksek Pozitif  |
| Class 6           | 100 ve üstü  | Çok Yüksek Pozitif  |

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onam alınmıştır. (Ek)

### **3.4. Çalışmaya Dahil Edilme**

Ocak 2014 tarihi ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Acil servisine başvuran ve

Çocuk Sağlığı Servisinde takip edilen İSPA tanısı alan hastalardan dosyalarından yeterli bilgiye ulaşılanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.5. Çalışmaya Dahil Edilmeme**

Hastaların gastrointestinal kanama, besin reddi, beslenme intoleransı gibi semptomlarının nekrotizan enterokolit ve enterit gibi İSPA tanısı harici diğer tanılara bağlı olması durumunda bu semptomların sebebinin tam ayrımı yapılamayacağı için çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelenmiştir. İki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Polikliniklerimize başvurmuş olan ve bu polikliniklerimizde İSPA tanısı koyulmuş olan 104 hasta çocuk dahil edilmiştir. Bu hastalar ile ilgili demografik bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların 52'si (%50) erkek, 52'si (%50) kız olduğu tespit edilmiştir. Hastalarımızın semptomlarının ilk defa görülmeye başlandığı yaş ortalamaları  $2,67 \pm 2,53$  ay iken, tanı anındaki yaşı ortalamaları  $10,34 \pm 7,86$  ay olarak bulunmuştur.

Hastaların gestasyonel haftaları ortalaması  $37,7 \pm 2,21$  hafta olup, hastaların 12'si (%11,5) 37 haftanın altında yani prematüre olarak tanımlanmıştır. 92 hastamız ise (%88,5) term olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın 30'unun (%28,8) yenidoğan döneminde iken sepsis, konjenital enfeksiyonlar, lokal enfeksiyon ve sepsis şüphesi gibi nedenler ile hastanede yatarak intravenöz antibiyotik tedavisi aldığı saptanmıştır.

Hastaların 24'ünün (%23,1) ailesinde alerji öyküsü var iken, hastalarımızın ortalama anne sütü alma süreleri  $6,33 \pm 4,18$  ay olarak saptanmıştır. 10 hastamızın (%9,61) hiç anne sütü almadığı ve inek sütü proteini içeren formula mamalar ile beslendiği öykülerinden öğrenilmiştir.

Hastalarımızın annesinin 9'u (%8,7) gebelik sırasında sigara içtiğini ve 31'i (%29,8) gebelik sırasında antibiyotik kullandığını ifade etmiştir.

Hastaların 19'unun (%18,3) inek sütü protein alerjisine ek olarak başka gıdalara da alerjisi vardı ve bu gıdalar arasında en sık görülen gıdanın yumurta olduğu saptanmıştır.

Tablo.6' da çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik bilgileri sunulmuştur.



**Tablo.6. Hastaların demografik özellikleri**

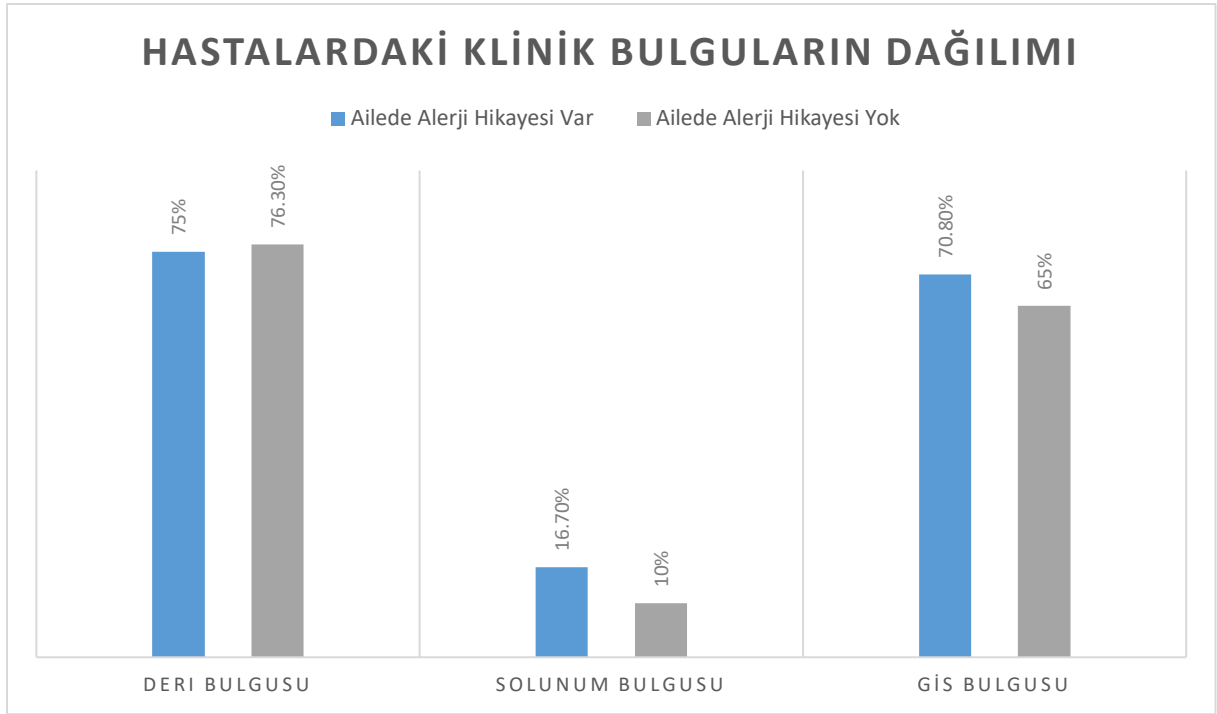
| Ölçümler                                     | Özet Ölçüt*               |
|----------------------------------------------|---------------------------|
| Cinsiyet                                     |                           |
| Erkek                                        | 54 (%50)                  |
| Kız                                          | 54 (%50)                  |
| Semptomların başlama yaşı (ay)               | 2,67±2,53<br>2 (0-21)     |
| Tanı anındaki yaş (ay)                       | 10,34±7,86<br>8,25 (1-51) |
| Ailede alerji öyküsü varlığı                 |                           |
| Var                                          | 24 (%23,1)                |
| Yok                                          | 80 (%76,9)                |
| Anne sütü alma süresi (ay)                   | 6,33±4,18<br>6 (0-21)     |
| Gebelikte sigara kullanımı                   |                           |
| Yok                                          | 95 (%91,3)                |
| Var                                          | 9 (%8,7)                  |
| Gebelikte antibiyotik kullanımı              |                           |
| Yok                                          | 73 (%70,2)                |
| Var                                          | 31 (%29,8)                |
| Yenidoğan döneminde iv antibiyotik kullanımı |                           |
| Yok                                          | 74 (%71,2)                |
| Var                                          | 30 (%28,8 )               |
| Başka gıdalara alerji öyküsü                 |                           |
| Yok                                          | 85 (%81,7)                |
| Var                                          | 19 (%18,3)                |
| Doğum haftası                                |                           |
| 37 haftanın altı (prematüre).                | 12 (%11,5)                |
| 37 haftanın üstü (term)                      | 92 (%88,5)                |

\* Özet Ölçüt; cinsiyet, ailede alerji öyküsü, yenidoğan döneminde iv antibiyotik kullanımı, çoklu gıda alerjisi, gebelikte sigara ve antibiyotik kullanımı sayı (yüzde) olarak; diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-max) olarak alınmıştır.

Ailelerinde alerji öyküsü olan 24 hastanın %70,8'inde (n=17), olmayan 80 hastanın %65'inde GİS tutulumu mevcuttur. Aile öyküsü olanlarla olmayanların GİS tutulum durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,596). Aynı şekilde yapılan karşılaştırmalarımızda ailelerinde alerji öyküsü olan hastaların klinik tabloları değerlendirildiğinde alerjik rinit, astım, reaktif hava yolu gibi solunumsal semptomlar ile döküntü, dermatit, anjioödem gibi deri bulgusu gibi semptomlar ile de anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (Tablo.7) (Şekil.6)

**Tablo.7. Atopik ebeveynleri olan hastaların sistem tutulumlarının karşılaştırılması**

| Ölçümler        | Ailede Alerji Öyküsü Varlığı |            | p     |
|-----------------|------------------------------|------------|-------|
|                 | Hayır                        | Evet       |       |
|                 | Sayı (%)                     | Sayı (%)   |       |
| Solunum bulgusu |                              |            |       |
| Var             | 8 (%10)                      | 4 (%16,7)  | 0,466 |
| Yok             | 72 (%90)                     | 20 (%83,3) |       |
| Deri bulgusu    |                              |            |       |
| Var             | 61 (%76,3)                   | 18 (%75)   | 0,90  |
| Yok             | 19 (%23,8)                   | 6 (%25)    |       |
| GİS bulgusu     |                              |            |       |
| Var             | 52 (%65)                     | 17 (%70,8) | 0,596 |
| Yok             | 28 (%35)                     | 7 (%29,2)  |       |



Şekil 6. Ailede alerji öyküsü varlığı ve hastadaki klinik semptom ilişkisi

İSPA tanısı almış olan 104 hastamızın 12'si (%11,5) 37 haftanın altındaki gebelik haftasında iken doğmuş olan prematüre iken 92' si (%88,5) miad gebelik ile doğan term kabul edilen bebek idi. Bu hastaların doğum sırasındaki yaşları ortalama 38 hafta olup minimum 26 hafta, maksimum 41 hafta idi.

Yenidoğan döneminde iken sepsis, lokal enfeksiyon, sepsis şüphesi, konjenital enfeksiyonlar gibi sebepler ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak intravenöz (iv) antibiyotik tedavisi almış olan 30 hastanın %66,3'ünde (n=23), iv antibiyotik tedavisi almamış 74 hastanın %62,2'sinde (n=46) GİS tutulumu olarak sayılan besin reddi, kusma, gaitada mukus, gaita içerisinde kan görülmesi, kabızlık, ishal ve kolik durumlar saptanmıştır. İntravenöz antibiyotik tedavisi almış olanlar ile tedavi gereksinimi olmayıp yaşamın ilk 1 ayında iv antibiyotik tedavisi almayanların GİS tutulum durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,156) (Tablo.8)

**Tablo.8. Yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi alımının GİS tutulumu ile karşılaştırılması**

|                   | Yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi almış Sayı (%) | Yenidoğanda iv antibiyotik tedavisi almamış Sayı (%) |
|-------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| GİS Tutulumu* Var | 23 (%66,3)                                                 | 46 (%62,2)                                           |
| GİS Tutulumu* Yok | 7 (%33,7)                                                  | 28 (%37,8)                                           |

*\*GİS tutulumu varlığı için hastada besin reddi, kusma, gaitada mukus, gaitada kan görülmesi, kabızlık, ishal ve kolik olması halinde var kabul edilmiştir.*

Hastaların yenidoğan döneminde iken herhangi bir sebep ile antibiyotik alımı ile hastanın alınan kan tahlillerindeki eozinofil durumu karşılaştırıldığında yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi almış olan 30 hastanın 15'inde (%50), iv antibiyoterapi almamış olan 74 hastanın 45'inde (%60,8) eozinofili saptanmıştır. Yenidoğan döneminde iken iv antibiyotik tedavisi alanlar ile tedavi almayanların eozinofili durumu hakkında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,312) (Tablo.9)

**Tablo.9. Yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi alımının eozinofili durumu ile karşılaştırılması**

|                 | Yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi almış Sayı (%) | Yenidoğanda iv antibiyotik tedavisi almamış Sayı (%) |
|-----------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Eozinofili* var | 15 (%50)                                                   | 45 (%60,8)                                           |
| Eozinofili* yok | 15 (%50)                                                   | 29 (%39,2)                                           |

*\*Eozinofili varlığı için otomatik tam kan sayımındaki eozinofil yüzdesinin %4 den ve eozinofil sayısının 400 / $\mu$ L den fazla olma durumu kabul edilmiştir.*

Anne sütünü herhangi bir sebep ile hiç almamış olan 10 hastanın %60'ında (n=6), anne sütü alan 64 hastanın da %67'inde (n=63) GİS tutulum bulgusu saptanmıştır. Anne sütü alımının GİS tutulumu durumu ile ilgili anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. (p=0,729) (Tablo.10)

**Tablo.10. Anne sütü alımı ile GİS tutulumunun ilişkisi**

|                         | Anne sütü almamış hastalar<br>Sayı (%) | Anne sütü alan hastalar<br>Sayı (%) |
|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| GİS<br>Tutulumu*<br>Var | 6 (%60)                                | 63 (%67)                            |
| GİS<br>Tutulumu<br>*Yok | 4 (%40)                                | 31 (%33)                            |

*\*GİS tutulumu varlığı için hastada besin reddi, kusma, gaitada mukus, gaitada kan görülmesi, kabızlık, ishal ve kolik olması halinde var kabul edilmiştir.*

#### 4.2. Tanı Anında Hastaların Total IgE, Deri testi ve Spesifik IgE ölçümleri

Tanı anında ölçümü yapılan Total IgE değerinin ortalaması  $30,9 \pm 71,15$  IU/ml olarak elde edilmiştir. Hastaların Total IgE değerleri karşılaştırıldığında hastaların 26'sında (%25) yüksek kabul edilen 20 IU/ml değerinin üzerinde olduğu saptanmıştır. Yapılan deri prick testi sonuçlarına göre 8 (%7,69) hastanın sonucu 3x3 cm' nin üzerinde bulunarak, pozitif olarak kabul edilmiştir. Süt için yapılan spesifik IgE ölçümleri sonucunda hastaların 22'sinde (%21,15) Sp IgE' leri pozitif saptanmıştır. Yine tanı anında 44 (% 42,3) hastanın alınan kan tahlillerinde eozinofil düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo.11)

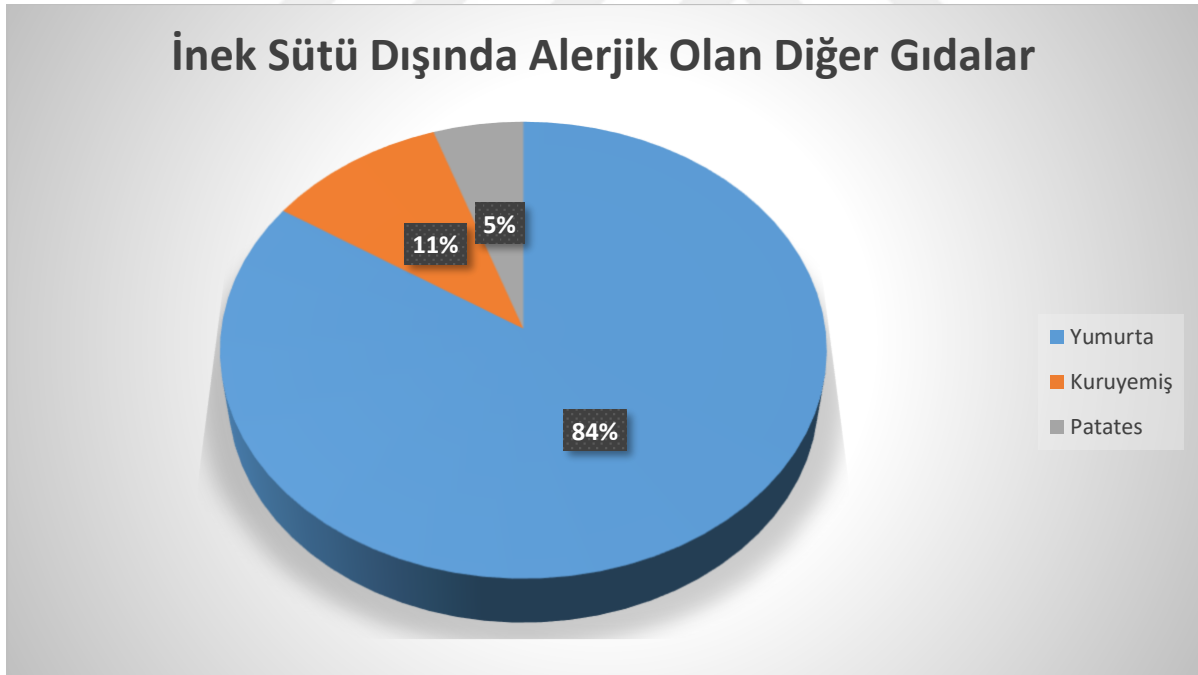
**Tablo.11. Tanı anında ölçülen Sp IgE, Deri Prick Testi, Eozinofili ve Total IgE sonuçları**

| Ölçümler         | Özet Ölçüt   |
|------------------|--------------|
| Sp IgE           |              |
| Negatif          | 82 (% 78,8)  |
| Class 1          | 5 (%4,8)     |
| Class 2          | 12 (% 11,5)  |
| Class 3          | 4 (%3,8)     |
| Class 6          | 1 (%1)       |
| Deri Prick Testi |              |
| Pozitif          | 8 (% 7,69)   |
| Negatif          | 96 (%92,31)  |
| Total IgE IU/ml  | 30,9±71,15   |
|                  | 4,07 (0-445) |
| Eozinofili       | 44 (%42,3)   |

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

#### 4.3. Hastaların inek sütü protein alerjisine ek gıda alerjilerinin olması durumunun eozinofili ile olan ilişkisi

Hastalarımızın 19'unda (%18,26) inek sütü protein alerjisine ek başka gıdalara da alerjisi olduğu saptanmıştır. Bu hastalar çoklu gıda alerjisi olan hastalar olarak tanımlanmışlardır. Çoklu gıda alerjisi olan hastaların hangi gıdalara karşı alerjileri olduğuna bakıldığı zaman, bu 19 hastanın 1'inin (%5,26) patates, 2'sinin (%10,52) kuruyemiş, 16'sının (%84,2) ise yumurta alerjisi inek sütü protein alerjisine ek olarak saptanmıştır. (Şekil.7). Hastalarımızın eozinofili durumuna baktığımızda 44 (%42,3) hastanın eozinofil düzeyi yüksek kabul edilen %4 ya da 400 / $\mu$ L' nin üzerinde saptanmıştır. Çalışmamıza baktığımızda çoklu besin alerjisi olan 19 hastamızın 14'ünde (%73,7) eozinofili saptanmıştır. Hastalar bu açıdan incelendiğinde eozinofilisi olan hastalar ile çoklu gıda alerjisi olan hastaların arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ( $p=0,02$ ) Tablo.12' de bu anlamlı ilişki gösterilmiştir.



Şekil 7. Hastalarımızda inek sütü dışında alerjilerinin olduğu diğer gıdaların dağılımı

**Tablo.12. Çoklu gıda alerjisi olan hastalarda eozinofili durumu**

|                                                 | <b>Eozinofili* Var</b> | <b>Eozinofili Yok</b> |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
|                                                 | <b>Sayı (%)</b>        | <b>Sayı (%)</b>       |
| <b>Çoklu gıda alerjisi olan hastalar*</b>       | 14 (%31,8)             | 5 (%8,3)              |
| <b>İnek sütü protein alerjisi olan hastalar</b> | 30 (%68,2)             | 55 (%91,7)            |

( $p=0,02$  olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.)

\* İSPA yanında yumurta, kuruyemiş, patates gibi diğer gıdalara da alerjisi olan hastalar

\*Eozinofili varlığı için otomatik tam kan sayımındaki eozinofil yüzdesinin %4 den ve eozinofil sayısının 400 / $\mu$ L den fazla olma durumu kabul edilmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Gıdalara karşı gelişen alerjiler genellikle yaşamın ilk yıllarında görülür. İnek sütü protein alerjisi de, genellikle bebeğin yaşamında gördüğümüz ilk alerjik reaksiyon olduğu için alerjik hastalıkların gelişiminde alerjik yürüyüş, dediğimiz adım adım artan alerjik reaksiyonların başlangıç basamağı olarak kabul görür (54). İnek sütü protein alerjisi genel popülasyonun %2-3'nde görülür ve bununla birlikte infantlarda en yaygın görülen besin alerjisidir (91).

Yapılan farklı çalışmalar incelendiğinde İSPA tanısı almış hastaların demografik dağılımlarında Romina Mehaudy ve arkadaşlarının Ocak 2004 ve Aralık 2014 yılları arasında yaptığı çalışmada 14710 kayıtlı doğan bebeğin doğum ve sonrasındaki 1 yıllık yaşamı süresince 116'sı İSPA tanısı almıştır. Bu çalışmada 10 yıllık prevelansın %0,8 olduğu saptanmıştır. Bu hastaların cinsiyet dağılımı ise %44,8'i erkek, %55,2'si kız olarak saptanmıştır (97).

Sydney, Avusturalya'dan Sam Mehr ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı çalışmada 2012-2014 yılları arasında hastanelerinde gıda proteinlerinin tetiklediği enterokolit sendromu tanısı alan 230 hastanın %52'si kız, %48'i erkek olarak saptanmış (98).

Bizim çalışmamızda ise Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Çocuk Gastroenterolojisi, Çocuk Polikliniklerimize çeşitli şikayetler ile başvuran ve İSPA tanısı koyduğumuz 104 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyet dağılımında bakıldığında yaptığımız çalışmamızda bu çalışmalar ile benzer şekilde 104 hastamızın 52'si (%50) erkek, 52'si (%50) kız olarak bulunmuştur.

Atopik hastalıklarda annede var olan atopik hastalığın genetik geçiş gösterme özelliği babaya göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Alerjik hastalığı olan aile üyelerinin bebeklerinde yapılmış çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Örneğin, İspanya'da bir yaşını geçmemiş 1657 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada İSPA prevelansı %0,36 bulunurken, ailesinde atopik hastalık olan bebekler arasında bu oran %3,8 olarak bulunmuştur (99).

Kore'de Suh J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deri tutulumu olan İSPA tanılı 115 çocuk çalışmaya alınmış ve hastalar 24 ile 114 ay arasında takip edilmiş olup, tüm hastaların %49,6'ında ailesinde atopi öyküsü saptanmıştır (100).

Bizim çalışmamızda ise 104 İSPA tanısı almış hastamızın soy geçmişinin sorgulanması durumunda 24'ünün (%23,1) ailesinde alerji öyküsü saptanmıştır.

Besin alerjilerinin en sık görüldüğü yıllar doğumun ardından 3 yaşa kadar geçen zaman sürecidir (101). Bu yaş grubunda en sık olarak inek sütü, yumurta alerjisi görülmektedir (102). ABD'de yapılan bir çalışmada küçük çocuklarda en sık inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), buğday (%0,4), soya (%0,4) ağaç fındıkları (%0,2) balık (%0,1) alerjisi saptanmıştır (103).

Yine ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 2002-2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'ne başvuran besin alerjili çocukların dahil edildiği bir yaşından küçük çocuklarda en sık inek sütü ve yumurta alerjisi saptanmıştır (17).

Ülkemizden 2017 yılında Dr. Ersözlü'nün yapmış olduğu çalışmada besin alerjisi olan hastalarda en sık inek sütü (%71,3) alerjisi görülmüş olup, ardından %17,6 ile ikinci sırada yumurta alerjisi saptanmıştır. Bunu fıstık (%2,8), fındık (%2,04) ve diğer gıdalar (çilek, kakao, şeftali, buğday, soya, balık) takip etmiştir (104).

Bizim çalışmamıza da dahil ettiğimiz 104 İSPA tanılı hastanın 19'unda (%18,3) çoklu gıda alerjisi saptandı. Bunlardan 1 tanesinde (%5) patates alerjisi, 2 tanesinde (%10,52) kuruyemiş, 16'sında (%84,2) ise yumurta alerjisi saptanmıştır. Yapılmış diğer çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da çoklu gıda alerjisi olan çocuklara inek sütü alerjisine eşlik eden ve en çok karşılaştığımız gıda alerjisi yumurta alerjisi olarak saptanmıştır. Bunların yanında patates ve kuruyemiş eşliği de az sayıda görülmüştür.

Ülkemizde 2017 yılında inek sütü protein alerjisi olan hastalar ile yapılan bir çalışmada da ilk semptom görülme yaşı ortalaması 3 (2-6) ay olarak saptanmıştır (104).

Ülkemizde 2015 yılında Şenol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada besin alerjili çocukların ilk semptom yaşı ortalaması  $19.4 \pm 28.5$  saptanmış olup medianı 8 ay olarak saptanmıştır (105).

Bizim çalışmamızda ise polikliniklerimize başvuran hastalar içinde İSPA tanısı koyulmuş olan hastalarda semptomların ilk görülmeye başladığı yaş ortalaması  $2,67 \pm 2,53$

olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların median yaşı 8,25 ay olarak saptanmış olup bu sonuç Şenol ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile benzeşmektedir.

Şili’ de 2016 yılında Errázuriz ve arkadaşları tarafından yapılmış 106 hastalık bir çalışmada hastaların %80’i term iken, %20 si prematüre olarak saptanmış (106).

Ülkemizde yapılan 319 hastalık bir çalışmada da 295 hasta (%92.5) term iken, 24 hasta (%7.5) prematüre doğum öyküsüne sahipti (104).

Bizim çalışmamızda ise 104 hastamızın 12’si (%11.5) prematüre olarak doğmuş iken, 92’ sinin (%88.5) term olduğu saptanmıştır. Bu hastaların doğum anındaki gebelik yaş ortalamaları 38 hafta olup en düşük gebelik haftası olan hastamız 26, en yüksek gebelik haftası olan hastamız ise 41 haftalık idi. Epidemiyolojik dağılımda hastalarımızın doğum anındaki gebelik haftalarının dağılımı literatürdeki çalışmalar ile benzer saptanmıştır.

J. Čelakovská ve J. Bukač tarafından 2015 yılında Çek Cumhuriyeti’nde yapılan bir çalışmada, atopik dermatitli gıda alerjisi olan ve olmayan 172 hastanın değerlendirilmesinde, gıda alerjisi olan 55 hastanın eozinofil değerlerinin ortalaması %6,1 bulunmuş iken, gıda alerjisi olmayan 117 hastanın ise eozinofil değeri %5.12 bulunmuştur. Gıda alerjisi olan hastalarda eozinofil sayılarının ortalama değeri gıda alerjisi olmayanlardan daha fazla olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanamamıştır (107).

2012 yılında Katar’ da Lutfi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte olan 486 hastadan alınan 1171 kan tahlili sonucunda 106 hastada (%22) eozinofili saptanmış iken, 380 hastada ise eozinofili saptanmamıştır. Eozinofili saptanmış olan hastalara bakıldığı zaman bu hastaların gestasyonel haftalarının diğerlerine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu hastaların karşılaştırılması durumunda eozinofilisi olan hastaların %14’ ünde, eozinofilisi olmayan hastaların ise %6’ sında besin intoleransı saptanmıştır. Ayrıca yine çalışmanın devamında eozinofilisi olmayan hastaların eozinofilisi olan hastalara göre tam enteral beslenmeye bir iki hafta içinde geçişi daha kolay olmuştur. Sadece mama ile beslenen hastalarda eozinofilinin sadece anne sütü almış olan hastalara göre daha fazla görüldüğü yine bu çalışmada gösterilmiştir. Eozinofili durumuna mama ile beslenmenin yanında anneleri aracılığıyla antenatal dönemde antibiyotik ile karşılaşma ve total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi almanın da etkili olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmada eozinofilinin beslenme intoleransı ile ya da NEK ile bağımsız olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanamamıştır (108).

2010 yılında Seul Alerji Kliniği'nde yapılmış olan bir çalışmada ekzematoid atopik dermatiti (AD) olan 264 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların %51.1'inde (n=135) gıda alerjisi olduğu görülmüştür. AD' i olan hastalarda gıda alerjisi olanlarda eozinofili düzeyleri karşılaştırılmış olup 264 hastanın 120'sinde yüksek eozinofil düzeyi saptanmış olup bu hastaların 85'inde (%70.8) gıda alerjisi de saptanmıştır. Normal kan eozinofil düzeyi olan 144 hastanın ise 50'sinde (%34.7) gıda alerjisi saptanmıştır. Eliminasyon diyeti yapılan hastalarda klinik durumun ağırlığında ve kan eozinofil düzeyinde belirgin gerileme görülmüştür. İnek sütü alerjisi olan hastalara yapılan süt yükleme testi sonrasında da kan eozinofili düzeyinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada eozinofilinin AD' i olan hastalarda gıda alerjisi olduğunu göstermede önemli bir belirteç olduğu ve yine eozinofili durumunun diyetle gıda eliminasyonu yapma gerekliliğinde çok önemli bir bulgu olduğu anlaşılmıştır. Gıda alerjisinin AD' de eozinofiliden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada gıda alerjisi olan AD' li hastaların sonuçlarının batı ülkelerinde yapılan çalışmalardan daha farklı olduğu görülmüştür (109).

Bizim yaptığımız çalışmada da 104 İSPA tanısı olan hastamızın 44'ünde (%42,3) kan eozinofil düzeyleri normalden yüksek kabul edilen %4 ya da 400 / $\mu$ L' nin üzerinde olduğu saptanmıştır. İnek sütü protein alerjisi olan hastalarımızın 19'unda ise inek sütü proteininin yanında yumurta başta olmak üzere, kuruyemiş ve patates gibi gıdalara da alerjisi olduğu görülmüştür. Bu hastalarımızı çoklu gıda alerjisi olan hastalar olarak isimlendirdik. Çoklu gıda alerjisi olan 19 hastamızın 14'ünde (%73,7) kan eozinofil düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalar bu açıdan incelendiği zaman, çoklu gıda alerjisi olan hastaların kan eozinofil düzeylerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (p=0,02) Bu açıdan literatür ile karşılaştırıldığında batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda anlamlı ilişki yok iken, tersine Seul, Kore' de 2010 yılında yapılmış olan çalışmada anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda saptanan bulguların aksine Kore'de yapılan çalışma ile benzeşerek eozinofili ile gıda alerjisi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Seul' de yapılmış olan çalışmada kan eozinofil düzeyi yüksek saptanan hastaların eliminasyon diyeti sonucunda kan eozinofil düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu çalışmada eozinofilisi olan hastalar için diyet değişiklikleri ve alerjik gıda eliminasyonu önerilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da eozinofilisi olan hastalar ile çoklu gıda alerjisi olma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanması nedeni ile, öncelikle en sık görülen gıda alerjisi olan inek sütünün diyetle eliminasyona gidilmesi, ancak buna rağmen klinik ve kan

eozinofil düzeyinde anlamlı düzelme olmaması halinde aklımıza çoklu gıda alerjilerinin getirilmesi gerektiği önerilmektedir. Gıda alerjisinin büyüme-gelişmeyi de etkileyen önemli bir sorun olduğunun bilinmesi ve erken tedavi ile klinik semptomların durdurulabileceği hatta geriye de dönebileceği bilinmektedir. Bu nedenle özellikle eozinofilisi olan hastalarda inek sütü protein alerjisinden sonra görülen sıklık sırasına göre öncelikle yumurta olmak üzere diğer gıdaları da diyetten çıkararak eliminasyon diyetini düzenleyebileceğimiz düşünülmüştür.



## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza toplam 104 inek sütü protein alerjisi olan çocuk dahil edilmiştir.
- Çalışmamıza alınan hastaların 52 tanesi (%50) erkek ve 52 tanesi (%50) kız idi.
- Çalışmaya dahil edilen çocukların semptomlarının ilk defa görülmeye başlandığı yaş ortalamaları  $2,67 \pm 2,53$  ay olarak saptanmıştır.
- Hastaların tanı aldıkları yaş ortalamaları  $10,34 \pm 7,86$  ay olarak tespit edildi.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların gestasyonel haftaları ortalaması  $37,7 \pm 2,21$  hafta olup hastaların 12'si (%11,5) 37 gestasyonel haftanın altında doğduğu tespit edildi. Bu hastalar prematüre olarak tanımlanmıştır. Hastalarımızın gestasyonel yaşları minimum 26 hafta, maksimum 41 hafta olarak bulunmuştur.
- Hastalarımızın 30'unun (%28,8) yenidoğan döneminde iken hastanede yatarak intravenöz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilmiştir.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların 24'ünün (%23,1) ailesinde alerji öyküsü olduğu öğrenilmiştir.
- Hastalarımızın ortalama anne sütü alma süreleri  $6,33 \pm 4,18$  ay olarak saptanmıştır. 10 hastamızın (%9,61) hiç anne sütü almadığı ve inek sütü proteini içeren formula mamalar ile beslendiği öğrenilmiştir.
- İSPA tanısı olan 104 hastamızın 9'unun (%8,7) anneleri gebelik sırasında sigara içtiğini ifade etmiştir.
- Hastalarımızın 31'inin (%29,8) anneleri gebelik sırasında herhangi bir sebep ile antibiyotik kullandığını ifade etmiştir.
- Ailelerinde alerji öyküsü olan 24 hastanın %70,8'inde (n=17), olmayan 80 hastanın %65'inde GİS tutulumu mevcuttur. Aile öyküsü olanlarla olmayanların GİS tutulum durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,596). Diğer klinik bulgular ile de hastaların ailelerinin alerji hikayesi incelendiğinde, genetik geçiş ile ilgili anlamlı istatistiksel bir bilgi saptanmamıştır.
- Hastaların 19'unun (%18,3) inek sütü protein alerjisine ek olarak başka gıdalara da alerjisi vardı. İnek sütü proteini dışında en sık görülen alerjen %84,2 (n=16) ile yumurta olup diğerleri ise, %10,52 (n=2) ile kuruyemiş, %5,26 (n=1) ile patates olarak saptanmıştır.
- Yenidoğan döneminde iken sepsis, lokal enfeksiyon, sepsis şüphesi, konjenital enfeksiyonlar gibi sebepler ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak intravenöz

antibiyotik tedavisi almış olan 30 hastanın %66,3'ünde (n=23), intravenöz antibiyotik tedavisi almamış 74 hastanın %62,2'sinde (n=46) GİS tutulumu olarak sayılan besin reddi, kusma, gaitada mukus, gaita içerisinde kan görülmesi, kabızlık, ishal ve kolik durumlar saptanmıştır. İntravenöz antibiyotik tedavisi almış olanlar ile tedavi gereksinimi olmayıp yaşamın ilk 1 ayında antibiyotik tedavisi almayanların GİS tutulum durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,156)

- Hastaların yenidoğan döneminde iken herhangi bir sebep ile antibiyotik alımı ile hastanın alınan kan tahlillerindeki eozinofil durumu karşılaştırıldığında yenidoğan döneminde iv antibiyotik tedavisi almış olan 30 hastanın 15'inde (%50), iv antibiyoterapi almamış olan 74 hastanın 45'inde (%60,8) eozinofili saptanmıştır. Yenidoğan döneminde iken iv antibiyotik tedavisi alanlar ile almayanların eozinofili durumu ile ilgili anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,312)

- Anne sütünü herhangi bir sebep ile hiç almamış olan 10 hastanın %60'ında (n=6), anne sütü alan 64 hastanın da %67'inde (n=63) GİS tutulum bulgusu saptanmıştır. Anne sütü alımının GİS tutulumu durumu ile ilgili anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. (p=0,729)

- Tanı anında ölçümü yapılan Total IgE değerinin ortalaması  $30,9 \pm 71,15$  IU/ml olarak elde edilmiştir. Hastaların Total IgE değerleri karşılaştırıldığında hastaların 26'sında (%25) yüksek kabul edilen 20 IU/ml değerinin üzerinde olduğu saptanmıştır.

- Yapılan deri prick testi sonuçlarına göre 8 (%7,69) hastanın sonucu  $3 \times 3$  cm' nin üzerinde bulunarak, pozitif olarak kabul edilmiştir. Süt için yapılan spesifik IgE ölçümleri sonucunda hastaların 22'sinde (%21,15) Sp IgE' leri pozitif saptanmıştır. Deri prick testi pozitif olan 8 hastanın %75'inde (n=6), negatif olan 96 hastanın %16,7'inde Spesifik IgE değeri Class 1 ve üstü saptanmıştır. Deri prick testi pozitif olanlarda Spesifik IgE değerinin de pozitif olması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (p=0,001)

- Hastalarımızın tanı anında alınan kan tahlillerine bakıldığında 44 (% 42,3) hastanın kan eozinofil düzeyinin yüksek kabul edilen %4 ya da  $400 / \mu L$ ' nin üzerinde saptanmıştır.

- Çalışmamıza baktığımızda çoklu gıda alerjisi olan 19 hastamızın 14'ünde (%73,7) eozinofili saptanmıştır. Hastalar bu açıdan incelendiğinde eozinofilisi olan hastalar ile çoklu gıda alerjisi olan hastaların arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (p=0,02)

## 7. KAYNAKLAR

1. **Wang J, Sampson HA.** Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2009;1(1):19-29.
2. **Rudolph CD.** Rudolph's pediatrics (22nd ed.). 2011.
3. **Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH.** International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(4):298-304.
4. **Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al.** Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(6):986-97.
5. **Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al.** Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1119-28 e12.
6. **Prausnitz C, Kustner H.** Studies on supersensitivity, transl. from the German original article by C. Prausnitz. *Clinical Aspects of Immunology*, Oxford: Blackwell. 1921.
7. **Edwards H.** Oral desensitization in food allergy. *Canadian Medical Association journal.* 1940;43(3):234.
8. **Burks AW.** Childhood food allergy. *Immunology and Allergy Clinics.* 1999;19(2):397-407.
9. **Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al.** The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-46.
10. **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, v.
11. **Sicherer SH, Sampson HA.** Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):491-503; quiz 4-5.
12. **Lack G.** Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1252-60.
13. **Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutrition.* 2011;27(2):253-67.
14. **Sampson HA.** 9. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;111(2):S540-S7.



15. **Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K.** Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13:23-8.
16. **Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoglu N, Yüksel B, Atici A, Serbest M.** A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Pædiatrica*. 1995;84(11):1320-1.
17. **Soyer Ö AG, Tuncer MA, Öneş Ü.** Güncel Çocuk Sağlığı. Besin Alerjileri: Pulat Basımevi; 2007.
18. **Host A, Halken S.** A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45(8):587-96.
19. **Wal JM.** Cow's milk allergens. *Allergy*. 1998;53(11):1013-22.
20. **Spies JR.** Milk allergy. *Journal of Milk and Food Technology*. 1973;36(4):225-31.
21. **Chatchatee P, Järvinen K-M, Bardina L, Beyer K, Sampson HA.** Identification of IgE-and IgG-binding epitopes on  $\alpha$ s1-casein: Differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(2):379-83.
22. **Wal JM.** Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6 Suppl 1):3-10.
23. **Kleber N, Krause I, Illgner S, Hinrichs J.** The antigenic response of  $\beta$ -lactoglobulin is modulated by thermally induced aggregation. *European Food Research and Technology*. 2004;219(2):105-10.
24. **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.
25. **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.
26. **Reddy IM, Kella NK, Kinsella JE.** Structural and conformational basis of the resistance of. beta.-lactoglobulin to peptic and chymotryptic digestion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1988;36(4):737-41.
27. **Wal JM.** Structure and function of milk allergens. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:35-8.
28. **Hinrichs J, Rademacher B.** Kinetics of combined thermal and pressure-induced whey protein denaturation in bovine skim milk. *International Dairy Journal*. 2005;15(4):315-23.

29. **Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Beyer K, Sampson HA.** IgE and IgG binding epitopes on alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(2):111-8.
30. **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.
31. **Maynard F, Jost R, Wal JM.** Human IgE binding capacity of tryptic peptides from bovine alpha-lactalbumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113(4):478-88.
32. **Bernard H, Creminon C, Yvon M, Wal JM.** Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115(3):235-44.
33. **Sicherer SH, Sampson HA.** Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(4):507-12.
34. **Carter DC, Ho JX.** Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1994;45:153-203.
35. **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 Suppl 78:21-4.
36. **Monaci L, Tregoeat V, van Hengel AJ, Anklam E.** Milk allergens, their characteristics and their detection in food: a review. *European Food Research and Technology.* 2006;223(2):149-79.
37. **Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A.** Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):265-9.
38. **Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, Giuffrida MG, et al.** Antigenic determinants of bovine serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):188-95.
39. **Schanbacher FL, Goodman RE, Talhouk RS.** Bovine mammary lactoferrin: implications from messenger ribonucleic acid (mRNA) sequence and regulation contrary to other milk proteins. *J Dairy Sci.* 1993;76(12):3812-31.
40. **Indyk HE, Filonzi EL.** Determination of lactoferrin in bovine milk, colostrum and infant formulas by optical biosensor analysis. *International Dairy Journal.* 2005;15(5):429-38.
41. **Adel-Patient K, Bernard H, Ah-Leung S, Creminon C, Wal JM.** Peanut- and cow's milk-specific IgE, Th2 cells and local anaphylactic reaction are induced in Balb/c mice orally sensitized with cholera toxin. *Allergy.* 2005;60(5):658-64.

42. **Knight KL, Becker RS.** Isolation of genes encoding bovine IgM, IgG, IgA and IgE chains. *Vet Immunol Immunopathol.* 1987;17(1-4):17-24.
43. **Lefranc-Millot C, Vercaigne-Marko D, Wal JM, Lepretre A, Peltre G, Dhulster P, et al.** Comparison of the IgE titers to bovine colostral G immunoglobulins and their F(ab')<sub>2</sub> fragments in sera of patients allergic to milk. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;110(2):156-62.
44. **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.
45. **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.
46. **Norgaard A, Bernard H, Wal J-M, Peltre G, Skov I, Poulsen L, et al.** 218 Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1996;97(1):237.
47. **Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA.** Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(3):293-300.
48. **Roth-Walter F, Berin M, Arnaboldi P, Escalante C, Dahan S, Rauch J, et al.** Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy.* 2008;63(7):882-90.
49. **Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW.** *Allergy: Principles and Practice*; Mosby; 1998.
50. **Majamaa H, Isolauri E.** Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(4):985-90.
51. **Strobel S, Mowat AM.** Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today.* 1998;19(4):173-81.
52. **Shah U, Walker WA.** Pathophysiology of intestinal food allergy. *Adv Pediatr.* 2002;49:299-316.
53. **Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y.** The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159(4):1739-45.
54. **Jarvinen KM, Suomalainen H.** Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(7):978-87.
55. **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 Suppl 3):71-6.

56. **Roitt I, Brostoff J, Male D.** Immunology. New York (NY): Harcourt Publishers Limited; 2001.
57. **Ortolani C, Brujinzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Host A, et al.** Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. Allergy. 1999;54(1):27-45.
58. **Adkinson Jr NF.** Middleton's Allergy: Principles and Practice E-Book: 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2008.
59. **Sicherer SH. Food allergy.** The Lancet. 2002;360(9334):701-10.
60. **Sampson HA, Jolie PL.** Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. New England journal of medicine. 1984;311(6):372-6.
61. **Caira S, Pizzano R, Picariello G, Pinto G, Cuollo M, Chianese L, et al.** Allergenicity of milk proteins. Milk protein. 2012;173-214.
62. **Leung DY, Boguniewicz M.** Advances in allergic skin diseases. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(3 Suppl):S805-12.
63. **Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M.** Current perspectives on milk hypersensitivity. Trends in food science & technology. 1999;10(6-7):229-33.
64. **Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al.** Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. Allergy. 2004;59(3):338-45.
65. **Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T.** Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. New England Journal of Medicine. 1987;316(26):1622-6.
66. **Lake AM.** Food-induced eosinophilic proctocolitis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2000;30(1):S58-S60.
67. **Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, et al.** The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. Allergy. 2010;65(4):482-90.
68. **Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW.** Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 2002;46(5):645-57; quiz 57-60.
69. **Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, et al.** BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015;45(3):547-65.

70. **Sicherer SH, Sampson HA.** Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 2):S114-22.
71. **Oehling A, Baena Cagnani CE.** Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1980;8(1):7-14.
72. **Eigenmann PA, Calza Am.** Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology.* 2000;11(2):95-100.
73. **Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al.** Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology.* 2008;100(3):S1-S148.
74. **Bock S, Buckley J, Holst A, May C.** Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clinical & Experimental Allergy.* 1977;7(4):375-83.
75. **Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E.** Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(3):423-9.
76. **Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL.** Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):589-93.
77. **Feldweg AM.** Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):283-8.
78. **Sprikkelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM.** Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(10):1358-63.
79. **Sampson HA.** Atopic dermatitis. *Ann Allergy.* 1992;69(6):469-79.
80. **Hill D, Hosking C, De Benedictis F, Oranje A, Diepgen T, Bauchau V, et al.** Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clinical & Experimental Allergy.* 2008;38(1):161-8.
81. **Fox AT, Thomson M.** Adverse reactions to cows' milk. *Paediatrics and Child Health.* 2007;17(7):288-94.
82. **Salvatore S, Vandenplas Y.** Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002;110(5):972-84.
83. **Gupte AR, Draganov PV.** Eosinophilic esophagitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2009;15(1):17.

84. **Gupta SK.** Noninvasive markers of eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* 2008;18(1):157-67.
85. **Sicherer SH.** Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):149-56.
86. **Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J.** Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *The Journal of pediatrics.* 2004;145(5):606-11.
87. **AKÇAM M.** İnfantil kolik. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi.* 2004;11(1):29-33.
88. **Fiocchi A, Steinke M, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al.** Food allergy in children and potential pediatric allergy medicine users in Europe. 2007.
89. **Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival M, Jouan H, Le Gall E.** Colite hémorragique chez les nourrissons en allaitement maternel exclusif. *Archives de pédiatrie.* 2003;10(9):772-5.
90. **Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al.** Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(2):166-73.
91. **Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA.** The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;120(5):1172-7.
92. **Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA.** Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):379-83.
93. **Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A.** Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatric allergy and immunology.* 2002;13(4):255-61.
94. **Kneepkens CM, Meijer Y.** Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):891-6.
95. **Koerner CB, Hays TL.** Nutrition basics in food allergy. *Immunology and allergy clinics of North America.* 1999;19(3):583-603.
96. **Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E.** Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk

allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):219-24.

**97. Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, Eymann A, Jauregui M, Orsi M.** Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Archivos argentinos de pediatria*. 2018;116(3):219-23.

**98. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Allen K, Barnes E, et al.** Food protein–induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1323-30.

**99. Sanz JO, Martorell AA, Michavila AG, Nieto AG.** Incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk proteins in the first year of life. *Anales espanoles de pediatria*. 2001;54(6):536-9.

**100. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu J-S, Kim J, et al.** Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(9):1152-8.

**101. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T.** The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(3):262-9.

**102. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, Demir AU, Coplu L, Sahin AA, et al.** Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(4):261-5.

**103. Sampson HA.** Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19; quiz 20.

**104. Ersözlü Y.** Besin alerjisi tanılı hastalarda tolerans gelişimi ve toleransa etki eden faktörler. 2017.

**105. Şenol HD, Köksal BT.** Van'da Besin Alerjik Çocukların Klinik Özellikleri. *Van Tıp Dergisi*. 2015;22(4):266-72.

**106. Errázuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A.** Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein. *Revista chilena de pediatria*. 2016;87(6):449-54.

**107. Čelakovská J, Bukač J.** Eosinophils in patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of food allergy and other atopic diseases. *Food and Agricultural Immunology*. 2016;27(5):700-10.

**108. Lutfi S, Mahmah M, AlBuraki W, Salama H, Rahman S.** The value of blood eosinophils count in infants with feeding intolerance in the neonatal intensive care setting. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2012;5(1):17-23.

**109. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S, editors.** Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. Allergy and asthma proceedings; 2010: OceanSide Publications.



## 8. EKLER

### Ek.1. Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 12/06/2019  
**TOPLANTI NO** : 2019/09

**KARARLAR :**

- 5- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-92-12/06 Protokol no'lu "İnek Sütü Protein Alerjisi Tanılı Hastaların Epidemiyolojik, Laboratuvar ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Prof. Dr. Ali Uğur EMRE**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.**