



T. C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI

İNEK SÜTÜ ALERJİSİ OLAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Hülya POYRAZ EFE

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA -2015



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI**

**İNEK SÜTÜ ALERJİSİ OLAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uz. Dr. Hülya POYRAZ EFE

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nihat SAPAN

BURSA -2015

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
1. İnek Sütü Alerjisi ve Tanımlanması	2
2. İnek Sütü Alerjisinin Epidemiyolojisi.....	2
3. İnek Sütündeki Alerjenler ve Kimyasal Karakterleri	3
4. Farklı Hayvan Türleri Süt Proteinleri Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar ...	5
5. Isıtma ve İnek Sütü Protein Alerjenitesi	5
6. İnek Sütü Alerjisinin Fizyopatolojisi	6
7. İnek Sütü Alerjisinin İmmünolojik Mekanizmaları	8
8. İnek Sütü Alerjisinin Klinik Belirtileri	10
9. İnek Sütü Alerjisinde Tanı	17
10. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir.....	23
11. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi	24
Gereç ve Yöntem	25
Bulgular	29
Tartışma ve Sonuç.....	43
Kaynaklar	56
Teşekkür	63
Özgeçmiş	64

ÖZET

İnek sütü alerjisi (İSA) bir ya da daha fazla süt proteinine karşı oluşan immünolojik reaksiyon olarak tanımlanır. Bebekler ve çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olup, genel popülasyonun %1-3'ünü etkilemektedir. Hayatın ilk üç yılında genellikle tolerans geliştiği ve prognozun iyi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda İSA tanısı almış hastaların doğal seyrinin araştırılması ve tolerans gelişimine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışma Ağustos-2011/Ağustos-2014 tarihleri arasında İSA tanısı ile takip edilen olguların dosyalarının geriye dönük taranarak değerlendirilmesi ile yapıldı. Hastaların cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, anne sütü alma süresi, ailede atopi öyküsü, çoklu besin alerjisi, ek alerjik hastalık varlığı, inhalen alerjen duyarlılığı ve klinik bulguları değerlendirildi. Hastaların prik test sonuçları, total IgE, süt spesifik IgE, kazein spesifik IgE düzeyleri ve besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlar değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 53'ü (%65) erkekti. Hastaların medyan ilk semptom yaşı 4 (1-10) aydı. Hastaların %22'sinde (n=18) ailede atopi öyküsü ve %30'unda (n=24) çoklu besin alerjisi mevcuttu. Ek alerjik hastalık hastaların %58'inde (n=47) olup, %10'unda (n=8) astım, %14'ünde (n=11) rinit ve %38'inde (n=31) atopik dermatit olduğu belirlendi. Hastalarda görülen en sık semptom, %93,8 cilt bulguları, %24,7 gastrointestinal sistem bulguları ve %18,5 solunum sistemi bulgularıydı. Hastaların yıllara göre tolerans geliştirme oranları; ilk yılda %41, ikinci yılda %64, üçüncü yılda %75 olarak bulundu. Multivarite lojistik regresyon analizinde tanı anında yüksek süt spesifik IgE düzeyi (p=0,010) ve astım varlığı (p=0,010) persistan İSA için risk faktörü olarak belirlendi.

Klinik parametreler ve alerji testleri İSA'da prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Tanı anındaki süt spesifik IgE yüksekliği ve astım varlığı persistan İSA için risk faktörüdür.

Anahtar kelimeler: İnek sütü alerjisi, prognoz, tolerans.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Cases with Cow's Milk Allergy

Cow's milk allergy (CMA) is described as immunological reaction against to one or more milk proteins. It is the most commonly seen food allergy which affects about 1-3% of general population. It is well known that a tolerance develops and prognosis is better during the first three years of the life. In the present study, we aimed to investigate the natural course of cases diagnosed with CMA and to determine the factors which have impact on the tolerance development.

Medical records of cases who have been followed for CMA were reviewed retrospectively between August 2011 and August 2014. Gender, age at first symptom, breastfeeding duration, family atopy history, multiple food allergies, concomitant allergic diseases, inhalant allergy sensitivity and clinical evidences of cases were assessed. Also, prick test results, the levels of total IgE, milk-specific IgE, casein-specific IgE and the reactions that developed during food loading test were evaluated.

Among the included patients, 53 (65%) were male. The median age at first symptom was 4 months (range; 1-10). Twenty-two percent of patients (n=18) had positive family history for atopy and 30% (n=24) had multiple food allergies. There were concomitant allergic disorders in 58% of patients (n=47) consisted of asthma in 10% (n=8), rhinitis in 14% (n=11) and atopic dermatitis in 38% (n=31). Most commonly seen symptoms were skin sign which specified in 93.8% of patients, gastrointestinal system (GIS) (24.7%) and respiratory system (18.5%) signs. The percentage of tolerance development by years was determined as 41% for the first year, 64% for the second year and 75% for the third year. By the multivariate logistic regression analysis, milk-specific IgE level at the time of diagnosis ($p=0.010$) and asthma presence ($p=0.010$) were found risk factors for persistent CMA.

Clinical parameters and allergy tests may help to predict the prognosis of CMA. Milk-specific IgE level at the time of diagnosis ($p=0.010$) and asthma presence ($p=0.010$) are risk factors for persistent CMA.

Key Words: Cow's milk allergy, prognosis, tolerance.

GİRİŞ

Besin alerjisi, immünolojik mekanizmalar aracılığı ile besinlere karşı oluşan istenmeyen reaksiyonlardır (1,2). İnek sütü alerjisi bir ya da daha fazla süt proteinine karşı oluşan immün reaksiyon olarak tanımlanır (3). Besin alerjisi yaşamın ilk yıllarında daha siktir, 3 yaştan sonra sıklığı azalır (4). Yaş gruplarına göre sıklık ve etkili gıda alerjen dağılımı farklılık göstermektedir. İSA'nın bebekler ve çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olduğu ve genel popülasyonun %1-3'ünü etkilediği bildirilmektedir (3).

İnek sütü yenidoğanın beslenme düzenine giren ilk yabancı proteindir. İSA atopinin ilk görülen klinik şeklidir. Bu durum alerjik yürüyüşün başlangıcı olarak adlandırılır (5). İnek sütü içerisinde duyarlı bireylerde alerjik reaksiyona yol açabilecek pek çok protein bulunur (6). İnek sütündeki başlıca alerjenler whey (peynir altı suyu) ve kazein proteinleridir.

Altta yatan immünopatolojiye göre reaksiyonlar: 1) IgE aracılı, 2) Miks IgE ve non-IgE aracılı, 3) Non-IgE aracılı reaksiyonlar şeklinde sınıflandırılır (7, 8). İSA olan hastalarda klinik tablo patofizyolojik mekanizmaya göre değişkenlik gösterir. Hastaların çoğunun 3 yaşına kadar inek sütüne karşı tolerans geliştirdiği ve prognozunun iyi olduğunu bildirilmektedir (4,9).

IgE aracılı besin alerjisi tanısı sorumlu besinin semptomlara yol açması ve beraberinde besin spesifik IgE varlığının gösterilmesi ile konulur. Prik test duyarlılığı gösteren hızlı, kolay ve güvenli bir testtir (8). Besin spesifik IgE antikorlarının gösterilmesi, IgE aracılı besin alerjilerini değerlendirmede kullanılan başka bir seçenektir. Ancak prik testinde olduğu gibi besin spesifik IgE pozitifliği tek başına besin alerjisi tanısının konulması için yeterli değildir (10) Hasta ve hekim yanlılığını ortadan kaldıran çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (DBPCFC) testleri İSA tanısı için altın standart kabul edilmektedir (3,8)

İnek sütü ve ürünlerinin diyetten çıkarılması İSA tedavisinde ilk seçenektir. Tedavide hipoalerjik formül mamalar kullanılabilir. Kesin tedavi veya uzun süreli remisyon oluşturmak için etkili bir farmakolojik tedavi yoktur.

Hastaların inek sütüne karşı tolerans geliştirip geliştirmediği her yıl yeniden değerlendirilmelidir (3) Tolerans veya desensitizasyon elde edebilmek için inek sütünün oral yolla uygulanması tasarlanmış ve bu özellikle İSA için uygun bir tedavi metodu olarak değerlendirilmiştir. İSA oral immünoterapinin endikasyon, kontrendikasyon ve pratik yönlerini daha iyi tanımlayabilmek için çalışmalara ihtiyaç vardır (11).

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Çocuk Alerji polikliniğinde Ağustos-2011/Ağustos-2014 tarihleri arasında İSA tanısı ile takip edilen olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu vakalar demografik özellikleri, klinik belirtileri ve doğal seyirleri, deri prik test sonuçları, besin spesifik IgE düzeyleri ve besin yükleme test sonuçları açısından değerlendirilmeye alındı.

1. İnek Sütü Alerjisi ve Tanımlanması

İnek sütü alımından sonra istenmeyen reaksiyonlar doğum sonrası herhangi bir yaşta, hatta anne sütü ile beslenen infantlarda görülebilir (3). İnek sütü alerjisi bir ya da daha fazla süt proteinine karşı oluşan immünolojik reaksiyon olarak tanımlanır (3). Dünya Alerji Organizasyonunun (DAO) (1) yayınladığı kılavuzda inek sütü hipersensitivitesi tanımı non-alerjik hipersensitivite (inek sütü intoleransı) ve alerjik süt hipersensitivitesi (inek sütü alerjisi) şeklinde yapılmıştır. Çocukların çoğunda İSA IgE aracılıdır ve atopik bünye ile birlikte ürtiker, atopik dermatit, alerjik rinit ve/veya astım ile birlikte ortaya çıkabilir (3).

2. İnek Sütü Alerjisinin Epidemiyolojisi

İnfant döneminde besin alerjisine en sık neden olan besinler içinde ilk sırayı inek sütü ve yumurta akı almaktadır (2). İSA'nın bebekler ve çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olduğu ve genel populasyonun %1-3'ünü etkilediği bildirilmektedir (3).

Besin alerjisinde olduğu gibi İSA'da da prevelans hakkında gerçek veri yoktur. İSA algısı, doğrulanmış İSA'dan daha yaygındır (3). Hastalar tarafından bildirilen İSA oranları okul öncesi dönemde %1-%17,5, 5-16 yaş arası çocuklarda %1-%13,5 ve erişkinlerde %1-%4 olarak bildirilmiştir (3). Ülkemizde Dr. Canitez ve ark.'nın (12) Bursa ilinde 3944 okul çocuğunu kapsayan anket yöntemi ile yaptıkları çalışmada ailelerin bildirdiği İSA sıklığı %3 olarak bulunmuştur.

Japonya'da yapılan çok merkezli çalışmada İSA prevelansı yenidoğanlarda %0,21, düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerde (<1000 gr) %0,35 olarak bildirilmiştir (13). Rona ve ark. (14) tarafından yapılan 7 çalışmayı içeren meta-analizde, inek sütü sensitisasyon oranları okul öncesi çocuklarda %0,5-2, 5-16 yaş arası %0,5 ve erişkinde %0,5'den az olarak bildirilmiştir. Alman çok merkezli alerji çalışmasında 1314 ocuk doğumdan 13 yaşına kadar takip edilmiş, süt spesifik IgE duyarlılık prevelansı 2 yaşında %4, 10 yaşında %1'in altında olarak bildirilmiştir (15).

Son 10 yıl içinde oral besin yükleme testi ile doğrulanmış İSA sıklığını bildiren 5 çalışma bulunmaktadır. Bebeklik döneminde İSA sıklığı Danimarka alışmasında %2,2, Finlandiya alışmasında %1,9, Norveç alışmasında %4,9, Wight adası çalışmasında %2,16 ve Hollanda çalışmasında %2,24 olarak bildirilmektedir (16-20).

Güncel nüfus ve coğrafi eğilimleri hala bilinmeyen İSA konusunda öncelikli olarak dünya genelinde daha ayrıntılı epidemiyolojik araştırmalara gereksinim vardır.

3. İnek Sütündeki Alerjenler ve Kimyasal Karakterleri

İnek sütü yenidoğanın beslenme düzenine giren ilk yabancı proteindir. İnek sütü içerisinde duyarlı bireylerde alerjik reaksiyona yol açabilecek pek çok protein bulunur (10). Bu proteinlerin bir kısmı major alerjenler, klinik reaksiyonlar ile ilişkisi olmayan ya da nadiren neden olanlar ise minor alerjenler olarak tanımlanır. İnek sütündeki başlıca alerjenler whey (peynir altı suyu) proteini ve kazein fraksiyonları arasında dağılmaktadır. Whey ve

kazein proteinleri toplamda 5 major komponent içerir. Kazeinler süte 'sütsü' görünüm veren miçel komplekslerde bulunur. İnek sütündeki proteinlerin %80'i kazein fraksiyonundadır ve bununda %70'ini alfa-s1-kazein ve beta-kazein oluşturur. Whey proteinler daha az bulunur ve beta-laktoglobulin (BLG) bu fraksiyonun %50'sini oluşturur (3).

Uluslararası tanımlamada alerjenler bazı kısaltmalarla isimlendirilir. Aile (büyük harfle başlayan ilk 3 harfin yazıldığı kısaltma) ve tür italik olarak linnean taksonomisinde yazılırken alerjenin tanınip karakterize edildiği sıraya göre arapça bir numara verilir (3).

Alfa-Lactoalbumin (*Bos d 4*)

Alfa-Laktoalbumin (ALA), lizozim süper ailesine ait bir whey proteindir. Laktoz sentazın düzenleyici bir alt ünitesidir. Meme bezlerinde üretilir ve tüm sütlerde bol miktarda bulunur. Yüksek oranda kalsiyum bağlama özelliği vardır. ALA'nın İSA'daki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Prevelans çalışmalarında hastaların %0-80'inin ALA proteinine karşı reaksiyon gösterdiği bildirilmektedir (3).

Beta-Lactoglobulin (*Bos d 5*)

Beta-Laktoglobulin (BLG), inek sütünde en çok bulunan whey proteindir. İnsan sütünde bulunmaz. Lipokalin alerjen ailesine aittir ve meme bezinde sentez edilir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, retinol transportunda görev aldığı düşünülmektedir. Fizyolojik koşullar altında BLG'nin monomer ve dimer formları dengeli oranda bulunur. İzoelektrik noktada dimerler daha fazla oktamerlere dönüşür. BLG insan sütünde bulunmaması nedeniyle inek sütünün en önemli alerjeni olarak kabul edilmiştir (3).

Bovine Serum Albumin (*Bos d 6*)

Bovin serum albumin (BSA) whey'in temel proteindir ve sadece İSA'da rol almaz, sığır etine karşı alerjik reaksiyonlardan da sorumludur (21). Sığır eti alerjisi olan çocuklarda ani alerjik reaksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir. İSA olan hastaların %0-88'inde BSA alerjisi olduğu ve %20'sinde klinik semptom gözleendiği bildirilmektedir (22).

İmmunoglobulinler (*Bos d 7*)

Sığır immünoglobülinleri kan, doku ve süt gibi salgıların içinde bulunur. İSA'da nadiren sığır IgG klinik belirtilere neden olur (23).

Kazeinler (*Bos d 8*)

Kazein koloidal partiküllerin bir araya gelmesiyle oluşur ve biyolojik fonksiyonu memeli yenidoğanlarına kalsiyum fosfatın transportudur. Kazein alerjenleri toplu olarak *Bos d 8* olarak adlandırılır ve aminoasit dizisi farklı 4 proteinden oluşur. Bunlar alfa-s1, alfa-s2, beta ve kapa kazeinlerdir. Diğer bir grup gamma kazein inek sütü içinde çok az miktarda bulunur ve beta kazeinin proteoliz ürünüdür (3). Kazein fraksiyonundaki proteinlerin benzerlikleri düşük olmasına rağmen, birçok kazeine karşı çoklu sensitizasyon sıklıkla gözlenmiştir (24). Hastalar hemen her zaman alfa (%100) ve kapa kazeine (%91,7) duyarlıdır (25).

4. Farklı Hayvan Türleri Süt Proteinleri Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar

Değişik memeli türlerinin süt proteinleri arasında çapraz reaksiyon klinik açıdan önemlidir. En büyük benzerlik çift toynaklı Bovidea ailesinin üyesi olan *Bos* (sığır), *Ovis* (koyun) ve *Capra* (keçi) süt proteinleri arasında görülmektedir. Süt proteinleri yapısal olarak daha az benzerlik gösterenler ise Suidae (domuz), Equidae (at ve eşek), Camelidae (çift hörgüçlü ve tek hörgüçlü deve) aileleri ve insan sütü proteinleridir. İSA olan çocukların en az %90'ının keçi sütüne tepki verdiği bildirilmiştir (26). İn vitro yapılan çalışmalarda farklı memeli türlerinin süt proteinleri arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir. Bu durum IgE'nin çapraz reaktivite özelliğinin kalıcı olduğunu düşündürmektedir (27).

5. Isıtma ve İnek Sütü Protein Alerjenitesi

İnek sütü genellikle pastörizasyon gibi potansiyel patojen yükünü azaltan teknolojik işlemlere maruz kaldıktan sonra kullanıcılara sunulur.

Formül mamalarının üretimi için kullanılan UHT (Ultra-High-Temperature) (ani yüksek ısıtma), evaporasyon (kuru harmanlama veya ıslak karışimli sprey yöntemi ile kurutma) inek sütü proteinlerinin antijenik/alerjik potansiyelleri üzerinde etkisiz veya düşük etkiye sahiptir. İnek sütün 10 dakika boyunca kaynatılması, BSA ve BLG'ye reaksiyon gösteren hastalarda prik test cevabını azaltırken, kazeine karşı sensitize olan olgularda deride oluşan kızarıklık ve endürasyon miktarını etkilemediği bildirilmiştir (28). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda çiğ ve ısıtılmış sütlerin alerjenlikleri arasında bir fark gösterilememiştir (29,30).

6. İnek Sütü Alerjisinin Fizyopatolojisi

Gastrointestinal sistemin fonksiyonu, gıdaları kolayca emilerek, enerji ve hücre büyümesi için kullanılabilir şekle dönüştürmektir. Bu işlem sırasında, sindirim yoluyla giren herhangi bir patojene karşı koruyucu bir engel ve gıdalardaki yabancı proteinlere karşı tolerans oluşur (31). İmmünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmaların ikisi de yabancı antijenlerin (bakteri, virus, parazit, besin proteinleri) vücuda girişini engellemek ve gastrointestinal 'mukozal bariyer'i oluşturmak için çalışır (3).

Yabancı antijenlerle karşılaşmayı azaltmak için, GİS içinde immünolojik engeller kadar non-immünolojik engeller de vardır Non-immünolojik veya fiziksel engeller olarak, gastrik asit ve proteolitik enzimler sayılabilir. Moleküllere parçalanmış proteinler, gerek boyutları küçüldüğünden gerekse yapıları değiştiğinden daha az antijeniktirler. Diğer fiziksel engeller ise; peristaltizm, epitel dokusu, defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidler, mukus yapımı ve mukus sekresyonudur (32). Bu engeller muhtemel alerjenlerin GİS mukozası ile temasını azaltırlar.

Mukozal immün sistem besin proteinlerine ve zararsız bakterilere karşı tolerans geliştirirken, aynı zamanda enterik patojenleri tanıyarak cevap oluşturmalıdır. Bu görev vücuttaki en büyük lenfoid organ olan GALT (Gut Associated Imfoid Tissue) tarafından üstlenilmiştir (33). Yapılan çalışmalarda barsak bariyerini geçen makromoleküllerin çocuklarda atopiye neden olduğu

gösterilmiştir (34). Doğal immun sistemin besin proteinlerine karşı sonradan gelişen (adaptif) immün cevabı, kontrol etme yeteneği vardır. Bu işlemde dentritik hücreler ve toll like reseptörler (TLR) temel rolü oynarlar (35).

Oral Tolerans

Mukozal immün sistemin besinlerle alınan ve normal florada bulunan çok sayıdaki antijene karşı immünolojik olarak yanıtızsız olması oral tolerans olarak tanımlanır (36). Bu yanıtızsızlık oral yolla alınan antijenin yok edilmesi veya hücresel baskılanma ile oluşur.

Oral tolerans sağlanmasından sorumlu başlıca hücreler barsaklarda bulunan epitelyum hücreleri, dendritik hücreler ve T regülatör hücrelerdir (37). Bu süreç süt alerjenlerinin intestinal mukozaya temasıyla başlar. Burada bulunan mukozal T ve B hücreleri direkt olarak veya antijen sunan hücreler (APC) (makrofaj, dentritik hücre veya mikrofoid hücresi) aracılığıyla etkilenir. T hücresinin antijeni tanıması APC'lerin MHC sınıf 1 ve 2'lerini tanıyan T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla olur. Lenfoid folliküllerde bulunan aktive T ve B hücreler, folliküllerden lenfatik sisteme doğru göç ederler; daha sonra da GİS, solunum sistemi, cilt ve santral sinir sistemi gibi birçok hedef organa giderler bu durum yuvaya dönüş olarak adlandırılır. Tolerans mevcut değilse T ve B hücreleri gittikleri bölgelerde spesifik besin antijenlerine karşı aktive olur ve sitokinler, vazoaktif peptitler ve antikorlar salgılar. Bu durum etkilenen organlardaki inflamatuvar reaksiyonda artışa ve İSA'nın klinik bulgularına neden olur.

Tolerans ve sensitizasyon arasındaki denge birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında; genetik yapı, antijen yapısı, alınan doz ve sıklığı, antijene ilk maruziyet yaşı, alıcının immünolojik durumu ve anne sütü ile antijen aktarımı yer almaktadır (38). Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna, düşük doz antijen ise süpresör etkiye sahip regülatör T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar.

Alerjen Maruziyeti ve Sensitizasyon

Barsak lümeninde sindirilmeyen ve işlenmeyen proteinler epitelyum üzerinde mukozal immun sistem ile karşılaşır. Proteolizden kaçan diyetsel proteinler barsakta intestinal epitelyal hücreler tarafından alınır. Epitelyal

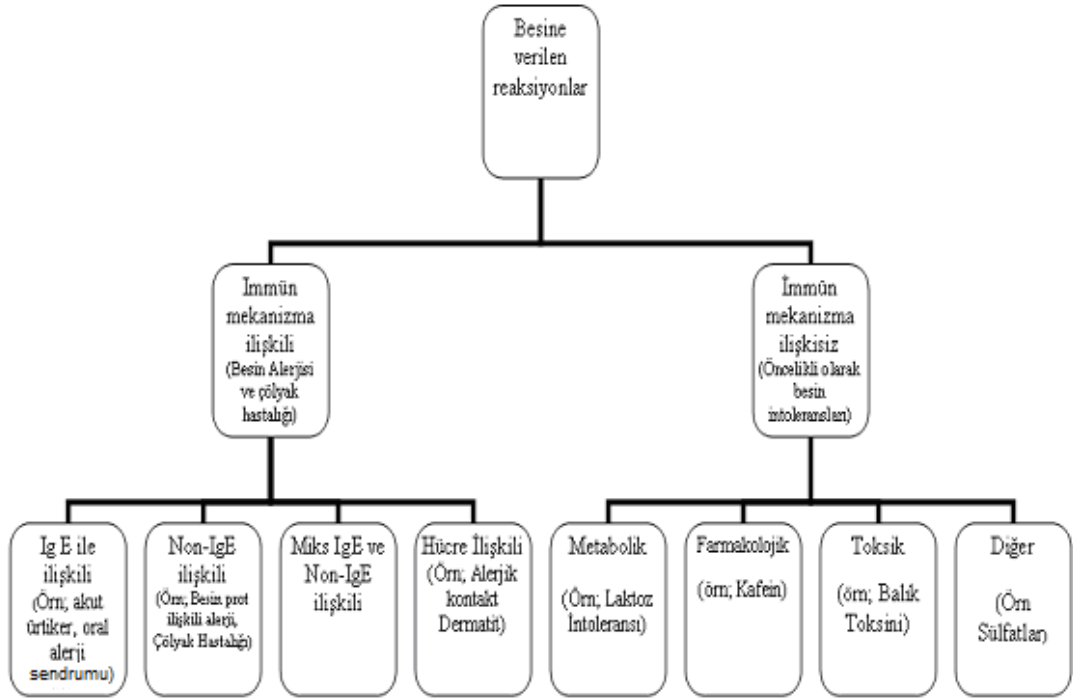
hücreler profesyonel olmayan APC'ler gibi davranarak antijeni T hücrelerine sunar. Bu sunum, besin alerjenlerinin (mikroorganizmalar ve partikül şeklindeki önemsiz antijenler de dahil) peyer plaklarındaki CD4+ ve CD8+ T hücreleriyle karşılaşmalarına ve aktif immun cevabın oluşmasına neden olur (37). Sindirim sisteminde çözünen proteinlerle rölatif olarak yüksek dozda ve erken zamanda karşılaşmalar hemen her zaman tolerans gelişimini indükler (38). Rodentler de yapılan çalışmalarda edinilen bilgilere göre süt alerjenlerinin konağa olan etkileri şu faktörlere bağlıdır (39):

- Antijenin tipi ve dozu
- Protein sindiriminin etkinliği
- Konağın immatüritesi
- Süt proteinlerinin absorpsiyon oranı
- Barsakta antijenlerin işlenmesi
- Peyer plaklarındaki immünosupresif çevre.

Bütün bu faktörler diyetle alınan proteinlerin sistemik hipersensitivite oluşmasını engelleyerek periferal toleransı indüklemeyi amaçlar. Barsaktaki kommensal floranın da etkisiyle primer immun cevabın temel amacı olan süt spesifik IgE üretimi azalır.

7. İnek Sütü Alerjisinin İmmünolojik Mekanizmaları

Altta yatan immünopatolojiye göre reaksiyonlar: 1) IgE aracılı, 2) Miks IgE ve non-IgE aracılı, 3) Non-IgE aracılı reaksiyonlar şeklinde sınıflandırılır (8) (Şekil-1).



Şekil-1: Besinlere karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar ile klinik bulgular.

IgE Aracılı Reaksiyonlar

IgE aracılı İSA hızlı gelişen tipik olarak dakikalar ile ilk 2 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. İki basamakta gerçekleşir, sensitizasyon olarak bilinen ilk basamakta oral toleransın gelişmesinde ortaya çıkan bir yetersizlik ve bozukluk sonucu immün sistem inek sütü proteinine karşı IgE antikoru üretmeye programlanır. Bu antikorlar mast hücresi ve bazofillerin yüzeyinde bulunan FcεRI reseptörlerine bağlanarak alerjen spesifik olayları başlatır. İnek sütü proteinleri ile tekrarlayan karşılaşmalar aktivasyon olarak bilinir. Alerjen IgE antikoruna bağlanarak mediatör salınımına ve klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. IgE aracılı İSA birçok organı etkileyebilir (40):

- Cilt etkileri: ürtiker, anjioödem
- Solunum sistemi etkileri: Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hırıltılı solunum (vizing), astım, larinks ödemi, stridor
- Gastrointestinal sistem etkileri: Oral alerji sendromu, bulantı, kusma, barsaklarda aşırı gaz oluşması ve ishal
- Kardiovasküler sistem etkileri: Hipotansiyon, şok.

IgE Aracılı Olmayan Reaksiyonlar (Gecikmiş Hipersensitivite)

IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda semptomlar inek süt alınmasından iki saat sonrasında günler sonrasına kadar olan sürede ortaya çıkabilir. Bundan dolayı genel olarak gecikmiş hipersensitivite olarak isimlendirilir. IgE aracılı olmayan alerjik besin reaksiyonlarının çoğunluğu özellikle bebek ve çocuklarda ortaya çıkan gastrointestinal sistem ya da deri ile ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (41). Bulantı, şişkinlik, intestinal rahatsızlıklar ve ishal gibi bulgular laktoz intoleransının semptomlarına benzer ve bazen yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Anafilaksi IgE aracılı olmayan immünolojik mekanizmalarda görülmez.

Non-IgE aracılı İSA'da immünolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. TH1 aracılı reaksiyonlar, kompleman aktivasyonunun öncülük ettiği immün komplekslerin birikimi veya T hücresi/mast hücresi/nöron etkileşimlerinin düz kas hareketlerinde ve intestinal motilitede oluşturduğu fonksiyonel değişimlerdir (42,43). Bütün mekanizmalarda T hücresi IL-3, 4, 5, 13 ve GM-CSF salgılayarak eozinofil, mast hücresi, bazofil ve makrofajları aktive etmektedir. İnek sütünün protein alerjenleri tarafından aktive olan makrofajlar PAF ve lökotrienler gibi vazoaktif peptitler ile IL-1, 6, 8, GM-CSF, TNF-alfa gibi hücresele geçirgenliği artıran sitokinler salgılar. Epitelyal hücrelerde IL-1, 6, 8, 11, GM-CSF gibi sitokinleri RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaksin gibi kemokinleri ve lökotrienleri, prostoglandinleri, 15-HETE ve endotelin gibi diğer mediatörleri salgırlarlar. Bu mekanizmalar kronik sellüler inflamasyon (sindirim, cilt ve solunum seviyesinde) ve İSA semptomlarıyla sonuçlanır.

8. İnek Sütü Alerjisinin Klinik Belirtileri

İSA olan hastalarda klinik tablo patofizyolojik mekanizmaya göre değişkenlik gösterir.

Ani Alerjik Reaksiyonlar

İnek sütü alımından sonra birkaç dakikadan iki saate kadar olan süre içinde semptomların akut olarak başlamasıyla karakterize reaksiyonlardır.

İSA bulunan hastalar süt proteini alımını takiben dakikalar içinde eritem, ürtiker, anjioödem veya bulantı, kusma gibi gastrointestinal ani reaksiyonlar gösterebilir. Bu hızlı seyir başlangıç duyarlanmasından sonra dolaşımdaki bazofiller ve doku mast hücrelerinin yüzeyindeki besin spesifik IgE'nin varlığı nedeniyle olmaktadır. IgE aracılı bu reaksiyonlar Tablo-1'de belirtilmiştir (3).

Tablo-1: IgE aracılı inek sütü alerjisinde klinik bulgular.

-
- I- IgE ile ilişkili sistemik reaksiyon (Anafilaksi)
- A. Akut başlangıçlı reaksiyonlar
 - B. Geç başlangıçlı reaksiyonlar
- II- Ig E aracılı gastrointestinal reaksiyonlar
- A. Oral alerji sendromu
 - B. Ani başlangıçlı gastrointestinal reaksiyonlar
- III- IgE aracılı solunum reaksiyonları
- A. Süt alımına sekonder oluşan astım ve rinit
 - B. Süt inhalasyonuna sekonder oluşan astım ve rinit
- IV- IgE aracılı cilt reaksiyonları
- A. Akut başlangıçlı reaksiyonlar
 - 1-Akut ürtiker veya anjioödem
 - 2-Kontakt ürtiker
 - B. Geç başlangıçlı reaksiyonlar
 - Atopik dermatit.
-

Anafilaksi

İSA'nın en şiddetli klinik şekli anafilksidir. Anafilaksi; potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ciddi sistemik ya da yaygın alerjik reaksiyondur (44). Belirtileri tipik olarak klasik alerjik cilt semptomları ve diğer hedef organları (GİS, solunum sistemi ve/veya kardiovasküler sistemi) ilgilendirir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda gelişen anafilaksiye %11-28 oranında İSA'nın neden olduğu bildirilmiştir (45,46). İSA epinefrin kullanımına neden olan besin alerjilerinin başında gelmektedir (47).

Öncesinde İSA olan çocuklarda tolerans geliştikten sonra da süte bağlı egzersizle ilişkili anafilaksi bildirilmiştir (48).

Gastrointestinal Reaksiyonlar

Oral Alerji Sendromu

Genellikle polen alerjisi olan çocuklar, adolesan ve erişkinlerde görülür. Polen alerjisi ile çapraz reaksiyon veren taze meyve ve sebze yenildiğinde lokal mast hücre aktivasyonuna bağlı olarak ağızda, dudaklarda kaşıntı, hafif yanma, karıncalanma hissi, dil, dudaklar, damak ve boğazda anjiyoödem, daha nadiren kulaklarda kaşıntı ve boğazda sıkıntı hissi olur. Genellikle semptomlar orofarinksle sınırlıdır (7). Klinik tablo olguların büyük kısmında ilk 5 dakika içinde gelişir ve kısa süre sonra semptomlar kendiliğinden düzelir.

Ani Gastrointestinal Alerji

Gastrointestinal anaflaksi bulantı, abdominal ağrı, kramp, kusma ve /veya diareyi içeren semptomlarla karakterizedir. Genellikle diğer sistemlere ait IgE aracılı semptomlar eşlik eder (2,7). Üst gastrointestinal sisteme ait semptomlar besin alımından sonraki birkaç dakika ile 2 saat arasında meydana gelirken, alt gastrointestinal sisteme ait bulgular 2-6 saat arasında ortaya çıkar (7). Kusma GİS bulgularından en sık görülenidir.

IgE Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar

Rinokonjuktivit

Rinokonjuktivit sistemik besin alerjilerinde sık görülmesine rağmen nadiren tek başına başvuru semptomudur. Perioküler kaşıntı, eritem yanı sıra hapşırma, nazal konjesyon ve burun akıntısını içeren, göz ve burun semptomları gözlenebilir. İnfantlarda inek sütü alımının nazal konjesyona neden olduğu kanıtlanmamıştır (7). Yapılan çalışmalarda süt denemesi sırasında %0,08-0,2 oranında nazal semptomların geliştiği bildirilmiştir (49,50).

Astım

Tek başına nadir olarak görülen solunum semptomları özellikle İSA olan hastalarda şiddetli klinik bulgular ile ilişkili olması nedeniyle önemlidir (51). Anaflaktik reaksiyon gelişen çocuklarda ve İSA'da astım varlığı kötü prognoz kriteri olarak bildirilmiştir (52). Bronkospazm alerjik besin reaksiyonlarının genellikle sık görülen bir komponentidir. Besin alerjisi

nedeniyle besin provakasyon testi yapılan çocuklarda öksürük, vizing, dispne gibi akut bronkospazm semptomlarının %8 oranında gözleendiği bildirilmiştir (52-55). İSA'nın inhalen alerjen duyarlılığı ve astım gelişimi için risk olduğu bildirilmiştir.(56,57). Astım ve rinit semptomları süt tozu ya da kaynayan süt buharının solunması ile de ortaya çıkabilir (58).

IgE Aracılı Cilt Reaksiyonları

Akut Ürtiker ve Anjioödem

Çocuklardaki cilt reaksiyonlarının en sık nedenleri arasında İSA bulunmaktadır. Akut ürtiker IgE aracılı besin alerjilerinin en sık görülen şeklidir. Bununla birlikte cilt belirtileri arasında yaygın makülopapüler döküntü, kızarıklık ve anjioödem de bulunur. Lezyonlar besin alımını takiben polimorfik ya da irregüler şekilli kaşıntılı çizgiler şeklinde görülebilir. Belirtiler süt proteinlerinin inhalasyonu ve deriye temas etmesi sonucunda da ortaya çıkabilir (59,60).

Temas Ürtikeri

Süt ile temas sonrası iritan kontakt dermatitten, alerjik dermatite kadar bir dizi reaksiyon şekli ortaya çıkabilir. Hassas kişilerde sütün alımını takiben sistemik kontakt dermatit olarak bilinen generalize egzematöz döküntüye neden olabilir (7).

Miks IgE ve Non-IgE Aracılı Reaksiyonlar

Bu reaksiyonlarda IgE ve non-IgE aracılı immünolojik mekanizmalar birlikte rol alır. Semptomlar inek sütü alımını takiben saatler veya günler içinde ortaya çıkabilir. Non-IgE aracılı İSA'da süt spesifik IgE ve deri prik testi negatiftir (61,62). Semptomlar sistemleri ilgilendirebilir, fakat sıklıkla GIS veya cilt semptomları görülür. Miks ve IgE aracılı olmayan İSA'da klinik bulgular Tablo-2'de özetlenmiştir (3).

Tablo-2: Miks ve IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisinde klinik bulgular.

I- Atopik dermatit
A. Akut başlangıçlı reaksiyonlar
B. Geç başlangıçlı reaksiyonlar
II- Ig E aracılı olmayan gastrointestinal reaksiyonlar
Gastroözafagial reflü hastalığı
Krikofaringeal spazm
Pilor stenozu
Alerjik eozinofilik özafajit
İnek sütü protein kaynaklı gastroenterit ve proktokolit
Kabızlık
Kolik
III- Ig E aracılı olmayan solunum reaksiyonları
Heiner sendromu

Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD) kronik, tekrarlayıcı ve kaşıntılı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır, genellikle alerjik duyarlanma ile ilişkilidir. Atopik dermatit atopik yürüyüşün ilk basamağını oluşturur (5). İnfant ve küçük çocuklarda atopi, kendisini AD ve besin alerjisi şeklinde göstermektedir. Atopik dermatit olan infantlarda besin alerjisi prevalansının %20-80 arasında değiştiği bildirilmektedir (63). Burks ve ark. (64,65) 10 yıl arayla yayınladıkları iki çalışmanın birincisinde, AD'li çocukların %33'ünde, ikinci çalışmada ise olguların %38,7'sinde besin alerjisi olduğunu bildirmiştir. Atopik dermatit nedeniyle takip edilen hastalarda en sık neden olan besinin İSA olduğu bildirilmiştir (66,67). Atopik dermatitin başlama yaşı ve şiddeti ile yüksek süt spesifik IgE seviyeleri arasında bağlantı olduğu bildirilmektedir (68). İSA olan AD'li çocuklarda, hem klinik tablonun daha ağır ve dirençli olduğu, hem de bu olguların ileride diğer besin ve solunum yolu alerjilerinin gelişimi açısından yüksek risk taşıdıkları saptanmıştır (69).

Ig E Aracılı Olmayan Gastrointestinal Reaksiyonlar

İnek sütü alerjisi olan infantlar kusma, kronik ishal, malabsorbsiyon ve gelişme geriliği şikayetleri ile başvurabilirler. İSA'nın geç başlangıçlı klinik semptomları arasında gastroözafagial reflü hastalığı (GÖRH), kolik, enteropati ve kronik kabızlık yer almaktadır (70).

Gastroözafagial Reflü hastalığı

Gastroözafagial reflü hastalığı (GÖRH) tanısı konulan infantların% 16-40'ında İSA olduğu bildirilmiştir (71,72). İSA olan infantlarda inek sütü gastrik boşalmayı geciktirerek, reflü hastalığının semptomlarında artışa ve refleks kusmalara neden olmaktadır (71). GÖRH'nin non-IgE aracılı İSA olan hastalarda daha ağır olduğu bildirilmiştir (72).

Krikofaringeal Spazm

Faringeal kasların ve üst özafagial sfinkterin senkronize olmayan kontraksiyonlarıyla ilgili bir hastalıktır. Krikofaringeal spazm infantlarda İSA ile ilgili birlikte olabilir (73).

Alerjik Eozinofilik Özafajit

Eozinofilik özefajit, bulantı, kusma, yutma güçlüğü, regürjitasyon, epigastrik ağrı, büyüme gelişme geriliği ve klasik reflü tedavisine yanıt vermeme gibi semptomlara neden olabilen özafagusun alerjik inflamatuvar bir hastalığıdır (74). Yapılan bir çalışmada 0-19 yaş arası çocuklarda eozinofilik özefajit insidansı 1-4,3/10.000 olarak bildirilmiştir (75). Kesin tanı endoskopik biyopside eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi (40x büyütmede her sahada 15 veya daha fazla eozinofil) ile konulur.

İnek Sütü Proteini İlişkili Enterokolit

Yaşamın ilk aylarında, inek sütü proteini alımından 1-3 saat sonra başlayan projektıl kusma, hipotoni, solukluk ve bazen de ishal ile seyreden akut bir hastalıktır (76). Sorumlu besin verilmeye devam edilirse kanlı ishal, steatore, anemi, hipoalbuminemi, abdominal şişlik ve büyüme geriliğine neden olabilir (76,77). Klinik bulgular akut olmasına rağmen reaksiyon non-IgE aracılıdır. Şüphelenilen besinin diyetten çıkarılmasından sonraki birkaç gün-hafta içinde bulguların gerilemesi tanıyı destekler. Anne sütü alan bebeklerde anneye süt eliminasyon diyeti verilir (78). Endoskopik biopside

yamalı villöz atrofi, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve az sayıda eozinofil gözlenir. Sorumlu besin diyetten çıkarıldıktan sonra intestinal lezyonlar 6-18 ayda düzelir (32). Remisyon genellikle hayatın ilk 3 yılı içinde görülür.

Konstipasyon

Kronik kabızlık 8 haftadan daha uzun süre boyunca sert ve kümeli gaitanın pasajda bulunması ve gayta yapma sıklığının azalmasıyla birlikte fekal inkontinans ve ağrılı defekasyon bulunması olarak tanımlanır (79). Kronik konstipasyonu olan vakaların %70'inde İSA olduğu ve inek sütü eliminasyon diyetinden fayda gördükleri bildirilmiştir (80,81). İnek sütü ilişkili konstipasyon genelde anal fissür ve rektal eozinofili ile ilişkilidir. Bu çocuklarda inek sütü ağrılı defekasyon, perianal eritem, egzama ve ağrılı dışkı tutma ile anal fissüre neden olabilir (82). Sıkı bir süt eliminasyon diyeti ile ortalama 12 ay sonra tolerans gelişmektedir.

İnfanıl Kolik

Açıklanamayan irritabilite, huzursuzluk ve ağlama ataklarının haftada 3 gün veya en az 3 hafta süreyle her gün 3 saatten fazla olması infanıl kolik olarak tanımlanır (83). Hayatın ilk aylarında infantları %9-19'unun kolikten etkilendiği bildirilmiştir (84). Koliği olan infantlar hipoalerjenik formüle ile beslenme ve annenin diyetinden inek sütünün eliminasyonundan fayda görür. Şiddetli kolikte diyetin aminoasit bazlı formüle ile düzenlenmesi önerilir (85). Süt eliminasyon diyeti sonrasında semptomların düzelmesi, eski beslenme şekline geçildiğinde semptomların tekrarlaması besin kaynaklı infanıl kolik tanısını destekler.

Alerjik Eozinofilik Gastroenterit

Alerjik eozinofilik gastroenterit (AEG) her yaşta görülebilir. Kilo kaybı ve büyüme geriliği bu hastalık için tipiktir. Süt çocuklarında ara sıra kusma ve ishal periyodları gibi minimal gastrointestinal semptomlarla birlikte protein kaybı ile giden enteropati ve hipoalbuminemiye sekonder yaygın ödem görülebilir. Çok nadiren de AEG süt çocuklarında pilor stenozuna benzer şekilde postprandial fişkirir tarzda kusmalar ile seyreder (86). Tablonun

gerilemesi için sorumlu besin veya besinlerin kesilmesinden sonra 3-8 hafta geçmesi gerekir.

Besin Proteini İlişkili Proktokolit

Besin proteini ilişkili proktokolit, anne sütü veya formül mama ile beslenen ve sıklıkla başka yakınması olmayıp sağlıklı görünen bebeklerde görülür (87,88). Kanlı dışkılama (belirgin veya gizli) görülmesi tipiktir. Sistemik bulgular gelişme geriliği, anemi genellikle görülmez (87). Periferik kan testlerinde eozinofili, mikrositer anemi, hafif yükselmiş serum IgE ve düşük albumin düzeyi görülebilir (89). Rektal biyopsi genellikle gerekli değildir, tanıyı doğrulamak için veya ağır atipik olgularda gerekli olabilir. Kolonoskopide rektal mukoza inflame görünümündedir. Lamina propriada fokal artmış eozinofil infiltrasyonu ve kript apseleri tanıyı destekler. İnek sütü proteininin diyetten çıkarılmasından sonra 72-96 saat içinde semptomlar kaybolur. Prognozu iyidir ve hayatın ilk 2 yılı içinde spontan remisyona görülür (90).

Süt Proteini İlişkili Kronik Pulmoner Hastalık (Heiner Sendromu)

Heiner sendromu inek sütü alımının neden olduğu kronik öksürük, tekrarlayan ateş, taşipne, hırıltılı solunum, ral, gelişme geriliği ve alerjik aile öyküsü ile ilişkili tekrarlayan akciğer infiltrasyonu ile karakterizedir (91). Açıklanamayan kronik pulmoner infiltrasyonu olan ve eliminasyon diyetine cevap veren çocukların serumları inek sütü presipite edici antikorlar açısından değerlendirilmelidir (92). Genel pediatrik popülasyonda çok nadir olmasına rağmen pulmoner hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekir.

9. İnek Sütü Alerjisinde Tanı

Öykü ve Fizik Muayene

Hastanın süte karşı reaksiyon tanımlaması durumunda tıbbi öykünün doğru alınması tanıyı kolaylaştırır. Öyküde önemli noktalar (93):

- Başlangıç yaşı
- Semptomların özellikleri

- Semptomların ortaya çıkma sıklığı
- Besin alımı ve semptomların başlangıcı arasındaki süre
- Semptomları provoke etmesi için gereken süt miktarı
- Süt hazırlama yöntemleri
- Reaksiyonların tekrarlanabilirliği
- Son reaksiyondan bu yana geçen zaman
- Dış etkenlerin reaksiyon tekrarındaki etkisi (hormonal değişiklikler, duygusal stres veya egzersiz gibi)
- Büyüme kayıtları
- Geçmiş beslenme öyküsü ile ilgili detaylar (anne sütü alma süresi, mama türü, ek besin ile karşılaşma zamanı)
- Diğer diyetlerin etkisi (soya, tedavi için kullanılan mamalar, anne sütü alırken annenin diyeti).

Hastadan alınan anamnez İSA olasılığını dışlamıyorsa, tanı amaçlı hastaya ilk uygulanması gereken diyetten şüpheli besinin uzaklaştırılması ve takiben tekrar diyetine eklenmesidir. Uzak durduğu süre içinde semptom görülmemesi ve tekrar verildiğinde semptom oluşması alerjeni saptamada yardımcıdır. Tükettiği tüm yiyecek, içeceklerin ve oluşan semptomların yazıldığı süt semptom günlükleri de tanıda kullanılan bir yöntemdir. Bu uygulamalar hastanın uyum sorunu yüzünden çoğu zaman yanıltıcı olabilir. Genelde anamnezden hemen sonra duyarlılığı belirlemek için deri prik testi ve serum besin spesifik IgE ölçümleri yapılır. Bu testler süte veya içerdiği proteinlerden birine karşı spesifik IgE varlığını gösterir fakat tek başına tanı koydurmaz.

İnek sütü alerjisi tanısında klasik yöntem eliminasyon, provakasyon ve tekrar eliminasyon diyetidir (94).

Eliminasyon Diyeti

Eliminasyon diyeti uygulaması, besin alerjisinden sorumlu olduğu düşünülen besinin hastanın diyetinden çıkarılarak hastanın klinik durumunun gözlenmesi esasına dayanır. Eliminasyon diyeti ile medikal tedaviye gerek olmadan semptomların düzelmesi provakasyon testleri ile tanı kesinleşene kadar tanıyı destekler. Eliminasyon diyetinin amacı inek sütü proteini ile

semptomlar arasındaki bağlantıyı bulmak ve tanı için yapılan testlerdeki potansiyel yanlışlıkları minimize etmektir.

Eliminasyon süresi en az hastanın semptomsuz geçirdiği en uzun dönem kadar olmalıdır. Geçikmiş reaksiyon görülen, kronik, şiddetli gastrointestinal vakalar ya da atopik egzema olgularında bu süre birkaç hafta olabilir (96). Hipoalerjen formüller (yoğun hidrolize ya da temel aminoasit bazlı fomül) provakasyon testleri yapılana kadar hastaya verilebilir. Anne sütü ile beslenen infantlarda anneye de eliminasyon diyeti uygulanır.

Tanı ya da tedavi amacıyla yapılan eliminasyon diyetleri sırasında inek sütü proteinlerinin yanlışlıkla alınmasından, inhalasyonu ya da deri ile temasından ve çapraz reaksiyon (koyun, keçi, sığır sütü) oluşturabilecek besinlerden kaçınılmalıdır. Uzun dönem eliminasyon diyeti yapılacak çocuklara yeterli beslenme ve iyi bir hasta eğitimi sağlanmalıdır (3).

Deri Prik Testi

IgE aracılı besin alerjilerinde deri prik testleri besine karşı duyarlılığı taramak için sıklıkla başvurulmuş hızlı, kolay ve güvenli testlerdir (8). Ancak besin alerjisi tanısı için deri testlerinin pozitif olması tek başına yeterli değildir. Pozitif test her zaman alerjik reaksiyona besinin neden olduğunu göstermez (sensitivitesi %100'den düşüktür), negatif prediktif değeri %95'ten fazladır (10). Negatif kontrolün çapından 3 mm ya da daha fazla çapta endürasyon oluşmuşsa test pozitif kabul edilir. Pozitif prik testi kutanöz mast hücre yüzeyine bağlı spesifik IgE ile ilişkilidir (97). Edürasyon çapı ne kadar büyükse klinikten sorumlu olan alerjenin o olma olasılığı o kadar yüksektir. Ticari besin alerjen ekstraktlarının stabil olmaması nedeniyle taze meyve ve sebzeler kullanılarak prik to prik test yapılması daha doğru sonuçlar verir (8). Deri testleri her yaştaki çocuğa uygulanabilir (98). Çocuklarda endürasyon çapına göre prik testinin tanısallığı Tablo-3'te gösterilmiştir.(99).

Tablo-3. Çocuklarda endürasyon çapına göre prik testinin tanısasal doğruluğu (99).

Besinler	2 yaş altı çocuklarda	2 yaş üstü çocuklarda
İnek sütü	≥ 8 mm	≥ 6 mm
Yumurta akı	≥ 7 mm	≥ 5 mm
Yer fıstığı	≥ 8 mm	≥ 4 mm

Serumda Besin Spesifik IgE Ölçümü

Besin spesifik IgE düzeyini kantitatif olarak ölçebilen Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) ve Fluoro-Enzyme İmmunoassay (FEIA) yöntemleri prik testi kadar değerlidir. Besin spesifik IgE ölçümü özellikle ağır atopik dermatit, dermografizm varlığı ve antihistaminik tedavinin kesilemediği durumlarda kullanılabilir (8). Spesifik IgE duyarlılığı gösterir ancak alerjik reaksiyon kliniğinin olması gerekmez. Yüksek spesifik IgE düzeyi daha fazla ya da daha şiddetli klinik reaksiyon ile ilişkilidir (8). Besin alerjisi tanısında kullanılan besin spesifik IgE prediktif değerleri Tablo-4’de gösterilmektedir (32). Pozitif spesifik IgE tek başına besin alerjisi tanısı konulması için yeterli değildir. Besin alerjisi kuvvetle düşünülen fakat spesifik IgE negatif olan olgularda, besin alerjisinin olmadığı besin yükleme testi ile gösterilmelidir (3,8).

Tablo-4. Besin alerjisi tanısında kullanılan besin spesifik IgE prediktif değerleri (32).

Alerjen	Spesifik IgE (kU/L)	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	*PPV (%)	**NPV (%)
Süt		57	94		53
> 2 yaş	15			95	
< 2 yaş	5			95	
Yumurta akı		61	95		38
> 2 yaş	7			98	
< 2 yaş	2			95	
Fıstık	14	57	100	99	36
Balık	20	25	100	99	89
Soya	30	44	94	73	82
Buğday	26	61	92	74	87
Ağaç fındıkları	15			95	

*PPV: Pozitif prediktif değer.

** NPV: Negatif prediktif değer

Oral Besin Yükleme Testi

Oral besin yükleme testi İSA'da in vivo tanı testidir. Test sırasında klinik bulgu var ise test pozitif yok ise negatif olarak yorumlanır. Oral yükleme testi için endikasyonlar (3):

- Akut reaksiyonlardan sonra İSA'nın başlangıç tanısı,
- İnek sütü proteinlerine toleransın düzeyinin değerlendirilmesi,
- İSA'nın klinik olarak takibi,
- Prik testi pozitif, anne sütü alan ve henüz inek sütü proteini ile karşılaşmamış infantın toleransının değerlendirilmesi,
- Akut dermatit, alerjik eozinofilik özafajit gibi kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması,
- Çoklu besin alerjisi ve subjektif yakınmaları olan hastaların değerlendirilmesinde,
- Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesi (sığır eti, at sütü, keçi sütü vb),
- İşlenmiş besinlere toleransın değerlendirilmesi.

Kontrendikasyonlar yüksek anafilaksi riski, geçirilmiş anafilaksi öyküsü, ağır astım, kardiyovasküler hastalık, beta blokör kullanımı, gebelik, ağır egzema ve ağır alerjik rinit varlığıdır (100).

Yükleme testi üç yol ile yapılabilir:

1-Açık besin yükleme testi: Besin içeriğini hem hasta, hemde doktor bilmektedir.

2-Tek kör besin yükleme testi: Besin içeriğini sadece doktor bilmektedir.

3-Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (DBPCFC): Hem hasta hemde doktor besin içeriğini bilmemekte verilen besin üçüncü bir kişi tarafından hazırlanmaktadır.

Tek kör veya açık provakasyon testlerinin negatif olması besin alerjisini kesin olarak dışlamamakla beraber pozitif olması her zaman besin alerjisi anlamına gelmez. Hasta ve hekim yanlılığını ortadan kaldıran DBPCFC besin alerjisi tanısı için altın standart kabul edilmektedir (3).

İnfanlarda DBPCFC testi uygulamak pratikte zorluklar içerdiğinden açık besin yükleme testi tercih edilen bir yöntemdir. Tek kör veya açık besin yükleme testlerinin sonucunda objektif semptomlar gözleniyorsa İSA tanısı konulur. Subjektif veya yorumlanamayan semptomlar varlığında tanıyı doğrulamak için mutlaka DBPCFC yapılmalıdır (101).

Besin yükleme testi yapılmadan önce hastanın hazırlığı yapılmalıdır. Riskler anlatılmalı, onam alınmalıdır. Şüpheli besinler testten en az 2 hafta önce hastanın diyetinden çıkarılmalı, besin yükleme testini etkileyebilecek olan ilaçlar (antihistaminik gibi) kesilmelidir (3). Provakasyon sırasında hasta sağlıklı olmalı, ateş, kusma, ishal olmamalı, rinit ve/veya astımı kontrol altında olmalıdır (102). Uygulama sırasında gelişebilecek acil durumlar için gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra düşük dozdan başlayarak artan dozlarda besin verilir. Hayatı tehdit eden anafilaksi öyküsü olan hastaların tanıları öykü ve laboratuvar testleriyle konulamıyorsa, besin yükleme testi yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır (100). Her 20-30 dk'da bir, doz logaritmik olarak arttırılarak verilir, bu uygulama ciddi alerjik reaksiyon riskini azaltır ve en düşük provoke eden dozun tespitini sağlar. Total doz her seferde maksimum harcanan miktara göre veya hastanın ağırlığına göre hesaplanmalıdır (3). Test sırasında jeneralize ürtiker, eritematöz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapşırık atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm, öksürük, vizing, davranış değişiklikleri, hipotansiyon (kan basıncında %20'den fazla azalma), anafilaksi gibi objektif semptomlar görüldüğünde test pozitif kabul edilerek sonlandırılır (100-102).

Negatif besin yükleme testi sonrası akut semptomlar için 2 saat, süt proteinine bağlı geç reaksiyonlar için 4 saat gözlendikten sonra hastalar eve gönderilebilir (94). Hastalar oluşabilecek geç reaksiyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. Besin yükleme testi sırasında ağır sistemik reaksiyon, anafilaksi geliştirse epinefrin otoenjektörü reçete edilerek aileye bilgi verilmelidir.

10. İnek Sütü Alerjisinde Doğal Seyir

İnek sütü alerjisi genellikle yenidoğan döneminde başlar ve yaşamın ilk yılında pik yaparak çocukluk döneminde iyileşme eğilimi gösterir (3). Hastaların %80'inde 3-4 yıl içinde tolerans geliştiği bildirilmektedir (103).

Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında 1749 bebek bir yıl süreyle takip edilmiş, birinci yılın sonunda bebeklere IgE ölçümü, prik testi ve açık besin yükleme testi uygulanmış. Birinci yılın sonunda hastaların %56'sı, ikinci yılın sonunda %77'si ve üçüncü yılın sonunda %87'sinin tamamen düzeldiği bildirilmiştir (49). Non-IgE aracılı İSA olan çocuklarda, IgE aracılı İSA olanlara göre daha erken dönemde tolerans gelişir (104).

İSA olan hastaların solunum semptomları erken dönemde geliştirse, birden çok besine karşı alerjisi varsa ve inhalen alerjenlere karşı erken duyarlanma mevcutsa tolerans daha uzun sürede gelişmektedir (105). Ailede atopi öyküsü, cilt ve/veya gastrointestinal semptomlarla birlikte erken respiratuvar semptomlar veya şiddetli ve erken başlangıçlı atopik dermatit varlığı persistan İSA için risk faktörleri (105,106). Prik testinde endürasyon çapının daha büyük olması ve oral besin yükleme testinde semptomları açığa çıkaran dozdaki düşüklük ile İSA persistansı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (9).

Persistan İSA olan hastalarda, hayatın ilk 2 yılında tolerans gelişenlere göre daha yüksek süt spesifik IgE seviyeleri saptanmıştır (104). Özellikle kazeine karşı gelişen spesifik IgE düzeyinin, hastanın yaşından bağımsız persistan İSA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (107).

Tolerans gelişimi ile azalmış spesifik IgE düzeyi ve alfa-kazein bağlayan IgG epitopları arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (107,108). Sürekli yükselen süt spesifik IgG4 konsantrasyonu ile tolerans gelişimi arasında ilişkilidir (109). Süt spesifik IgA düzeyinde artma ve T hücre kazein epitop konsantrasyonunda azalmanın tolerans gelişimini kolaylaştıran faktörler arasındadır (110,111).

11. İnek Sütü Alerjisinde Tedavi

İSA tedavisinde ilk yapılacak olan, inek sütü proteinlerinin bebeğin diyetinden eliminasyonudur (112). İnek sütü ve inek sütü bazlı mamaların dışında pek çok besinde inek sütü proteini bulunmaktadır. Gıda ambalajları üzerinde, artifisiel tereyağı sarısı, tereyağı, her türlü süt, süt tozu, yağ, alınmış süt, evapore süt, keçi sütü, koyun sütü, kazein, kazeinat peynir, krema, laktalbumin, laktalbumin fosfat, laktoglobulin, laktuloz, whey, yoğurt ifadeleri olan besinler inek sütü proteini içerdiklerinden kesinlikle verilmemelidir.

İSA olan bebeklerde diğer hayvan sütlerinin kullanılması önerilmez. İnek, keçi ve koyun sütü proteinleri arasında, yapısal benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyonun varlığını göstermiştir (26). İnek sütü alerjisi olan çocuklara bu hayvanların sütleri verilmemelidir.

İSA'da inek sütünden kaçınmanın yanında hipoalerjik formülaların kullanımı önerilmektedir. Hastaların diyetleri formül mamalarla düzenlenirken, temel amaç dengeli kalori elde etmektir. Diyetteki protein ve aminoasit bileşimi ve kalsiyum içeriği yeterli ve dengeli olmalıdır (3) . Anne sütü ile beslenen infantlarda emziren annenin diyetinden tüm süt ve süt ürünlerinin çıkartılarak annenin emzirmeye devam etmesi önerilmektedir. Eliminasyon diyeti verilen anneye kalsiyum desteği verilmelidir. Anne sütü alamayan bebeklerin beslenmesi hipoalerjik formüllerle düzenlenmelidir (3,113). İlk seçenek yoğun hidrolize mamalardır, parsiyel hidrolize mamalar önerilmemektedir (3). Eozinofilik gastroenterit, anafilaksi riski olan ve yoğun hidrolize formülayı tolere edemeyen bebeklere aminoasit bazlı formülalar verilmelidir. Soya bazlı formülalar nütrisyonel ihtiyacı karşılamaması ve erken duyarlanmaya neden olabileceği için İSA olan bebeklere ilk 6 ay içerisinde verilmez. Altı aydan büyük çocuklarda soya alerjisi yoksa soya bazlı formül mamalar kullanılabilir. Soya sütü 1 yaşından büyük çocuklara verilebilir (113).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı polikliniğinde Ağustos-2011/Ağustos-2014 tarihleri arasında İSA tanısı ile takip edilen olguların dosyalarının geriye dönük taranarak değerlendirilmesi ile yapıldı. Çalışma ile ilgili 12 Ağustos 2014 tarih ve 2014-15/7 nolu etik kurul onayı alındı.

Olguların Seçimi

İSA tanısı klinik öykü, alerji testleri, diyetten inek sütünün elimine edilmesi ve besin yükleme testi ile konuldu. Non-IgE aracılı İSA tanısı, klinik semptomların varlığında, eliminasyon diyeti ile semptomların kaybolması ve tekrar inek sütü verildiğinde semptomların oluşması ile konuldu. İSA tanısı ile izlenen olguların poliklinik dosyalarından cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, anne sütü alma süresi, ek gıdalara başlama yaşı, ailede atopi öyküsü, çoklu besin alerjisi, ek alerjik hastalık varlığı, inhalen alerjen duyarlılığı, klinik bulguları, süt proteini alımı ile reaksiyon oluşumu arasında geçen zaman aralığı ve süt proteini alım şekli değerlendirildi. Olguların prik test, pastörize süt ile prik to prik test sonuçları, total IgE, süt ve kazein spesifik IgE düzeyleri ve besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlar değerlendirildi.

Laboratuvar Yöntemleri

Deri Prik Testi

Stallerpoint prik lanset kullanılarak ön kol volar yüze prik test ve pastörize süt ile prik to prik test uygulandı. Ayrıca pozitif kontrol (10 mg/ml, histamin) ve negatif kontrol solüsyonu (sodyum/disodyum-fosfat, ALK) kullanıldı. Prik test oluşan endürasyon çapına göre 15. dakikada aynı kişi tarafından değerlendirildi. Negatif kontrolün çapından ≥ 3 mm gelişen reaksiyonlar pozitif kabul edildi Olguların besinler (süt, yumurta akı, fıstık), inhalen alerjenler (Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea, Alternaria, polen karışımı) ve latexe karşı duyarlılıkları değerlendirildi (ALK). İnek sütü için prik testinin tanısal doğruluğu, 2 yaş altı çocuklarda ≥ 8 mm, 2 yaş üstü çocuklarda ≥ 6 mm olarak kabul edildi.

Total IgE Ölçümü

Serum örneklerinde total IgE düzeyi kemiluminesent yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens) cihazı kullanılarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü ve sonuçlar kU/L birimiyle verildi. Yaş gruplarına göre normal aralığın üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi (Tablo-5) (113).

Tablo-5: Yaşlara göre total IgE düzeyinin değerleri (113).

Yaş	Total IgE (kU/L) Mean	+1 SD
Yenidogan	0,5	2,3
6 ay	1,8	7,3
1 yaş	3,2	13
2 yaş	5,7	23
3 yaş	8	32
4 yaş	10	40
5 yaş	12	48
6 yaş	14	56
7 yaş	16	63
8 yaş	18	71
9 yaş	20	78

Besin Spesifik IgE Ölçümü

Serum örneklerinde inek sütü ve kazein spesifik IgE düzeyleri FEIA yöntemiyle, ImmunoCAP (Pharmacia) cihazı kullanılarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. Flourocunt dedektöründen okunan sonuçlar IgE standart kalibratöre göre kU/L olarak değerlendirildi ve $\geq 0,35$ kU/L pozitif olarak kabul edildi. Spesifik IgE düzeyinin prediktif değeri, 2 yaş altı çocuklarda >15 kU/L, 2 yaş üstü çocuklarda >5 kU/L olarak kabul edildi. Spesifik IgE, RAST skorlaması Tablo-6'ya göre yapıldı (113).

Tablo-6: Alerjen spesifik IgE için Radio-Allergo-Sorbent-Test skorlaması (113).

RAST skorlaması	Spesifik IgE (kU/L)	Yorum
0	(≤0,35)	Yok veya çok düşük
1	(0,35-0,69)	Düşük pozitif
2	(0,7- 3,5)	Orta pozitif
3	(3,5- 17,4)	Yüksek pozitif
4	(17,5- 49)	Çok yüksek
5	(50- 99)	Çok yüksek
6	(100 ≤)	Çok yüksek

Oral Besin Yükleme Testi

Oral besin yükleme testi öncesi rutin uygulama olarak, testin uygulanışı, riskleri ailelere anlatıldı ve onam alındı. Yükleme testi yapılacak hastalara test öncesi 15 gün süt eliminasyon diyeti uygulandı. Eliminasyon diyeti süresince hastaların diyeti aminoasit bazlı hidrolize mama ile düzenlendi ve anne sütü alan bebeklerin annelerine eliminasyon diyeti verildi. Hastaların bu süre içinde antihistaminik ve steroid içeren ilaçlar kullanmaması istendi. Teste başlamadan önce hastalar Çocuk Alerji polikliniğinde muayene edildi. Test sırasında gelişebilecek acil durumlar için gerekli hazırlıklar yapıldı. Fizik muayene bulguları doğal, sağlıklı olgulara gözetim altında inek sütü 20 dakika ara ile artan miktarlarda verildi. Objektif semptomlar geliştiğinde test sonlandırıldı. Test sırasında herhangi bir reaksiyon gelişmeyen hastalar geç reaksiyonlar (GIS bulguları veya egzema) hakkında bilgilendirildi ve 4 saat gözlem altında tutulduktan sonra eve gönderildi. Hastaların ailelerinden test bitiminden 72 saat sonra oluşabilecek geç reaksiyonları bildirmeleri istendi. Besin yükleme testi yapılacak olgularda aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin olması arandı:

- İnek sütü spesifik IgE düzeyinin $\geq 0,35$ kU/L olması (İnek sütü alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)
- Pozitif prik test varlığı (İnek sütü alımı ile herhangi bir bulgu olmasa da)

- İnek sütü alımını takiben 2 saat içinde klinik bulgu olması
- En az 2 kez inek sütü alımını takiben subjektif bulgu tariflenmesi
- İSA düşündüren bulguların eliminasyon diyeti ile azalması veya kaybolması.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda 'SPSS for Windows Version 13,0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi (Student's T testi), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testleri kullanıldı. Risk faktörünü belirlemede kullanabilecek ölçümleri saptamada multivariate Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Çocuk Alerji polikliniğinde Ağustos-2011/Ağustos-2014 tarihleri arasında İSA tanısı ile takip edilen 81 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: İnek sütü alerjisi olan hastaların özellikleri.

	Sonuçlar
Cinsiyet	
Erkek	53 (65)
Kız	28 (35)
İzlem süresi (ay)	17 (1-43)
İlk semptom yaşı (ay)	4 (1-10)
Anne sütü alma süresi (ay)	17 (0-26)
Ek gıda başlama yaşı (ay)	6 (4-7)
Ailede atopi öyküsü varlığı	18 (22)
Çoklu besin alerjisi varlığı	24 (30)
Yumurta akı	23 (28)
Kuruyemiş	3 (3,7)
Balık	1 (1,2)
Ek alerjik hastalık varlığı	47 (58)
Astım	8 (10)
Rinit	11 (14)
Atopik dermatit	31 (38)
İnhalen alerjen duyarlılığı	5 (6)

Not: Veriler n (%) ve medyan (min.-max) olarak ifade edilmiştir.

Hastalar cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, 53’ü (%65) erkek, 28’i (%35) kızdı. Hastaların medyan izlem süresi 17 (1-43) ay, ilk semptom yaşı 4 (1-10) ay, anne sütü alma süresi 17 (0-26) ay ve ek gıda başlama yaşı 6 (4-7) ay olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların 18’inin (%22) ailesinde atopi öyküsü olduğu belirlendi. Hastaların 24’ünde (%30) çoklu besin alerjisi olup, en sık

23 (%28) hastada yumurta akı, 3 (%3,7) hastada kuruyemiş (fındık) ve 1 (%1,2) hastada balık alerjisi mevcuttu.

Hastalar ek alerjik hastalık açısından değerlendirildiğinde, 47 (%58) hastada ek alerjik hastalık olup, 8'sinde (%10) astım, 11'inde (%14) rinit ve 31'inde (%38) atopik dermatit olduğu belirlendi. İnhalen alerjen duyarlılığı 5 (%6,2) hastada olup, tümünde akar alerjisi saptandı.

Hastaların Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

İSA olan hastalarda görülen klinik bulgular ve inek sütü alımı sonrası reaksiyon görülme zamanı Tablo-8'de özetlenmiştir.

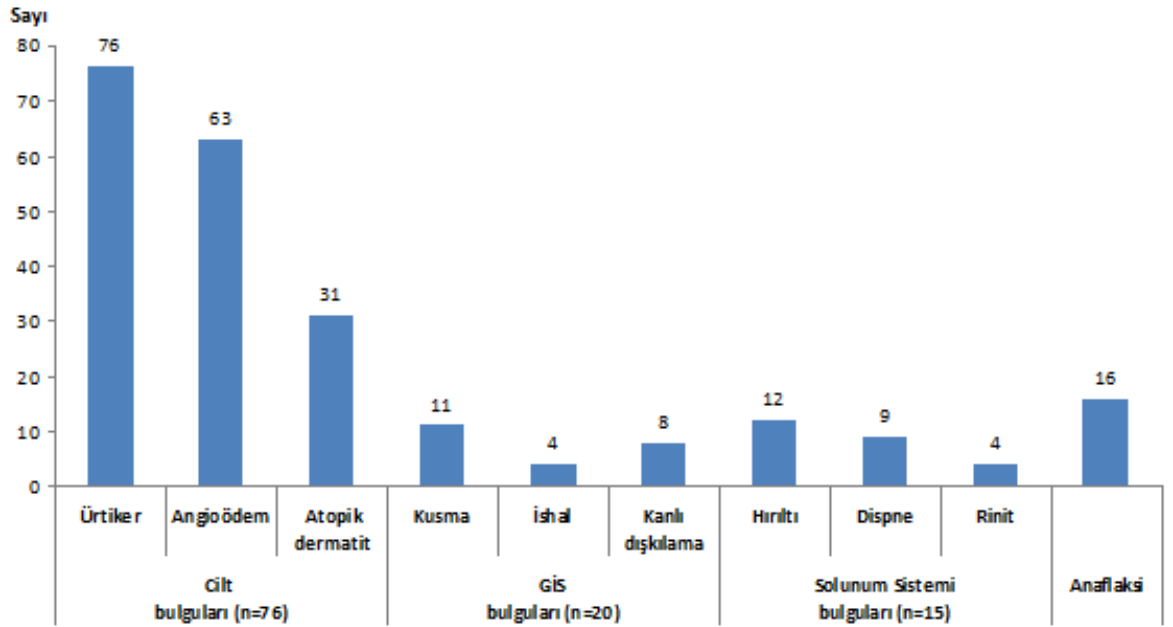
Tablo-8: İnek sütü alerjisi olan hastaların klinik bulguları ve reaksiyon görülme zamanı.

Klinik bulgu	Sonuçlar n (%)
Cilt bulguları	76 (94)
Ürtiker	63 (78)
Angioödem	29 (36)
Atopik dermatit	31 (38)
GİS bulguları	20 (25)
Kusma	11 (14)
İshal	4 (5)
Kanlı dışkılama	8 (10)
Solunum sistemi bulguları	15 (18,5)
Hırıltı	12 (15)
Dispne	9 (11)
Rinit	4 (5)
Anafilaksi	16 (20)
Reaksiyon görülme zamanı	
Erken reaksiyon (ilk 2 saat içinde)	60 (74)
Geç reaksiyon (2 saat sonra)	21 (26)

İSA olan hastalarda en sık görülen semptom 76 (%94) hastada cilt bulguları olup, sırasıyla 20 (%25) hastada GİS bulguları ve 15 (%18,5) hastada solunum sistemi bulgularıydı.

Cilt bulguları olan 76 (%94) hasta incelendiğinde, 63 (%78) hastada ürtiker, 29 (%36) hastada anjioödem ve 31 (%38) hastada atopik dermatit olduğu belirlendi. GİS bulguları olan 20 (%25) hastanın 11'inde (%14) kusma, 4'ünde (%5) ishal, 8'inde (%10) kanlı dışkılama mevcuttu. Solunum sistemi bulguları olan 15 (%18,5) hastanın, 12'sinde (%15) hırıltı, 9'unda (%11) dispne ve 4'ünde (%5) rinit olduğu saptandı. Hastaların 16'sında (%20) inek sütü proteini alımı sonrası anafilaksi geliştiği belirlendi (Şekil-2).

Gıda alımı sonrası reaksiyon gelişme zamanı değerlendirildiğinde, 60 (%74) hastada erken (ilk 2 saat içinde) ve 21 (%26) hastada geç (2 saat sonra) reaksiyon geliştiği saptandı.



Şekil-2: İnek sütü alerjisi olan hastalarda görülen klinik bulgular.

İSA olan hastalarda ilk kez alerjik reaksiyona neden olan inek sütü proteini alımı şekli Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: İlk kez alerjik reaksiyona neden olan besin şekli.

Besin alım şekli	Sonuçlar
	n (%)
Anne sütü	18 (22)
Ek besin	63 (78)
Formül mama	32 (39,5)
Yoğurt	25 (31)
Sütlü muhallebi	6 (7,5)

Hastaların 18'inde (%22) anne sütü alırken alerjik reaksiyon geliştiği saptandı. İlk alerjik reaksiyona neden olan ek besin, 32 (%39,5) hastada formül mama olup sırasıyla, 25 hastada (%31) yoğurt ve 6 hastada (%7,4) sütlü muhallebi olarak bulundu.

Hastaların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların prik ve prik to prik test sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo-10'da gösterilmiştir. Endürasyon çapına göre prik testinin tanısal doğruluğu, 2 yaş altı çocuklarda ≥ 8 mm, 2 yaş üstü çocuklarda ≥ 6 mm olarak kabul edildi.

Tablo-10: Hastaların prik ve prik to prik test sonuçlarının değerlendirilmesi.

	Prik	Prik to prik (Pastörize süt ile)
	n (%)	n (%)
Pozitif	69 (85)	69 (85)
Negatif	12 (15)	12 (15)
2 yaş altı ≥ 8 mm	17(28)	21 (35)
2 yaş üstü ≥ 6 mm	6 (67)	6 (67)

Hastaların prik ve prik to prik test sonuçları incelendiğinde; 69 (%85) hastada pozitif, 12 (%15) hastada negatif olarak bulundu. Prik testinde hastaların 23'ünde (%33), prik to prik testinde 27'sinde (%39) oluşan endürasyon çapı belirlenen değerin üstünde bulundu.

Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi Tablo-11'de gösterilmiştir. Hastaların süt ve kazein spesifik IgE düzeylerinin

prediktif değeri, 2 yaş altı çocuklarda >15 kU/L, 2 yaş üstü çocuklarda >5 kU/L olarak kabul edildi.

Tablo-11: Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.

	Sonuçlar	Yüksek olan hastalar
	Medyan (min.-max)	n (%)
Total IgE (kU/L)	88 (2-1090)	51 (65,4)
Süt spesifik Ig E (kU/L)	2 (0,03-100)	24 (30)
Kazein spesifik IgE (kU/L)	0,47 (0,01-71)	17 (24)

Hastaların tanı anında ölçüm yapılan medyan total IgE değerleri 88 (2-1090) kU/L olup, 51 (%65,4) hastada yaş aralığına göre yüksek bulundu. Hastaların serum spesifik IgE düzeyleri incelendiğinde; medyan süt spesifik IgE değerleri 2 (0,03-100) kU/L olup, 24 (%30) hastada yüksekti. Kazein spesifik IgE değerleri 0,47 (0,01-71) kU/L olup, 17 (%24) hastada yüksek olarak bulundu.

Spesifik IgE değerlerinin RAST skoru ve prediktif değere göre değerlendirilmesi Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Süt ve kazein spesifik IgE düzeylerinin Radio-Allergo-Sorbent-Test skoru ve prediktif değere göre değerlendirilmesi.

RAST skoru	Spesifik IgE (kU/L)	Süt spesifik IgE n (%)	Kazein spesifik IgE n (%)
0	(≤0,35)	9 (11)	37 (46)
1	(0,35-0,69)	15 (18)	12 (15)
2	(0,7- 3,5)	23 (28)	10 (12)
3	(3,5- 17,4)	16 (20)	11 (14)
4	(17,5- 49)	7 (9)	6 (7)
5	(50- 99)	8 (10)	5 (6)
6	(100 ≤)	3 (4)	
2 yaş altı	>15	22 (31)	13 (21)
2 yaş üstü	>5	2 (22)	4 (40)

Oral Besin Yükleme Testi Sonuçları

Çalışmaya alınan hastaların 68'ine (%84) açık olarak oral besin yükleme testi yapıldı. Besin yükleme testi 49 (%72) hastada pozitif, 19 (%28) hastada negatif olarak sonuçlandı.

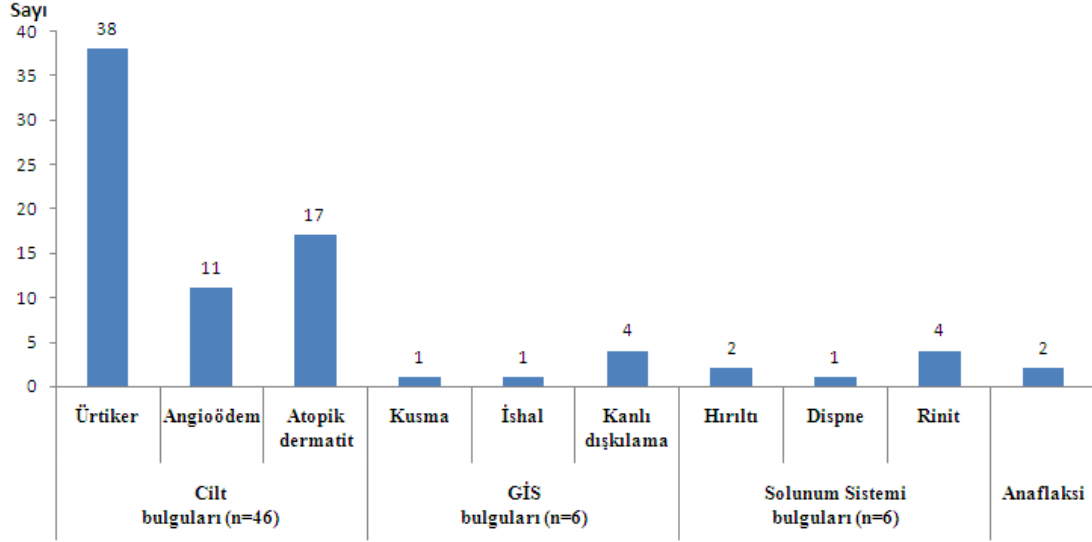
Son 6 ay içinde geçirilmiş anafilaksi öyküsü olan 7 (%8,6) hastaya ve son 1 ay içinde inek sütü protein alımı sonrası alerjik reaksiyon gelişen 6 (%7,4) hastaya besin yükleme testi yapılmadı. Besin yükleme testi sonuçları ve gelişen reaksiyonlar Tablo-13 ve Şekil-3'te gösterilmiştir.

Tablo-13: Besin yükleme testi sonuçları ve gelişen reaksiyonlar.

	Sonuçları
	n (%)
Pozitif	49 (72)
Negatif	19 (28)
Cilt bulguları	46 (94)
Ürtiker	38 (77,5)
Anjioödem	11 (22)
Atopik dermatit	17 (35)
GİS bulguları	6 (12)
İshal	1 (2)
Kusma	1 (2)
Kanlı dışkılama	4 (8)
Solunum sistemi bulguları	6 (12)
Hırıltı	2 (4)
Dispne	1 (2)
Rinit	4 (8)
Anafilaksi	2 (4)

Besin yükleme testi pozitif olan 49 (%72) hastada görülen semptomlar incelendiğinde, 46 (%94) hastada cilt bulguları, 6 (%12) hastada solunum sistemi bulguları ve 6 (%12) hastada GIS bulguları gözlemlendi. Besin yükleme testi sırasında 2 (%4) hastada anafilaksi gelişti. Yükleme testi sırasında anafilaksi gelişen birinci hastada, tüm vücudunda ürtiker, dudak ve göz

etrafında anjioödem, burun akıntısı ve kusma gelişti. İkinci hastada tüm vücudunda ürtiker, yüzde anjioödem, dispne ve hırıltı gözlemlendi.



Şekil-3: Besin yükleme test sırasında gelişen reaksiyonlar.

Besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlar nedeniyle hastalara verilen tedaviler tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlar nedeniyle hastalara verilen tedaviler.

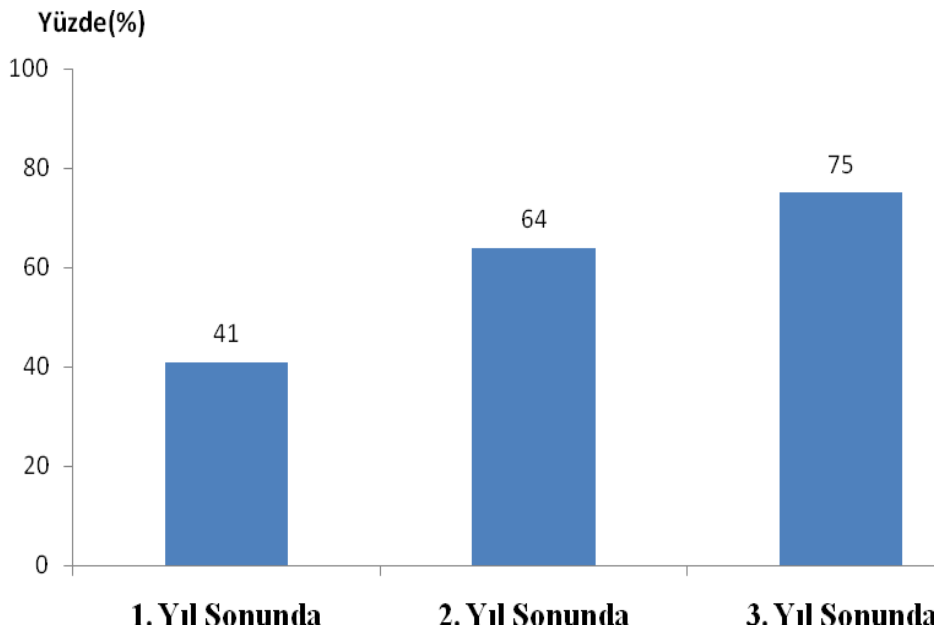
Verilen Tedaviler	Sonuçlar n (%)
Antihistaminik	43 (88)
Kotikosteroid	8 (16)
Beta-2 agonist	3 (%6)
İnhale kortikosteroid	3 (6)
Subkutan epinefrin	2 (4)

Besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonlar nedeniyle hastalara verilen tedaviler değerlendirildiğinde; 43 (%88) hastaya antihistaminik, 8 (%16) hastaya sistemik kortikosteroid, 3 (%6) hastaya beta-2 agonist, 3 (%6)

hastaya inhale kortikosteroid ve anafilaksi gelişen 2 (%4) hastaya subkutan epinefrin tedavileri verildiği belirlendi.

Tolerans Gelişiminin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 81 hastadan 53 (%65) hasta 3 yıllık takip süresini tamamladı. Üç yıllık takip sonunda 40 (%75) hastada tolerans gelişirken, 13 (%25) hastada duyarlılığının devam ettiği gözlemlendi. Hastaların yıllara göre düzelme oranları; ilk yılda 22 (%41) hasta, ikinci yılda 34 (%64) hasta, üçüncü yılda 40 (%75) hasta olarak bulundu (Şekil-4).



Şekil-4: Üç yıllık takip sonunda hastaların yıllara göre düzelme oranları.

Üç yıl takip edilen 53 hastanın 48'inde (%90) IgE aracılı, 5'inde (%10) non-IgE aracılı İSA mevcuttu. Üç yıllık takip sonunda IgE aracılı İSA olan hastaların 36'sında (%75) tolerans gelişirken, non-IgE aracılı İSA olan hastaların 4'ünde(%80) tolerans geliştiği gözlemlendi (p=1,00).

Tolerans Gelişen Hastaların Özellikleri

Üç yıllık takip sonunda tolerans gelişen ve İSA devam eden hastaların özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Tolerans gelişen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

	Tolerans gelişimi		p
	Evnet	Hayır	
Cinsiyet			1,00
Erkek	28 (70)	9 (69)	
Kız	12 (30)	4 (31)	
İlk semptom yaşı (ay)	4(1-10)	4,5 (1-9)	0,570
Anne sütü alma süresi (ay)	15,5 (1-26)	24 (7-25)	<0,001
Ailede atopi öyküsü varlığı	12 (30)	2 (15,4)	0,473
Çoklu besin alerjisi varlığı	14 (35)	2 (15,4)	0,299
Ek alerjik hastalık varlığı	21 (52,5)	9 (69)	0,349
Astım varlığı	0 (0)	5 (38,5)	<0,001
Rinit	6 (15)	1(7,7)	0,667
Atopik dermatit	15 (37,5)	2 (15,4)	0,183
İnhaleen alerjen duyarlılığı	1 (2,5)	3 (23)	0,042

Not: Veriler medyan (min-max) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

Tolerans gelişen hastaların medyan ilk semptom yaşı 4(1-10) ay, İSA devam eden hastaların 4,5 (1-9) aydı (p=0,570). Hastalar medyan anne sütü alma süresi açısından karşılaştırıldığında tolerans gelişen hastalarda 15,5 (1-26) ay, İSA devam eden hastalarda 24 (7-25) ay olarak bulundu. İSA devam eden hastalarda anne sütü alma süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001).

Ailede atopi öyküsü tolerans gelişen hastaların 12'sinde (%30), İSA devam eden hastaların 2'sinde (%15,4) olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,473). Çoklu besin alerjisi tolerans gelişen hastaların 14'ünde (%35), İSA devam eden hastaların 2'sinde (%15,4) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,299).

Ek alerjik hastalık, tolerans gelişen hastaların 21'inde (%52,5), İSA devam eden hastaların 9'unda (%69) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,349). Astım, tolerans gelişen hastaların hiçbirinde görülmezken, İSA devam eden hastaların 5'inde (%38,5) mevcuttu. İSA devam eden hastalarda astım görülme oranı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı yüksek bulundu (p<0,001). Rinit, tolerans gelişen

hastaların 6'sında (%15), İSA devam eden hastaların 1'inde (%7,7) vardı (p=0,667). Atopik dermatit, tolerans gelişen hastaların 15'inde (%37,5), İSA devam eden hastaların 2'sinde (%15,4) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,183).

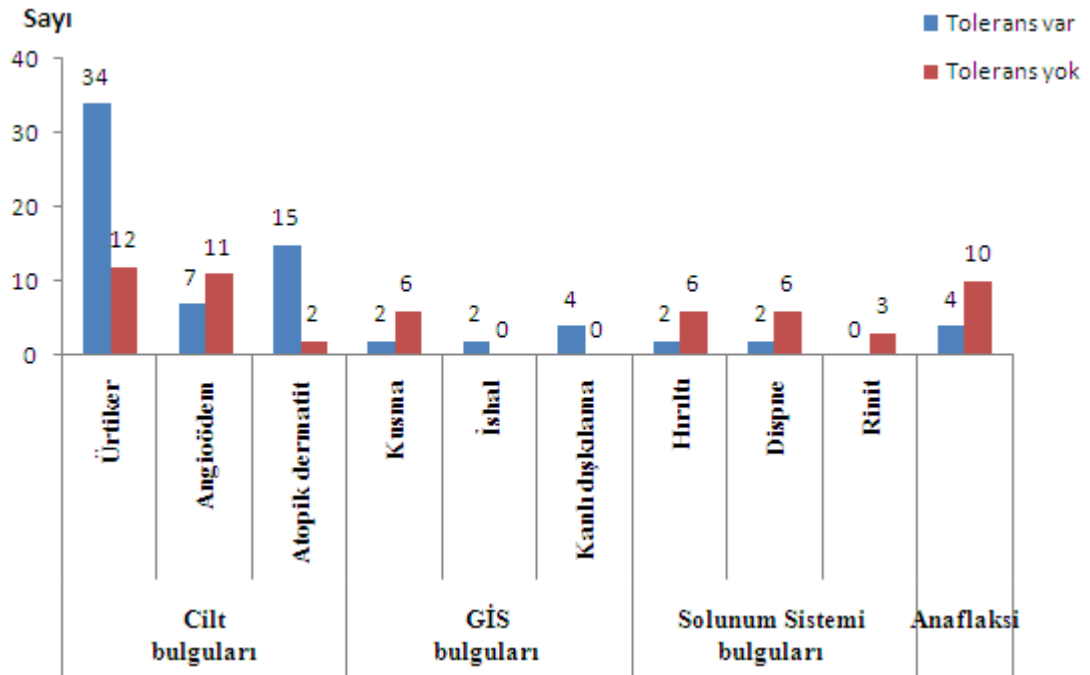
İnhalen alerjen duyarlılığı tolerans gelişen hastaların 1'inde (%2,5), İSA devam eden hastaların 3'ünde (%23) tespit edildi. İSA devam eden hastalarda inhalen alerjen duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,042).

Tolerans Gelişen Hastaların Klinik Bulguları

Tolerans gelişen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Tolerans gelişen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması.

	Tolerans gelişimi		p
	Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cilt bulguları	38 (95)	13 (100)	1,00
Ürtiker	34 (85)	12 (92)	0,667
Angioödem	7 (17,5)	11 (84,6)	<0,001
Atopik dermatit	15 (37,5)	2 (15,4)	0,183
Solunum sistemi bulguları	3 (7,5)	8 (61,5)	<0,001
Hırıltı	2 (5)	6 (46)	0,002
Dispne	0	6 (46)	<0,001
Rinit	0	3 (23)	0,012
GİS bulguları	7 (17,5)	6 (46)	0,061
Kusma	2 (5)	6 (46)	0,002
İshal	3 (7,5)	0	0,567
Kanlı dışkılama	4 (%10)	0	0,561
Anafilaksi	4 (10)	10 (77)	<0,001



Şekil-5: Tolerans gelişen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması.

Tolerans gelişen hastaların cilt bulguları değerlendirildiğinde; ürtiker tolerans gelişen hastaların 34'ünde (%85), İSA devam eden hastaların 13'ünde (%100) mevcuttu ($p=0,667$). Anjiödem, tolerans gelişen hastaların 7'sinde (%17,5), İSA devam eden hastaların 11'inde (%84,6) olup, İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Atopik dermatit, tolerans gelişen hastaların 15'inde (%37,5), İSA devam eden hastaların 2'sinde (%15,4) mevcuttu. Tolerans gelişen hastalarda atopik dermatit görülme oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,183$).

Solunum sistemi bulguları, tolerans gelişen hastaların 3'ünde (%7,5), İSA devam eden hastaların 8'inde (%61,5) olup, İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Hırıltı, tolerans gelişen hastaların 2'sinde (%5), İSA devam eden hastaların 6'sında (%46) mevcuttu. İstatistiksel değerlendirmede İSA devam eden hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$). Dispne, tolerans gelişen hastalarda gözlenmezken, İSA devam eden hastaların 6'sında (%46) mevcut olup, İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($<0,001$). Rinit, İSA

devam eden hastaların 3'ünde (%23) olup, tolerans gelişen hastaların hiçbirinde yoktu. Rinit varlığı İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,012).

Gastrointestinal sistem bulguları, tolerans gelişen hastaların 7'sinde (%17,5), İSA devam eden hastaların 6'sında (%46) mevcuttu (p=0,061). Kusma, tolerans gelişen hastaların 2'sinde (%5), İSA devam eden hastaların 6'sında (%46) olup, İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,002). İshal tolerans gelişen hastaların 3'ünde (%7,5) olup, İSA devam eden hastaların hiçbirinde gözlenmedi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,567). Kanlı dışkılama İSA devam eden hastalarda görülmezken, tolerans gelişen hastaların 4'ünde (%10) mevcut olup istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,561).

Anafilaksi, tolerans gelişen hastaların 4'ünde (%10), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) olup, İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

Tolerans Gelişen Hastaların Laboratuvar Bulguları

Üç yıllık takip sonunda tolerans gelişen ve İSA devam eden hastaların prik test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Tolerans gelişen hastaların prik ve prik to prik test sonuçlarının karşılaştırılması.

	Prik			Prik to prik		
	Tolerans gelişimi		p	Tolerans gelişimi		p
	Evet n (%)	Hayır n (%)		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Pozitif	35 (87,5)	12 (92)	1	35 (87,5)	12 (92)	1
Negatif	5 (12,5)	1 (8)	1	5 (12,5)	1 (8)	1
Yüksek olan olgular *	3 (8,6)	11(92)	<0,001	4 (11,4)	12(100)	<0,001

* İki yaş altı çocuklarda ≥ 8 mm, 2 yaş üstü çocuklarda ≥ 6 mm.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki prik ve prik to prik test sonuçları, tolerans gelişen hastaların %87,5'inde, İSA devam eden hastaların %92'sinde pozitif bulundu (p=1,00). Prik tesitinde oluşan endürasyon çapı tolerans gelişen hastaların 3'ünde (%8,6), İSA devam eden hastaların

11'inde (%92) prediktif değerin üstünde bulundu ($p<0,001$). Prik to prik testinde oluşan endürasyon çapı, tolerans gelişen hastaların 4'ünde (%11,4), İSA devam eden hastaların 12'sinde (%100) yüksek bulundu ($p<0,001$).

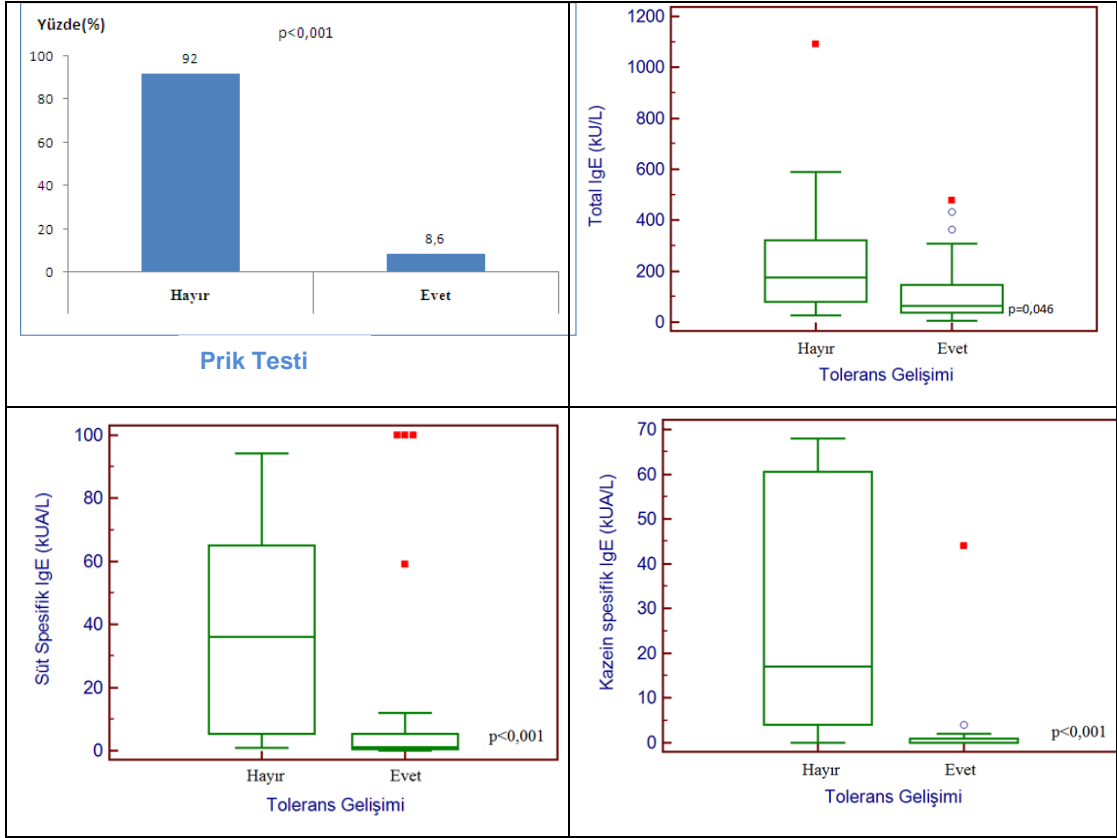
Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo-18 ve Şekil-6'da gösterilmiştir.

Tablo-18: Tolerans gelişen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Tolerans gelişimi		p
	Evet	Hayır	
Total IgE (kU/L)	64 (4- 478)	176 (27- 1090)	0,046
Yüksek olan olgular	23 (59)	10 (77)	0,328
Süt spesifik IgE (kU/L)	1 (0,1- 53)	51 (0,3- 100)	<0,001
Yüksek olan olgular	3 (7,7)	10 (77)	<0,001
Kazein spesifik IgE (kU/L)	0,2 (0- 4)	17,3 (0- 68)	<0,001
Yüksek olan olgular	1 (3)	10 (77)	<0,001

Not: Veriler medyan (min-max) ve n (%) olarak ifade edilmiştir olarak ifade edilmiştir.

Hastaların medyan total IgE düzeyleri, tolerans gelişen hastalarda 64,5 (4-478) kU/L, İSA devam eden hastalarda 176 (27-1090) kU/L idi ($p=0,046$). Total IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaları 23'ünde (59), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) yaş grubuna göre normal aralığın üstünde bulundu ($p=0,328$). Medyan süt spesifik IgE değeri, tolerans gelişen hastalarda 1 (0,1-53) kU/L, İSA devam eden hastalarda 51 (0,3-100) kU/L olup, İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Süt spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaların 3'ünde (7,7), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) prediktif değerin üstünde bulundu ($p<0,001$). Hastaların kazein spesifik IgE düzeyleri karşılaştırıldığında tolerans gelişen hastalarda 0,2 (0-44) kU/L, İSA devam eden hastalarda 17,3 (0- 68) kU/L olarak bulundu. Kazein spesifik IgE düzeyi İSA devam eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Kazein spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaların 1'inde (%3), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) yüksek bulundu ($p<0,001$).



Şekil-6: Hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Persistan İSA için risk faktörlerini belirlemek için Multivarite Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Astım varlığı ve tanı anında süt spesifik IgE düzeyinin yüksek olması persistan İSA için risk faktörü olarak bulundu. Persistan İSA'yı, astım varlığının 1196,898 (%95 GA, p=0,010) kat, süt spesifik IgE düzeyinin yüksek olmasının 1,070 (%95 GA, p=0,010) kat arttırdığı saptandı (Tablo-19).

Tablo-19: Persistan inek sütü alerjisi için bağımsız risk faktörlerinin Multivarite Lojistik Regresyon analizi ile belirlenmesi.

Ölçümler	p	Odds Ratio (OR)	OR için %95 Güven Aralığı
Astım varlığı	0,010	1196,898	5,578-256825,25
Süt spesifik IgE	0,010	1,070	1,017-1,127

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların %65'i erkekti. Skripak ve ark.'nın (103) çalışmasında hastaların %65'nin, Santos ve ark.'nın (114) çalışmasında %53'ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Atopik dermatit ve İSA olan hastalar ile yapılan bir çalışmada hastaların %67'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (115). Çocukluk çağında erkek cinsiyetin İSA için risk faktörü olduğu ve erkeklerde genel olarak sık görüldüğü bildirilmektedir (4,118). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkek olguların sayısı fazla bulundu. Bu durumun adolesan döneme kadar erkeklerde alerjik hastalıkların prevalansının yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların medyan ilk semptom yaşı 4 (1-10) ay, anne sütü alma süresi 17 (0-26) ay ve ek gıda başlama yaşı 6 (4-7) ay olarak bulundu. Santos ve ark. (114) İSA başlama yaşının ek besinlere başlama yaşı ile uyumlu olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların çoğunda ilk semptom yaşı, ilk inek sütü proteini içeren ek besinin verilme yaşı ile uyumluydu.

Ailede atopi öyküsü çocuklarda atopik hastalıkların gelişiminde risk faktörü olarak bilinmektedir. Santos ve ark. (114) çalışmalarında İSA olan 139 hastayı değerlendirmiş ve ailede atopi öyküsü %35 oranında bildirilmiştir. Atopik dermatit ve İSA olan 115 hasta ile yapılan bir çalışmada ailede atopi öyküsü %49,6 olarak bildirilmiştir (115). Dias ve ark. (116) 2 yaşın üstünde persistan İSA olan çocukların %53'ünün ailesinde atopi öyküsü olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların %22'sinin ailesinde atopi öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda İSA olan hastaların 24'ünde (%30) çoklu besin alerjisi saptandı. Yapılan bir kohort çalışmasında İSA tanısı konulan 39 hastanın %54'ünde diğer besinlere karşı alerji saptandığı bildirilmiştir (9). Skripak ve ark. (103) çalışmalarında İSA olan hastaların %91'inde birden fazla besine karşı alerji olduğunu ve en sık %79 yumurta akı, %73 fıstık, %51 kabuklu kuruyemişler, %41 soya ve %36 buğday alerjisinin eşlik ettiğini bildirmiştir.

Saarinen ve ark. (57) çalışmalarında İSA olan 118 çocuğu okul yaşına kadar izlemiş ve %52,6'sında çoklu besin alerjisi olduğunu bildirilmiştir. Aynı çalışmada çocukların %32'sinde yumurta akı, %51'inde fıstık alerjisi bildirilmiştir. Besin alerjisini sıklığı yaşa ve yaşanılan coğrafi bölgeye göre farklılık gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak çoklu besin alerjisi olan hastalarda en sık eşlik eden ikinci alerjen 23 (%28) hastada yumurta akı olup sırasıyla, 3 (%3,7) hastada fındık ve 1 (%1,2) hastada balık alerjisi olarak bulundu. Çalışmamızda çoklu besin alerjisi literatürde bildirilenden az oranda bulundu. Bu durum çalışmaya aldığımız hastaların yaşlarının küçük olmasına bağlı olabilir. Diğer besin alerjenleri ile karşılama sonrası bu oranın artabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların 47'sinde (%58) ek alerjik hastalık olup, 8'sinde (%10) astım 11'inde (%14) rinit ve 31'inde (%38) atopik dermatit olduğu belirlendi. Hastaların 5'inde (%6) inhalen alerjen duyarlılığı saptandı. Skripak ve ark. (103), İSA olan hastaların %49'unda astım, %40'ında rinit ve %71'inde atopik dermatit olduğunu bildirmiştir. Santos ve ark. (114) İSA olan 139 çocuk ile yaptıkları çalışmada hastaların %32'sinde astım, %20'sinde rinokonjuktivit, %20'sinde atopik dermatit ve %73'ünde inhalen alerjen duyarlılığı geliştiğini bildirmiştir. Prospektif olarak popülasyon tabanlı 6209 term yenidoğan ile yapılan bir çalışmada 118 çocuğa İSA tanısı konulmuş ve hastalar 8,6 yaşına kadar izlenmiş. Hastaların %25,8'inde astım, %52,6'sında rinokonjuktivit, %76,7'sinde atopik dermatit ve %59,5'inde inhalen alerjen duyarlılığı geliştiği bildirilmiştir (57). Alerjik hastalıklar, genellikle alerjik yürüyüş olarak da tanımlanan kronolojik bir süreç içerisinde ortaya çıkmaktadırlar. İSA olan çocuklar, erken dönemde atopik dermatit ve ilerleyen yıllarda astım, alerjik rinit ve inhalen alerjen duyarlılığı gelişimi açısından risk taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçları İSA'ya en sık eşlik eden alerjik hastalığın erken dönemde atopik dermatit olduğunu desteklemektedir. Atopik dermatit olan çocuklarda %20-40 oranında besin allerjisi olduğunu bildirilmektedir (117). Çalışmamızda astım, alerjik rinit ve inhalen alerjen duyarlılığı literatürde bildirilenden daha az oranda bulundu. Bu durumun, çalışmamızda takip süresinin 17 (1-43) ay kısa olmasına bağlı olduğunu,

ilerleyen takip sürelerinde bu oranların artacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda inhalen alerjen duyarlılığı olan hastaların hepsinde akar alerjisi tespit edildi. Akarlar en önemli alerjen etkenleri olup, karşılaşma ve sonrasında duyarlanma diğer inhalen alerjenlerden daha erken dönemde olmaktadır.

Çalışmamızda hastalarda görülen en sık semptom, 76 (%94) hastada cilt bulguları (ürtiker, anjioödem, atopik dermatit), 20 (%24,7) hastada GİS bulguları (kusma, ishal, kanlı dışkılama) ve 15 (%18,5) hastada solunum sistemi bulguları (hırıltı, dispne, rinit) olarak bulundu. Santos ve ark. (114) İSA olan hastaların %81'inde cilt bulguları %55'inde GİS bulguları ve %16'sında solunum sistemi bulguları görüldüğünü bildirmiştir. Aynı çalışmada hastaların %3'ünde anafilaksi bildirilmiştir. Skripak ve ark. (103) çalışmalarında İSA olan hastalarda en yaygın görülen semptomun, %85 cilt bulguları (ürtiker, anjioödem, egzema), %46 GİS bulguları (kusma, ishal, kanlı dışkılama ve/veya GÖR), %14 alt solunum yolu semptomları (wheezing, öksürük, stridor yada solunum zorluğu) ve %6 üst solunum yolu semptomları (rinit ve nazal konjesyon) olduğunu bildirmiştir. Dias ve ark. (116) 2 yaşın üstünde persistan İSA olan 79 hasta ile yaptıkları çalışmada, cilt bulgularının %87,3, GİS bulgularının %55,7 solunum sistemi bulgularının %25,3 ve anafilaksinin %5,1 oranında görüldüğünü bildirmiştir. İSA değişik klinik bulgularla neden olmakla birlikte en sık cilt bulguları, ürtiker şeklinde görülmektedir. Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak İSA olan hastalarda en sık cilt bulgularının görüldüğü bulundu. Anafilaksi hastaların 16'sında (%20) olup, literatüre de bildirilenden daha yüksek oranda bulundu. Bu durumun, 3. basamak sağlık kurumu olmamız nedeni ile klinik bulguları şiddetli olan hastaların hastanemize refre edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İnek sütü alımı sonrası reaksiyon gelişme zamanı değerlendirildiğinde, 60 (%74) hastada erken (ilk 2 saat içinde) ve 21 (%25,9) hastada geç (2 saat sonra) reaksiyon geliştiği saptandı. Santos ve ark. (114) çalışmalarında hastaların %64'ünde erken reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. İSA'da IgE aracılı reaksiyonların genel olarak sık görüldüğü ve semptomların alerjenle

maruziyetten sonra dakikalar ile saatler içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (3,7). Geç reaksiyonlar ise genellikle non-IgE aracılıdır ve öyküde sorgulanmaları ve tanınmaları daha güçtür. Bizim çalışmamızda IgE aracılı İSA olan hastalar çoğunlukta olup, erken reaksiyon görülme oranı literatür ile uyumlu olarak yüksek bulundu.

İSA olan hastalarda ilk alerjik reaksiyona neden olan besin, 32 (%39,5) hastada formül mama, 25 hastada (%31) yoğurt ve 6 hastada (%7,4) sütlü muhallebi olarak bulundu. Hastaların 18'inde (%22) ilk alerjik reaksiyon anne sütü alırken gelişmişti. Yapılan bir çalışmada İSA olan çocuklarda semptomları ilk tetikleyen faktörün %81'inde formül mama, %3,8'inde anne sütü, %1,5'inde yoğurt, %5,3'ünde parsiyel hidrolize mama ve %0,8'inde yoğun hidrolize mama veya inek sütü olduğu bildirilmiştir (118). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ilk alerjik reaksiyonun en sık formül mama alımı sonrası geliştiği bulundu. Bu durumun ülkemizde genel alışkanlık olarak anne sütü yetersiz olduğunda yada verilemediği durumlarda bebeklere ilk olarak formül mama verilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ek besin olarakta yoğurt ilk verilen besinlerden biridir.

Çalışmamızda İSA tanısı ile izlenen 68 (%84) hastaya açık olarak besin yükleme testi yapıldı. Besin yükleme testi 49 (%72) hastada pozitif olarak sonuçlandı. Besin yükleme testi pozitif olan hastalarda en sık görülen semptomlar, %94'ünde cilt bulguları (ürtiker, anjioödem, atopik dermatit), %12'sinde solunum sistemi bulguları (hışıltı, dispne, rinit) ve %12'sinde GIS bulguları (ishal, kusma, kanlı dışkılama) olarak bulundu. Hastaların 2'sinde (%4) anafilaksi gelişti. Anafilaksi gelişen hastalara test sonlandırılarak gereken tedavi uygulandı. Calvani ve ark. (119) besin alerjisi olan 544 çocuğu retrospektif olarak değerlendirmiş ve %48,3'ünde besin yükleme testinin pozitif olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada yükleme testi pozitif olan çocukların %74,8'inde cilt bulguları, %47'sinde GIS bulguları, %26,7'sinde solunum sistemi bulguları ve %2,4'ünde anafilaksi görüldüğü bildirilmiştir. Besin yükleme testi pozitif olan hastaların %49,8'ine antihistaminik, %10,4'üne kortikosteroid, %2,4'üne inhale epinefrin, %2'sine beta-2 agonist, %3,1'ine inhale kortikosteroid ve anafilaksi gelişen 1 hastaya intramusküler

epinefrin tedavisi verildiği bildirilmiştir. Yapılan bir kohort çalışmasında 562 yenidoğan 6 yaşına kadar takip edilmiş. Çocukların %12'sine besin alerjisi şüphesi ile besin yükleme testi yapılmış ve %32,5'inde pozitif olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yükleme testi pozitif olan çocukların %70'inde ürtiker, %54'ünde kaşıntı, %38'sinde eritem, %35'inde GİS bulguları, %22'sinde rinokonjuktivit ve %8'inde solunum sistem bulguları gözlemlendiği bildirilmiştir (120). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak besin yükleme testi sırasında hastalarda en sık cilt bulguları, ürtiker geliştiği ve antihistaminik tedavisi verildiği bulundu. İnek sütü proteini alımı sonrası erken ve şiddetli reaksiyon tarifleyen, süt spesifik IgE değeri yüksek ya da prik testinde endürasyon çapı yüksek olan hastalarda besin yükleme testi sırasında reaksiyon görülme riski yüksektir. İyi bir anamnez, deri testleri ve spesifik IgE ölçümü ile olguların küçük bir bölümünde besin yükleme testinin gerekliliği ortadan kalkabilir. Besin yükleme testi riskli, zaman alan ve maliyeti yüksek olan bir yöntem olmakla birlikte İSA tanısında en güvenilir ve doğru tanı yöntemidir. Deri testleri ve spesifik IgE değerinin tanıda yeterli olmadığını ancak yükleme testi yapılamadığı ya da yüksek anafilaksi riski olan hastalarda doktoru yönlendirebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 3 yıl takip edilen 53 hastanın 40'ında (%75) tolerans geliştiği gözlemlendi. Hastaların yıllara göre tolerans gelişme oranları, birinci yılda %41, ikinci yılda %64, üçüncü yılda %75 olarak bulundu. Üç yıllık takip sonunda IgE aracılı İSA olan çocukların 36'sında (%75), non-IgE aracılı İSA olan çocukların 4'ünde (%80) tolerans geliştiği gözlemlendi (p=1,000). İSA olan 139 hasta ile yapılan bir çalışmada, 1 yaşında hastaların %8,6'sında, 2 yaşında %33,7'sinde, 3 yaşında %42,3'ünde, 5 yaşında %54,4'ünde, 8 yaşında %64,5'inde ve 15 yaş sonunda %68,8'inde düzelme olduğu bildirilmiştir (114). Yapılan bir kohort çalışmasında 1749 yenidoğan 15 yaşına kadar takip edilmiş. İSA tanısı konulan 39 bebeğin, birinci yılın sonunda %56'sında, ikinci yılın sonunda %77'sinde ve üçüncü yılın sonunda %87'sinde tolerans geliştiği bildirilmiştir (9). Finlandiya'da 1 yaşından önce İSA konulan 169 çocuk 4 yaşına kadar prospektif olarak takip edilmiş. Hastaların %44'ünde 2 yaş, %69'unda 3 yaş ve %77'sinde 4 yaşına kadar

tolerans geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada non-IgE aracılı İSA olan çocuklarda daha erken tolerans geliştiği bildirilmiştir (118). Saarinen ve ark. (57) non-IgE aracılı İSA olan çocuklarda, IgE aracılı İSA olanlara göre daha erken dönemde tolerans geliştiğini bildirmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak üçüncü yılda hastaların %75'inde tolerans geliştiği belirlendi. Literatürde bildirilenden farklı olarak IgE aracılı ve non-IgE aracılı İSA olan çocuklarda tolerans gelişimi açısından fark bulunmadı. Bu durumun çalışmamızda non-IgE aracılı İSA olan olgu sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tolerans gelişen ve İSA devam eden olguların özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Tolerans gelişen hastaların %70'i, persistan İSA olan hastaların %69'u erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunmadı ($p=1,00$). Santos ve ark. (114) 2 yaşından önce tolerans gelişen hastaların %57,9'unun, 2 yaşından sonra tolerans gelişen hastaların %48,8'inin erkek olduğunu bildirmiştir. IgE aracılı İSA olan hastalar ile yapılan bir çalışmada, tolerans gelişen hastaların %48'i, persistan İSA olan hastaların ise %52'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (121). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak cinsiyet dağılımının tolerans gelişen ve persistan İSA olan hastalarda farklılık göstermediği bulundu. Cinsiyetin dağılımının tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Tolerans gelişen hastaların medyan ilk semptom yaşı 4 (1-10) ay, persistan İSA olan hastaların 4,5 (1-9) ay olarak bulundu ($p=0,153$). Yapılan bir kohort çalışmasında 13019 yenidoğan 4-6 yaşına kadar takip edilmiş, 54 hastaya İSA tanısı konulmuş. ve ilk semptom başlama yaşının persistan İSA için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (121). Santos ve ark. (114) ilk semptom yaşının tolerans gelişen hastalarda 3 (1,5-4) ay, İSA devam hastalarda 3 (2-5) ay olduğunu ve ilk semptom başlama yaşının persistan İSA ile ilişkili olmadığı bildirmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ilk semptom başlama yaşının tolerans gelişen ve İSA devam eden hastalar arasında farklılık göstermediği bulundu.

Anne sütü alma süresi tolerans gelişen hastalarda 15,5 (1-26) ay, İSA devam eden hastalarda 24 (7-25) ay olarak bulundu ($p<0,001$). Vanto ve ark.

(118) persistan İSA olan hastaların anne sütü alma süresinin, tolerans gelişen hastalardan daha uzun olduğunu bildirilmiş ve bu durum anne sütündeki hücresel sitokin ve diğer bileşiklerin persistan İSA ile ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Suh ve ark. (115) anne sütü alma süresinin tolerans gelişen hastalarda $9,7\pm 5,3$ ay, persistan İSA olan hastalarda $9,5\pm 4,2$ ay olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada anne sütü alma süresinin tolerans gelişimi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmiş olup bizim çalışmamızda persistan İSA olan hastalarda anne sütü alma süresi yüksek olarak bulundu. Bu durumun ailelerin eliminasyon diyeti nedeniyle çocukların yetersiz beslendiğini düşünmesi ve anne sütüne devam edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. İSA olan çocukların diyetleri doktor ve diyetisyen kontrolünde düzenlenmeli ve aileler bu konuda bilgilendirilmelidir.

Çalışmamızda ailede atopi öyküsü tolerans gelişen hastaların %28'inde, İSA devam eden hastaların %8'inde olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,248$). Suh ve ark. (115) atopik dermatit ve İSA olan hastalarda ailede atopi öyküsünün persistan İSA için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 2 yaş altında tolerans gelişen çocukların %15,8'inin, İSA devam eden çocukların ise %48,8'inin ailesinde atopi öyküsü olduğu bildirilmiştir (114). Dias ve ark. (116) 2 yaş üstü persistan İSA olan 79 çocuk ile yaptıkları çalışmada, hastaların %53'ünün ailesinde atopi öyküsü olduğunu ve ailede atopi öyküsünün persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Karşıt olarak Goldberg ve ark. (122) ailede atopi öyküsünün İSA olan çocuklar ile kontrol grubu arasında farklılık göstermediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada ailelerin bildirdiği atopi öyküsünün yanıltıcı olabileceği ve çocuklarda persistan İSA'yı tahmin etmede yetersiz olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ailede atopi öyküsü açısından tolerans gelişen ve persistan İSA olan hastalar arasında farklılık bulunmadı. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmekte birlikte, doktor tarafından tanı konulan gerçek atopinin araştırılmasının daha doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Çoklu besin alerjisi, tolerans gelişen hastaların %35'inde, İSA devam eden hastaların %15,4'inde mevcuttu ($p=0,299$). Yapılan bir çalışmada 4 yaşa gelindiğinde, tolerans gelişen hastaların %18'inde diğer besinlere karşı alerji olduğu ve çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (103). Santos ve ark. (114) 2 yaş altında tolerans gelişen hastaların %3,5'inde, 2 yaş üstünde persistan İSA olan hastaların %30,5'inde çoklu besin alerjisi olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada başka besinlere karşı alerji varlığı persistan İSA için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bulundu. Çalışmamızda çoklu besin alerjisinin tolerans gelişimi üzerine etkisinin ilerleyen takip sürelerinde hastaların diğer besin alerjenleri ile karşılaşma sonrası değişebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda astım İSA devam eden hastaların %35'inde gözlenirken, tolerans gelişen hastaların hiçbirinde gözlenmedi. Persistan İSA olan hastalarda astım görülme oranı anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Skripak ve ark. (103) çalışmalarında astım ve rinit varlığının düşük tolerans gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada atopik dermatit varlığının tolerans gelişimi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Santos ve ark. (114) astım varlığının persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Alerjik rinit ve astım kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir ve iki hastalığın birlikteliği sıktır. Çocuklarda astım semptomları erken başlarken, rinit daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Astımlı hastaların %75'inde alerjik rinit görüldüğü bildirilmektedir (123). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak astım varlığının persistan İSA için risk faktörü olduğu bulundu. Rinit ve atopik dermatit varlığının tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığı saptandı. İlerleyen yıllarda hastalarda rinit semptomlarının görülmesi ile birlikte rinitin, tolerans gelişimi üzerine olan etkisinin değişebileceğini düşünmekteyiz. Atopik dermatit, tolerans gelişimi ile düzeldiği için persistan İSA için risk faktörü olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda İSA devam eden hastaların, %84,6'sında anjioödem, %61,5'inde solunum sistemi bulguları, %77'sinde anaflaksi olup, bu oranlar

tolerans gelişen hastalardan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Santos ve ark (114), 2 yaş üstünde persistan İSA olan hastalarda cilt bulguları, anjioödem ve solunum sistemi bulgularının, 2 yaş altında tolerans gelişen hastalardan daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir. GIS bulguları ve anafilaksi gelişimi açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir. Saarinen ve ark. (57) ürtiker varlığının 2 yaşa gelindiğinde persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Erken respiratuvar semptomlar ile birlikte cilt bulgularının varlığı ve tanı anında hastalığın şiddetli olması persistan İSA için risk faktörü olarak bildirilmektedir (104). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak anjioödem, solunum sistemi bulguları ve anafilaksi İSA devam eden hastalarda yüksek olarak bulundu. İlk başlangıcında görülen klinik bulguların şiddetli olmasının persistan İSA ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Prik testinde oluşan endürasyon çapı genişliği (2 yaş altı çocuklarda ≥ 8 mm, 2 yaş üstü çocuklarda ≥ 6 mm) değerlendirildiğinde, tolerans gelişen hastaların %8,6'sında, İSA devam eden hastaların %92'sinde endürasyon çapı büyük olarak bulundu ($p<0,001$). Pastörize süt ile yapılan prik to prik testinde, tolerans gelişen hastaların 4'ünde (%11,4), İSA devam eden hastaların 12'sinde (%100) endürasyon çapı büyüktü ($p<0,001$). Saarinen ve ark. (57) prik testinde oluşan endürasyon çapı genişliğinin tolerans gelişimini olumsuz etkilediğini bildirmiştir. Santos ve ark. (114) prik testinde oluşan endürasyon çapının >10 mm olmasının azalmış tolerans ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada prik testinde oluşan endürasyon çapı <5 mm olmasının tolerans gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Elizur A. ve ark. (121) kohort çalışmasında prik testinde oluşan endürasyon çapının >6 mm olmasının persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Taze süt ile yapılan prik testinde oluşan endürasyon çapının büyük olmasının persistan İSA ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (104). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda prik testinde oluşan endürasyon çapının, persistan İSA olan hastalarda daha büyük olduğu bulundu. Tanı anında prik testinde oluşan endürasyon çapı genişliğinin persistan İSA ile ilişkili olduğunu ve prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tanı anında ölçülen total IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaların 23'ünde (% 59), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) normal aralığın üzerinde bulundu ($p=0,328$). Atopik dermatit ve İSA olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ilk 24 ayda ölçülen en yüksek total IgE düzeyinin persistan İSA olan hastalarda daha yüksek olduğu ve yüksek total IgE düzeyinin azalmış tolerans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (115). Hidvegi ve ark. (124) İSA olan hastalarda yüksek total IgE düzeyinin persistan İSA için gösterge olabileceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların medyan total IgE düzeyleri, tolerans gelişen hastalarda 64,5 (4-478) kU/L, İSA devam eden hastalarda 176 (27-1090) kU/L, yüksek olarak bulundu ($p=0,046$). Bununla birlikte yaşa göre normal aralığın üzerindeki total IgE düzeyi yüksek kabul edildiğinde, persistan İSA olan hastalarda farklılık göstermediği bulundu. Literatürde bildirilen diğer çalışmalarda total IgE değerleri kullanılmış olup, total IgE yüksekliğinin değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verebilir. Total IgE'nin alerjik hastalıklarda tanısız değerinin olmadığı bildirilmektedir (100). Total IgE alerjik hastalıkların dışında yüksek olabileceği gibi, çok ağır alerjik reaksiyonlar görülen birinde normal olabilir. İSA'nın tanı ve izleminde total IgE düzeyinin kullanılmasının anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tanı anında bakılan süt spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastalarda 1 (0,4-53) kU/L, İSA devam eden hastalarda 55 (5,8-100) kU/L olarak bulundu ($p<0,001$). Süt spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaların %7,7'sinde, İSA devam eden hastaların %77'sinde prediktif değer üstünde (2 yaş altı çocuklarda >15 kU/L, 2 yaş üstü çocuklarda >5 kU/L) bulundu ($p<0,001$). Persistan İSA olan hastalarda süt spesifik IgE düzeyinin, hayatın ilk iki yılında daha yüksek olduğu ve yüksek spesifik IgE düzeyinin persistan İSA için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.(103). Santos ve ark. (114) prognozun süt spesifik IgE düzeyi <5 kU/L olan çocuklarda en iyi, >20 kU/L olan çocuklarda ise daha kötü olduğunu ve süt spesifik IgE yüksekliğinin tolerans gelişimini olumsuz etkilediğini bildirmiştir. Suh ve ark. (115) çalışmalarında 5 yaşa gelindiğinde tolerans gelişme oranını, süt spesifik IgE düzeyi <15 kU/L olan hastalarda %73,9, >15 kU/L olan

hastalarda %19,1 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada süt spesifik IgE düzeyinin yüksek olmasının persistan İSA için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak süt spesifik IgE düzeyinin yüksek olması persistan İSA için risk faktörü olarak bulundu.

Çalışmamızda kazein spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastalarda 0,2 (0,04-44), İSA devam eden hastalarda 18,5 (2-68) kU/L olarak bulundu. ($p<0,001$). Kazein spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaların 1'inde (%3), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) prediktif değerin üstünde bulundu ($p<0,001$). Chatchatee ve ark. (106) çalışmalarında kazeine karşı gelişen yüksek spesifik IgE düzeyinin, hastanın yaşından bağımsız persistan İSA ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda kazein spesifik IgE yüksekliğinin persistan İSA ile ilişkili olduğu bulundu.

Persistan İSA için risk faktörleri yapılan çalışmalarda belirlenmeye çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda tanı anında yüksek süt spesifik IgE düzeyi ($p=0,010$) ve astım varlığı ($p=0,010$) persistan İSA için risk faktörü olarak bulundu. Skripak ve ark. (103) çalışmalarında İSA olan hastalarda yüksek spesifik IgE düzeyi, astım ve alerjik rinit varlığının persistan İSA için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Santos ve ark. (114) astım ve çoklu besin alerji varlığının persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Suh ve ark. (115) atopik dermatit ve İSA olan hastalarda spesifik IgE düzeyinin yüksek olması ve ailede atopi öyküsünün persistan İSA için risk faktörü olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak, İSA yaşamın ilk yıllarında en sık görülen besin alerjisidir ve klinik bulguları çeşitlilik gösterir. Klinik parametreler ve laboratuvar bulguları İSA'da prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tanı anındaki süt spesifik Ig E düzeyi yüksekliği ve astım varlığı persistan İSA için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Prik testinde oluşan endürasyon çapının ve kazein spesifik IgE düzeyinin yüksekliği azalmış tolerans gelişimi ile ilişkili bulundu. İSA olan çocuklar diğer atopik hastalıkların gelişimi açısından uzun dönem takip edilmelidir. İSA'da tolerans gelişimi ve persiste etmesinde etkili risk faktörlerini belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda olguların 53'ü (%65) erkek, 28'i (%35) kızdı. Tolerans gelişen hastaların %70'i, persistan İSA olan hastaların %69'u erkek olup, iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunmadı ($p=1,00$).
2. Hastaların medyan ilk semptom yaşı 4 (1-10) ay, anne sütü alma süresi 17 (0-26) ay ve ek gıda başlama yaşı 6 (4-7) ay olarak bulundu İSA başlama yaşı, hastaların çoğunda inek sütü proteini içeren ek besinin verilme yaşı ile uyumluydu. Tolerans gelişen hastaların medyan ilk semptom yaşı 4 (1-10) ay, persistan İSA olan hastaların 4,5 (1-9) aydı. İlk semptom başlama yaşının İSA'da prognoz üzerine etkisinin olmadığı bulundu ($p=0,153$).
3. Hastaların 18'inin (%22) ailesine atopi öyküsü vardı. Ailede atopi öyküsü tolerans gelişen hastaların %28'inde, İSA devam eden hastaların %8'inde olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,248$).
4. Hastaların 24'ünde (%30) çoklu besin alerjisi olup, en sık 23 (%28) hastada yumurta akı alerjisi saptandı. Tolerans gelişen hastaların %35'inde, İSA devam eden hastaların %15,4'inde çoklu besin alerjisi olup, tolerans gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bulundu ($p=0,299$).
5. Çalışmamızda hastaların 47'sinde (%58) ek alerjik hastalık olup, 8'sinde (%10) astım 11'inde (%14) rinit ve 31'inde (%38) atopik dermatit olduğu belirlendi. Persistan İSA olan hastalarda astım görülme oranı anlamlı yüksekti ($p=0,13$). Astım varlığı persistan İSA için risk faktörü olarak bulundu ($p=0,010$).
6. İSA olan hastalarda en sık görülen semptom, 76 (%94) hastada cilt bulguları olup, sırasıyla 20 (%24,7) hastada GİS bulguları ve 15 (%18,5) hastada solunum sistemi bulgularıydı. Anjioödem, solunum sistemi bulguları ve anafilaksi İSA devam eden hastalarda yüksek olarak bulundu ($p<0,001$).

7. Besin yükleme testi sırasında 46 (%94) hastada cilt bulguları, 8 (%16) hastada solunum sistemi bulguları ve 6 (%12) hastada GIS bulguları gözlemlendi. Besin yükleme testi sırasında 2 (%4) hastada anafilaksi gelişti.
8. Hastaların yıllara göre düzelme oranları; ilk yılda 22 (%41) hasta, ikinci yılda 34 (%64) hasta, üçüncü yılda 40 (%75) hasta olarak bulundu.
9. Hastaların prik ve prik to prik test sonuçları incelendiğinde; 69 (% 85) hastada pozitif, 12 (%15) hastada negatif olarak bulundu. Prik testinde oluşan endürasyon çapı genişliği, tolerans gelişen hastaların %8,6'sında, İSA devam eden hastaların %92'sinde büyük olarak bulundu ($p<0,001$). Pastörize süt ile yapılan prik to prik testinde, tolerans gelişen hastaların 4'ünde (%11,4), İSA devam eden hastaların 12'sinde (%100) endürasyon çapı yüksekti ($p<0,001$).
- 10.Çalışmamızda tanı anında ölçülen total IgE düzeyi, 88 (2-1090) kU/L olup, tolerans gelişen hastaların 23'ünde (%59), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) normal aralığın üzerinde idi ($p=0,328$). Total IgE düzeyinin İSA tanı ve izleminde anlamlı olmadığı bulundu.
- 11.Hastaların medyan süt spesifik IgE değerleri tolerans gelişen hastalarda 1 (0,4-53) kU/L, İSA devam eden hastalarda 55 (5,8-100) kU/L olarak bulundu ($p<0,001$). Süt spesifik IgE düzeyi, tolerans gelişen hastaların %7,7'sinde, İSA devam eden hastaların %77'sinde prediktif değerden yüksekti ($p<0,001$). Süt spesifik IgE düzeyinin yüksek olması persistan İSA için risk faktörü olarak bulundu.
- 12.Kazein spesifik IgE değerleri 0,47 (0,01-71) kU/L olup, tolerans gelişen hastaların 1'inde (%3), İSA devam eden hastaların 10'unda (%77) prediktif değer üzerinde idi ($p<0,001$). Tanı anında ölçülen kazein spesifik IgE yüksekliği persistan İSA ile ilişkili olarak bulundu.

KAYNAKLAR

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
2. Sicherer CH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-25.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1-125.
4. Sicherer CH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
5. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-27.
6. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998; 53: 1013-22.
7. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical Presentations of Food Allergy. *Pediatr Clin N Am* 2011; 58: 315-26.
8. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States; Report of the NIAID- Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 51-8.
9. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, 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: 166-73.
10. Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosis of Food Allergy: Epicutaneous Skin Tests, In Vitro Tests, and Oral Food Challenge. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 58-64.
11. Passalacqua G, Landi M, Pajno GB. Oral Immunotherapy for cows milk allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2012; 12: 271-7.
12. Canitez Y. Bursa ili 6-14 yaş grubu çocuklarda besin alerjisi ve semptomlarının sıklığı (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2011.
13. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr In* 2009; 51: 544-7.
14. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
15. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 493-500.
16. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 23-8.
17. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 196-200.

18. Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1118-24.
19. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 33-7.
20. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 457-61.
21. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 265-9.
22. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy. Cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 2002; 89: 38-43.
23. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children. *Pediatrics* 1991; 87: 208 -14.
24. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Clin Immunol* 2002; 89: 3-10.
25. Restani P, Velona T, Plebani A, et al. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 651-8.
26. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191-4.
27. Restani P, Gaischi A, Plebani A, et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 997-1004.
28. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, et al. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 237.
29. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 293-300.
30. Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, et al. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. *Allergy* 2004; 59: 21-4.
31. Ditto AM, Gramer LC. Food Allergy. In: Gramer LC, Greenberger PA, eds. *Patterson's Allergic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
32. Sampson HA, Burks AW. *Adverse Reactions to Foods*. Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition; 2009.
33. Van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 8-20.
34. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 985-90.

35. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Advances in Pediatrics* 2002; 49: 299-316.
36. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 207-13.
37. Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 363-76.
38. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998; 19: 173-81.
39. Kellermann S-A, McEvoy LM. The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *J Immunol* 2001; 167: 682-90.
40. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet*. 2002; 360: 701-10.
41. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-9.
42. Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 49-52.
43. Osterlund P, Smedberg T, Schroder J, et al. Expression of intercellular adhesion molecules on circulating lymphocytes in relation to different manifestations of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1368-73.
44. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-97.
45. Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 133-8.
46. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 36-40.
47. Levy Y, Segal N, Garty B, et al. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 589-93.
48. Garcia MC, Sanchez AV, Martinez MT, et al. Cow's milk-dependent, exercise-induced anaphylaxis: case report of a patient with previous allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 647-8.
49. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
50. Schrandt JJ, Bogart JP, Forget PP, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640-4.
51. Spergel JM, Fiedler J. Food allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 149-67.
52. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 414-20.
53. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, et al. Airway reactivity changes in foodallergic, asthmatic children undergoing double-blind placebo-controlled food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 597-603.

54. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 188-94.
55. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 59-64.
56. Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 81-5.
57. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 869-75.
58. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 558-60.
59. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy* 2009; 7: 4-5.
60. Tan BM, Sher MR, Good RA, et al. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 583-7.
61. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-19.
62. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 481-6.
63. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-85.
64. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113: 447-51.
65. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 132-6.
66. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:3-8.
67. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 95-100.
68. Hill DJ, Hosking CS, Benedictis FM, et al. Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 161-8.
69. Oranje AP, Wolkerstorfer A, Waard-van FB. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 52-5.
70. Fox AT, Thomson M. Adverse reaction to cow's milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health* 2007; 17: 288-294.
71. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2001; 32: 59-64.

72. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972–84.
73. Feigenberg-Inbar M, Simanovsky N, Weiss F, et al. Cricopharyngeal spasm associated with cow milk protein allergy in infancy. *Allergy* 2007; 62: 87-8.
74. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 560-6.
75. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-1.
76. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-6.
77. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004-9.
78. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 553-61.
79. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 273-5.
80. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, et al. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr* 2001; 40: 399-402.
81. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cows milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100-4.
82. Andiran F, Dayi S, Mete E. Cow's milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 329-31.
83. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, et al. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:1183-8.
84. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001; 84: 398-403.
85. Savino F, Cresi F, Silvestro L, et al. Use of an amino-acid formula in the treatment of colicky breastfed infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 359-60.
86. Snyder JD, Rosenblum N, Wershil B, et al. Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 543-7.
87. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 58-60.
88. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, et al. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1514-5.
89. Odze RD, Bines J, Leichtner AM. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinical-pathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993; 24: 668-74.
90. Hills SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 132–40.
91. Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child* 1960; 100: 500-2.

92. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 545-52.
93. Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90: 77-80.
94. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 365-83.
95. Bahna SL. Food challenge procedures in research and in clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6: 49-53.
96. Vandenas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-8.
97. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 1-148.
98. Bousquet J, Heinzerling C, Bachert, N, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
99. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 44: 642-72.
100. Niggemann B. When is a food challenge positive? *Allergy* 2010; 65: 2-6.
101. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399-404.
102. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double blind placebo controlled food challenge. *Allergy* 2007; 62: 729-32.
103. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
104. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report 2010; 126: 1119-28.
105. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992; 121: 371-7.
106. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE-and Ig G binding epitopes on alpha (s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 379-83.
107. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1315-21.
108. Ruiter B, Knol EF, Neerven RJ, et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1103-10.

109. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 251-6.
110. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, et al. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1599-606.
111. Frank K, Meijer Y. Clinical Practice Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 891-6.
112. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of aminoacid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 808-22.
113. Smith HP, Ownby RD. Clinical significance of immunoglobulin E. *Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition*; 2009.
114. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1127-34.
115. Suh J, Lee J, Lee JH, et al. Natural Course Cow's milk Allergy in Children Atopic Dermatitis. *The Korean Academy of Medical Sciences* 2011; 26: 1152-8.
116. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol* 2010; 38: 8-12.
117. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69.
118. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144: 218-22.
119. Calvani M, Berti I, Fiocchi A. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 755-61.
120. Eller E, Kjaer HF, Host A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood; results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64: 1023-9.
121. Elizur A, Rjuan N, Micheal R, et al. Natural Course and Risk Factors for Persistence Ig E Mediated Cow's Milk Allergy. *The Journal Of Pediatrics* 2012; 161: 482-7.
122. Goldber M, Eisenberg E, Elizur A. Role of parental atopy in cow's milk allergy: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 279-83.
123. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.
124. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, et al. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy. Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 255-6.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlığı eğitimim boyunca desteği ve emeği olan, hocam Prof. Dr. Nihat Sapan'a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlığım süresince birlikte alıőtıđım Çocuk Allerji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Yakup Canıtez'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Çocuk Allerji Polikliniği alıőanları ve hemőire İpek Sakallı'ya teşekkür ederim

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme ve yan dal eğitimim süresince yanımda olan eőim Serdar ve varlığından güç aldığım biricik oğlum Burak'a sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZGEÇMİŞ

20 Kasım 1978 yılında Eskişehir’de doğdum. İlk öğrenimimi Eskişehir Melahat Ünügür İlköğretim Okulu’nda, orta ve lise öğrenimimi Eskişehir Cumhuriyet Lisesi’nde tamamladım. 1995-2001 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, Bilecik Söğüt 1 Nolu Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2004 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. 2010 yılında uzmanlığımı aldıktan sonra Isparta Şarkikaraağaç Devlet Hastanesinde uzman doktor olarak göreve başladım. 2010 yılında yapılan yan dal uzmanlık sınavıyla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı’nda yan dal eğitimi yapmaya hak kazandım. 14 Şubat 2011 yılından itibaren çocuk allerji yan dal eğitimime devam etmekteyim.