



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK İMMUNOLOJİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI

# **ATOPIK ÇOCUKTA İNEK SÜTÜ ALERJİSİ DEĞERLENDİRMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM SANCAKLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AYŞE YENİGÜN

Bu araştırma ADÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından

TPF-11002 sayı ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
EKLER DİZİNİ.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
<b>1. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3-35</b>
a. 1.1. Besin alerjileri	
b. 1.2. İnek sütü alerjisi	
i. 1.2.1 Epidemiyoloji	
ii. 1.2.2. İnek sütü alerjenlerinin kimyasal yapısı	
iii. 1.2.3. Klinik	
iv. 1.2.4 Tanı	
v. 1.2.5. Tedavi	
vi. 1.2.6. Prognoz ve koruyucu önlemler	
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>36-40</b>
a. Çalışma grubunun oluşturulması	
b. Total Ige ve spesifik IgE ölçümü	
c. Deri testleri	
d. Açık besin provakasyonu	
e. İstatistiksel değerlendirme	
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>41-58</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>59-72</b>
<b>5. SONUÇLAR .....</b>	<b>73-75</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>76</b>
<b>7. İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>77</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>78-82</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>83-93</b>

# ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

*Yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin yürütülmesinde de bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen yan dal eğitimimden sorumlu ve tez danışmanı hocam Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Yenigün'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ferah Sönmez başta olmak üzere bütün hocalarıma,*

*Tezin istatistik verilerinin değerlendirilmesinde desteklerinden faydalandığım İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. İmran Kurt Ömürlü'ye,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yan dal uzmanlık eğitimi ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimi alan diğer tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Tezimin yürütülmesi sırasında desteklerini esirgemeyen Hemş. Sayın Nazmiye Özdemir'e*

*Her zaman yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,*

*En içten duygularıyla teşekkür ederim.*

**Dr. Özlem Sancaklı**

**2013-AYDIN**

## **TABLO DİZİNİ**

**Tablo I:** Çocuk ve erişkinlerde besin alerjisi sıklığı

**Tablo II:** Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda saptanan İSA oranları ve klinik bulguları

**Tablo III:** İnek sütünde bulunan alerjenlerin özellikleri ve dağılım oranları

**Tablo IV:** İSP ile diğer memeli süt proteinleri arasındaki benzerlik oranları

**Tablo V:** Besin aşırı duyarlılık reaksiyonları.

**Tablo VI:** Allerjene spesifik IgE miktarının yorumlanması.

**Tablo VII:** Olguların demografik özellikleri ve beslenme öyküsü

**Tablo VIII:** Annenin gebelik ve emzirme dönemindeki beslenme öyküsü

**Tablo IX:** Olguların ailedeki atopi oranları

**Tablo X:** Olguların klinik bulgularına göre dağılım yüzdesi

**Tablo XI:** Olguların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

**Tablo XII:** Olguların ortalama spesifik IgE değerleri.

**Tablo XIII:** İSA (+) ve İSA(-) olgularda immunoblot yöntemi ile süt spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo XIV:** İSA (+) ve İSA(-) olgularda prick deri testi ile koyun, keçi ve deve sütlerinin değerlendirilmesi

**Tablo XV:** İSA (+) ve İSA(-) olgularda yama testi (atopi patch test) ile koyun, keçi, deve sütü karşılaştırılması

**Tablo XVI:** İSA(+) olgularda provakasyon sonuçlarının değerlendirilmesi.

**Tablo XVII:** Deri delme testi, atopi yama testi ve spesifik IgE değerlerinin erken ve geç reaksiyonlarda özgüllük, duyarlılık, PPD ve NPD değerleri

**Tablo XVIII:** inek sütü ile diğer memeli sütleri (koyun, keçi, deve)arasındaki çapraz reaksiyonların değerlendirilmesi

## **ŞEKİL DİZİNİ**

**Şekil 1:** Besin proteinleri ile oral toleransın oluşması

**Şekil 2:** İSA(+) ve İSA(-) olguların klinik bulgularına göre dağılım yüzdesi

**Şekil 3:** İSA(+) ve İSA(-) olgularda süt spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 4:** İnek, koyun, keçi, deve sütlerinin prick deri testi ile değerlendirilmesi

**Şekil 5:** İnek, koyun, keçi, deve sütlerinin atopi yama testi ile değerlendirilmesi

**Şekil 6:** İSA(+) olgularda provakasyon pozitifleşme zamanı

**Şekil 7:** İSA(+) olgularda provakasyonu pozitifleştiren süt miktarı

**Şekil 8:** İSA (+) olguların deri prick test ile koyun, keçi, deve sütleri ile arasındaki çapraz reaksiyon oranları

**Şekil 9:** İSA (+) olguların atopi yama testi ile koyun, keçi, deve sütleri ile arasındaki çapraz reaksiyon oranları

## **RESİM DİZİNİ**

**RESİM 1:** Prick deri testi ile inek, koyun ve keçi sütü ile raeaksiyon

**RESİM 2:** APT ile 15. dakikada inek sütüne erken reaksiyon

**RESİM 3:** APT ile keçi sütüne 48. saatte pozitif reaksiyon

**RESİM 4:** Olgunun provakasyon öncesi monitorizasyonu ve ön hazırlığı

**RESİM 5:** Olgunun provakasyon sırasında ağız çevresi ve yüzde gelişen deri bulguları

**RESİM 6:** Olgunun provakasyon sırasında göğsünde gelişen deri bulgular

## KISALTMALAR DİZİNİ

**AD:** Atopik dermatit

**AAF:** Aminoasit bazlı mamalar

**AEE:** Alerjik eozinofilik özafajit

**AEG:** Alerjik eozinofilik gastroenterit

**ALA:** Alfa laktoalbumin

**API:** Astım prediktif indeksi

**APC:** Antijen sunan hücre

**APT:** Atopi patch test

**BLG:** Beta laktoglobulin

**BSA:** Sığır serum albumin

**ÇKPKBP:** Çift kör plesebo kontrollü besin provakasyonu

**EAACI:** Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi Komitesi

**EHF:** İleri derecede hidrolize edilmiş mamalar

**GIS:** Gastrointestinal sistem

**GALT:** Gut associated lymphoid tissue

**HÇ:** Hışıltılı çocuk

**IL-10:** İnterlökin 10

**İSA:** İnek sütü alerjisi

**İSP:** İnek sütü proteini

**NPD:** Negatif prediktif değer

**OAS:** Oral alerji sendromu

**PPD:** Pozitif prediktif değer

**RAST:** Radioallergosorbent Test

**sIgA:** Sekretuar immunglobulin A

**SPT:** Skin prick test

**TGF-β:** Transforming growth faktör beta

## **EKLER DİZİNİ**

**Ek 1.** Anket Formu

**Ek 2.** Etik Kurul Onayı

**Ek 3.** Bilgilendirilmiş Olur Metni ve Formu

**Ek 4.** Deri testi formu

**Ek 5.** Açık besin provokasyon testi formu

## GİRİŞ VE AMAÇ

Besin ve besin katkı maddelerinin immünolojik ve non-immünolojik mekanizmalarla oluşturdukları anormal klinik cevap “besin aşırı duyarlılığı” olarak tanımlanmaktadır. İmmünolojik mekanizma ile oluşan cevap; besin alerjisidir. Besin alerjilerini değerlendirirken, besin intoleransı (ör: laktoz malabsorpsiyonu), besin zehirlenmesi (ör: besine bağlı bakteriyel gastroenterit), besin bileşenlerine farmakolojik reaksiyonlar (ör:vazoaktif aminler) ve toksik reaksiyonların (ör: stafilokok enterotoksini) ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1,2). Besin alerjisi, gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Genetik yanı sıra, çevresel faktörler, diyet alışkanlıkları, erken çocukluk dönemi enfeksiyonlarının daha iyi kontrolü gibi nedenler besin alerjilerinin artışı ile ilişkilendirilmektedir (Hijyen hipotezi) (3). Çocuklarda, besin alerjilerinde yaklaşık % 90 sorumlu besinler; süt, yumurta, fındık, fındık türü kuruyemişler, soya ve buğdaydır. Çocuklarda en çok karşılaşılan besin alerjisi inek sütü alerjisidir (İSA). IgE aracılı olan ve IgE aracılı olmayan mekanizmalar ile ve miks reaksiyonlar ile besin alerjileri oluşmaktadır.

Klinik olarak:

1. Deri bulgusu  
(ürtiker/anjioödem, atopik dermatit (AD), morbiliform döküntü)
2. Gastrointestinal sistem bulgusu (GIS)  
(oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi, besin protein enterokoliti, besin protein proktiti, besin protein enteropati sendromları, çölyak hastalığı)
3. Solunum sistemi bulguları  
(akut rinokonjonktivit, bronkospazm, astım, pulmoner hemosiderozis ),
4. Sistemik bulgular  
(anaflaksi) ile karşımıza çıkmaktadır(4).

Geç başlayan reaksiyonlarda besin alerjisi tanısı koymak zordur. Ancak devamlı veya tekrarlayan semptomların olması, bunun besinle ilgili olabileceği şüphesi, ailede alerjik hastalık öyküsü olması, değişik organ semptom ve bulgularının olması besin alerjisinden şüphelendirmektedir. Hastanın öyküsü ayrıntılı alınıp sistemik muayene yapıldıktan sonra tanıya yardımcı tetkiklere geçmek gereklidir. Skin prick test (SPT) (delme testi) ve atopy patch testi (APT) (yama testi) gibi deri testleri, serumda özel allerjenleri arayan allerjen spesifik IgE düzeyi tayini, oral besin yükleme testleri tanıda kullanılan yöntemlerdir (5).

Besin alerjisinde ana prensip, alerjen besinden kaçınmadır. Bu eliminasyon anne sütü alan bebeklerde anneye eliminasyon diyeti verilmesi, anne sütü alamayan bebeklerde ise tam hidrolize ya da amino asit bazlı mamaların verilmesi ile yapılır. Ancak bebeklik döneminde eliminasyon diyeti uygularken, kesin tanı ve doğru uygulama çok önemlidir. Çünkü İSA'nde süt ve süt ürünlerinden kaçınırken, yerine uygun beslenme düzenlenmemesi beslenme, büyüme ve gelişme bozukluklarına neden olabilir (6). İSA'nde oluşan duyarlılık genellikle yaşla birlikte azalmaktadır. İSA'nin %50'si birinci yaşta, %70'i ikinci yaşta, %85'i üçüncü yaşta gerilediği bildirilmektedir (7). Ancak besin alerjilerinin diğer atopik hastalıklar açısından risk oluşturması nedeniyle, bu olgular astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit, böcek alerjisi, ilaç alerjisi gibi diğer atopik hastalıkların gelişimi açısından izlenmelidir (8).

Çalışmanın amacı:

1. İki yaş altındaki atopik dermatit ve/veya hışıltılı çocuk tanılarıyla izlenen atopik çocuklarda inek sütü alerjisi sıklığı,
2. Olguların demografik özelliklerinin ve beslenme özelliklerinin İSA gelişimine olan katkıları,
3. İnek sütü ile diğer memeli sütleri ile arasındaki çapraz duyarlılık oranları,
4. Tanısal testlerin provakasyon testlerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerlerinin (NPD) belirlenmesidir.

## 1.GENEL BİLGİLER

### 1.1. BESİN ALERJİLERİ

Alınan besin veya besin katkı maddelerine karşı vücutta oluşan her türlü anormal yanıt besin reaksiyonları (besin aşırı duyarlılığı) olarak tanımlanmaktadır (1,2). İmmunolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar ‘besin alerjisi’, diğer yollarla oluşan reaksiyonlar ‘besin intoleransı’(alerjik olmayan besin aşırı duyarlılığı) olarak sınıflandırılmaktadır. Besin intoleransı, konağın immunolojik duyarlılığına bağlı olarak gelişmektedir. Örneğin metabolik bir bozukluk olan laktoz intoleransı, laktoz enzimi yeterince bulunmayan insanlarda oluşur. Yine bu grup içinde oluşan toksik reaksiyonlar ise besinin özelliklerine bağlı olarak gelişir. Toksik madde içeren (fazla histamin içeren balık) veya farmakolojik madde içeren besinlerin (eski peynirlerde bulunan tiramin) yenilmesi ile gelişen reaksiyonlar buna örnektir. Bulgular besin alerjisi ile karışmakla beraber bu reaksiyonlar yeterli miktarda alındığında çoğu sağlıklı insanda oluşmaktadır. Besin alerjisi ise, duyarlı kişilerde IgE aracılı veya IgE’ye aracılı olmayan immunolojik mekanizmalarla oluşmaktadır.

Besin aşırı duyarlılığı sınıflandırması, aşağıda gösterilmiştir (4).

- İmmun aracılı olmayan (besin intoleransı)
  - Farmakolojik (toksik)
  - Metabolik (idiyopatik/diğer)
- İmmun aracılı olan (besin alerjisi)
  - IgE aracılı
    - Gastrointestinal sistem
      - Oral alerji sendromu
      - GIS anaflaksi
    - Deri
      - Akut ürtiker
      - Anjiyoödem
      - Morbiliform döküntü
    - Solunum sistemi
      - Akut rinokonjunktivit
      - Bronkospazm
    - Sistemik

- Anaflaktik şok
- Karışık (IgE aracılı olan ve IgE aracılı olmayan)
  - GIS
    - Alerjik eozinofilik özofajit
    - Alerjik eozinofilik gastroenterit
  - Deri
    - Atopik dermatit
  - Solunum sistemi
    - Astım
- IgE aracılı olmayan (hücre sel)
  - GIS
    - Besin proteinine bağı enterokolit
    - Besin proteinine bağı proktokolit
    - Besin proteinine bağı enteropati
    - Çölyak hastalığı
  - Deri
    - Kontakt dermatit
    - Dermatitis herpetiformis
  - Solunum sistemi
    - Besin proteinine bağı pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)

Besin aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamın ilk yıllarında daha sıktır, 3 yaş altındaki çocuklarda sıklığı %6'dır (9,10). Çocuklarda en sık aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan besinler inek sütü ve yumurtadır (10). İnek sütüne reaksiyon süt çocukluğu döneminde %1.9-3.2 civarındadır (11-14). Bunların % 60'ı IgE'ye bağı olarak gelişir, bu çocukların %25'inde İSA hayatın ikinci dekatında da devam eder ve %35'inde diğ er besinlere de alerjik reaksiyon mevcuttur (5,15). Beş yaşında %80 olgu inek sütünü tolere edebilir (5). Yumurtaya karşı reaksiyon sıklığı ise %1.5 dolaylarındadır (5,16). Çocukluk çağında aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan diğ er besinler buğday, soya, fındık, balık, kabuklu deniz ürünleridir. Süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında inek sütü, yumurta, fındık, buğday, soyaya karşı reaksiyonlar ön planda iken, büyük çocuklarda ve erişkinlerde ciddi besin

reaksiyonlarına en sık neden olanlar fıstık ve deniz ürünleridir. Tablo I’de Amerika’da yapılan çalışmada çocuk ve erişkinlerdeki besin alerjisi sıklığı verilmiştir (4). Gıda katkı maddelerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları daha azdır; erişkinlerde %0.23 (17), çocuklarda %0.5-1 civarındadır(18).

**Tablo I.** Çocuk ve erişkinlerde besin alerjisi sıklığı (4).

Besin	Çocuk(%)	Erişkin(%)
Süt	2.5	0.3
Yumurta	1.3	0.2
Fıstık	0.8	0.6
Fındık	0.2	0.5
Balık	0.1	0.4
Kabuklu deniz ürünleri	0.1	2.0
Toplam	6	3.7

### 1.1.1. PATOGENEZ

İmmun sistemin görevi vücudu tehlikeli patojenlere karşı savunmak ve korumaktır. Patojenlerin en az %90’ının giriş kapısı mukozadır ve mukoza yüzey alanı derinin kapladığı alandan yaklaşık 200 kat daha fazladır. Mukozal immün sistem, sindirim sistemindeki patojenler, besinsel alerjenler ve intestinal mikroflora arasında ayırım yaparak verilecek yanıt veya yanıtızsızlık halini belirler ve böylelikle mukozanın koruyucu duvar görevini yapmasını sağlar. Gastrointestinal sistem mukozası koruyucu duvar görevini; içerdiği gastrik asidite, pankreatik ve ince bağırsak proteazları, koruyucu mukus örtüsü, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı ağı gibi fiziksel özellikleri ile mükemmel bir şekilde yapar (19).

Gastrointestinal sistem, “gut associated lymphoid tissue” (GALT) diye isimlendirilen lokal immün sistemle donatılmıştır. GALT dört kısımdan oluşmaktadır.

- 1- İntestinal mukoza boyunca yayılan lenfoid foliküller (peyer plakları ve apendix),
- 2- İntraepitelyal lenfositler,
- 3- Lamina propriya boyunca yayılmış lenfosit, plazmosit ve mast hücreleri,
- 4- Mezenterik lenf nodlarıdır (20).

Besin aşırı duyarlılık reaksiyonları, besindeki antijenlere karşı immun sistemin farklı yanıt vermesinden kaynaklanmaktadır. Bu koruyucu duvarın herhangi bir parçasındaki hasar veya olgunlaşma kusuru besin aşırı duyarlılık reaksiyonlarına zemin hazırlayabilmektedir (19).

### 1.1.2. ORAL TOLERANS

Oral tolerans alınan besinsel antijenlere karşı oluşan yanıtızsızlık halidir. Oral toleransın gelişiminde antijenin doğal yapısı ve dozu gibi antijenin özelliklerinin yanı sıra konağın da özellikleri önemlidir. Özellikle genetik yatkınlık oral tolerans gelişiminde ve besin aşırı duyarlılık reaksiyonlarında çok önemlidir. Oral yolla alınan besinsel proteinlerin çoğunluğu, gastrik asid, pankreas ve ince bağırsak proteazları tarafından serbest aminoasit, dipeptid ve tripeptidlere parçalanarak immunojenik epitop özelliklerini kaybederler(19). Hayvan modellerinde ve erişkin insanlarda yapılan çalışmalarda mide asiditesinin azalması gibi fiziksel bariyeri bozan etmenlerin alerjenlere karşı geçirgenliğin artmasına ve alerjik duyarlaşmaya yol açabileceği gösterilmiştir (21).

Mukozal immun sistemin uygun gelişimi için, mikrobiyal enfeksiyonlar, gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridleri ve bağırsak florası ile immun sistemin uyarılması gereklidir (Hijyen hipotezi) (20,22,23,24,25). Bağırsak florası ve diğer uyarılarla mukozal immun sisteminin provakasyonu, adaptif immun sistemi özellikle de sekretuar IgA (sIgA) salgılanması uyarılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde aşırı temizlik ortamında yaşayanlarda, mukozal immun sistemin gelişimi için yeterli uyarı olmadığından alerji ve otoimmun bozukluklar daha sık görülmektedir (Hijyen hipotezi). Bu hipotezde, laktobasil ve bifidobakteria gibi probiyotiklerin T hücre aracılı sIgA cevabını artırabildiği ve bu nedenle besin alerjilerine karşı koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Anne sütü ile beslenmenin sütte bulunan sIgA ve transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin 10 (IL-10) gibi koruyucu moleküllerin bulunması nedeniyle infeksiyon ve atopiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (22). Bağırsak mukozası tam gelişmemiş bebeklerde veya mukozal engeli bozulmuş yetişkinlerde makromoleküllerin emilimi artması nedeniyle besin alerjileri görülme riski artmaktadır.

Bağırsak lümeninde proteinlerin %2'si proteolize uğramadan doğrudan intestinal epitel ile temas eder, burada değişik immun hücrelerin rol aldığı farklı immunolojik yanıtlar ile immun tolerans gelişmektedir (19). Oral toleransın gelişmesinde, antijen sunan hücreler (APC) ve regülatuar T hücrelerinin (T reg) anahtar rol oynadığı belirtilmektedir. APC'ler arasında yer alan, özellikle lamina propriada, peyer plaklarında ve intestinal lenf düğümlerindeki dendritik hücrelerin de oral toleransın gelişmesinde rolü büyüktür. Yine

APC'lerden birisi olan intestinal epitel hücrelerinin de oral toleransın gelişmesinde büyük katkısı vardır. Bu hücreler lümendeki antijeni işleyerek MHC tip II (major histocompatibility complex) aracılığıyla T hücrelerine sunar, ancak profesyonel APC'ler gibi davranmaz. Seçici olarak yalnızca CD8+ supresör T hücrelerini aktifleştirerek, lokal immün yanıtı bastırır ve oral tolerans gelişmesini sağlar. İnce bağırsak ve rektumda bulunan organize lenfoid yapılar olan peyer plakları da, TGF- $\beta$  salgılayan T hücreleri aracılığıyla sIgA yapımını sağlayarak immün toleransın gelişimine katkıda bulunur (24,25).

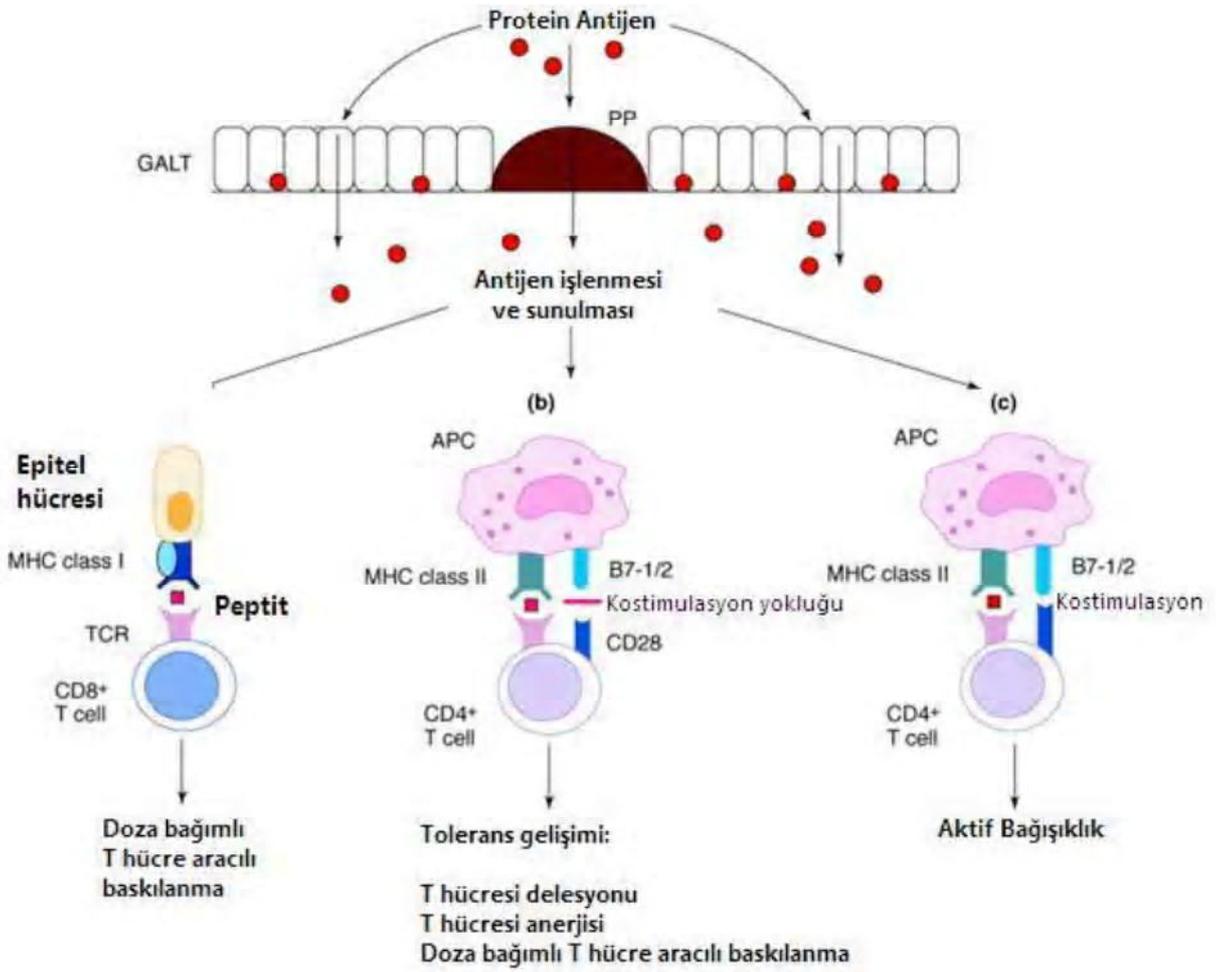
Oral tolerans gelişmesinde iki farklı mekanizma vardır (19).

- Tek yüksek doz antijenle karşılaşma (yüksek doz tolerans, lenfosit anenjisi veya delesyonu)
- Tekrarlayan düşük dozlarla karşılaşma (düşük doz tolerans, T reg hücreler)

Gastrointestinal sistemde 5 tip düzenleyici T hücresi bulunmaktadır.

1. CD8+ supresör T hücreleri
2. TH<sub>3</sub> hücreleri: (TGF- $\beta$  salgılar)
3. TR<sub>1</sub> hücreleri: (IL-10 salgılar)
4. CD4+ CD25+ T hücreleri: (TGF- $\beta$  salgılar)
5. NK (natural killer) T hücreleri: (portal tolerans) (19).

**Şekil 1.** Besin proteinleri ile oral toleransın oluşması



## 1.2. İNEK SÜTÜ ALERJİSİ

### 1.2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Besin alerjilerinde prevalans ile ilgili iki farklı tanım bulunmaktadır.

- Ankete dayalı besin alerjisi
- Tanı testleri ile doğrulanmış besin alerjisi

Besin alerjilerinde problem, hasta yakınmaları ve test sonuçları ile tanı konulan besin alerjisi oranları arasındaki farklılıktır. Ankete dayalı besin alerjisi sıklığı, tüm toplumda %25, 5-16 yaş arasında %40 saptanırken; bu olgular provakasyon testleri ile doğrulandığında gerçek besin alerjisi sıklığının %5 olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmalar sonucu ankete dayalı İSA sıklığının okul öncesi çocuklarda %1-17, 5-16 yaş arası %1-13.5, erişkinlerde %1-4 arası

olduğu belirtilmiştir (26). Amerika'da 480 yenidoğanda yapılan çalışmada ankete dayalı İSA oranı %28, provakasyonla doğrulan İSA %8 bulunmuştur (9,27). Gerçek besin alerjisi çocuklarda %5-7, erişkinlerde %1-4'tür (28).

Besin alerjilerinin gerçek prevalansını belirlemek için, çok merkezli kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır; bu konuda 10 Avrupa ülkesinde planlanan EuroPrevall alışması halen devam etmektedir (29).

İSA'da duyarlanma, inek sütü proteinine (İSP) karşı spesifik IgE oluşturabilme yeteneğidir. Klinik tanı için bu duyarlılığın şikayet ve tanı testleri ile doğrulanması gerekmektedir. Rona ve ark.(30) yaptıkları metaanalizde duyarlanmanın okul öncesi dönemde %0.5-2, 5-16 yaşta %0.5, erişkinde <%0.5 olduğunu saptamıştır. Almanya'da yapılan çokmerkezli çalışmada 1314 ocuk 13 yaşa kadar izlenmiş; 2, 5, 7, 10 yaşlarda yapılan testlerde 273 çocukta spesifik IgE pozitifliği saptanırken, duyarlanmanın yaşla beraber azaldığı; 2 yaşta %4, 10 yaşta ise %1'den az olduğu gösterilmiştir (31).

Farklı ülkelerde provakasyonla doğrulanmış çeşitli prevelans ve kohort alışmaları Tablo II'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda saptanan İSA oranları ve klinik bulguları.

Çalışma grubu	İSA, n	İSA, %	Klinik bulgular
<b>Danimarka(32)</b> 1749 yenidoğan, 12 ay izlem	39	2.22	%60 GIS %50-60 deri %20-30 solunum sistemi %9 anaflaksi
<b>Finlandiya (33)</b> 6209 yenidoğan, 15 ay izlem	118	1.9	%45.8 ürtiker %89.8 AD %51.7 GIS %30.5 solunum sistemi %2.5 anaflaksi
<b>Norveç (34)</b> 555 sütçocuğu (193preterm, 416 term)	27	4.9	%48 kolik ağrı %32 GIS %27 solunum sistemi %4.5 AD
<b>İngiltere (35)</b> 969 yenidoğan, 12 ay izlem	21	2.16	%33 AD %33 ishal %23.8 kusma
<b>Hollanda (13)</b> 1158 yenidoğan, 12 ay izlem	211	18.2	%50 GIS %31 deri %19 solunum sistemi

### 1.2.2. İNEK SÜTÜ ALERJENLERİNİN KİMYASAL YAPISI

İnek sütü pek çok protein içermektedir. Bu proteinler duyarlı kişilerde alerjik reaksiyona yol açmaktadır. Bu proteinlerin bir kısmı majör alerjen olarak tanımlanmaktadır. Minör olanlarla alerjik reaksiyon nadir ya da hiç belirtilmemiştir. İnek sütü proteini kazein ve whey proteinleri olarak iki alt gruptur. Kazein fraksiyonu İSP'nin %80'ini,  $\alpha_{s1}$  kazein ve  $\beta$  kazein bu fraksiyonun %70'ini oluşturmaktadır. Whey proteinleri daha az miktardadır. Beta laktoglobulin(BLG) whey proteinlerinin %50'sidir. (36-39). Çalışmalarda İSA olan bireylerin birden fazla süt proteinine karşı duyarlılığı olduğu gösterilmiştir. Kazein, BLG ve alfa

laktoalbumin (ALA) majör inek sütü alerjenleridir. Sığır serum albumin (BSA), sığır immunglobulin ve laktoferrin inek sütünde düşük miktarlarda bulunan alerjenler olmakla birlikte klinik öneme sahiptir; %35-50 hastada bu proteinlere duyarlılık olduğu gösterilmiştir. İnek sütü alerjenlerinin yapısı diğer memeli sütleri ile çapraz reaksiyonun belirlenmesi nedeniyle önemlidir (6). İnek sütü alerjenleri uluslararası sınıflandırmaya göre isimlendirilir. İnek sütünde bulunan alerjenlerin özellikleri ve dağılım oranları Tablo III'te gösterilmiştir.

**Tablo III.** İnek sütünde bulunan alerjenlerin özellikleri ve dağılım oranları (6).

Fraksiyon	Protein	Allergen	g/L	total protein %
<b>Kazein</b>		Bos d 8	~30	80
	$\alpha_{s1}$ kazein		12-15	29
	$\alpha_{s2}$ kazein		3-4	8
	$\beta$ kazein		9-11	27
	$\gamma_1$ kazein			
	$\gamma_2$ kazein		1-2	6
	$\gamma_3$ kazein			
	$\kappa$ kazein		3-4	10
<b>Whey</b>			~5.0	20
	ALA	Bos d 4	1-1.5	5
	BLG	Bos d 5	3-4	10
	İmmunglobulin	Bos d 7	0.6-1.0	3
	BSA	Bos d 6	0.1-0.4	1
	Laktoferrin	-	0.09	eser

#### **Alfa laktoalbumin (ALA) (Bos d 4)**

İnsan ALA ile %74 benzerlik göstermesine rağmen İSA'nde majör alerjen olarak sınıflandırılmaktadır. İSA'da ALA'nın rolü tartışmalıdır. Çalışmalarda spesifik IgE ve deri testleri ile hastaların %0-80 arasında duyarlılığının olduğu saptanmıştır (40).

### **Beta laktoglobulin (BLG) (Bos d 5)**

BLG inek sütünde en fazla bulunan whey proteinidir. Pek çok memeli sütünde bulunmasına rağmen anne sütünde bulunmamaktadır (6). BLG lipokalin alerjen ailesinden olup meme bezlerinde sentezlenmektedir. Asit hidrolizine ve proteazlara relatif bir direnci olması nedeniyle sindirim enzimlerine direnç gösterirler ve intestinal mukozadan emilip immun sistemi uyarılmaktadır. Anne sütünde BLG bulunmadığı için kazeinin İSA'inde önemli rol oynadığı gösterilene kadar BLG'in İSA'de önemli olduğu düşünülmüştür. Alerjik kişilerde bu proteine karşı reaksiyon %13-76 arasında saptanmıştır (41).

### **Bovine serum albumin (BSA) (Bos d 6)**

Whey'in ana proteinlerindedir. BSA sadece İSA için değil sığır eti alerjisi için de önemli bir alerjendir (41). Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyonu (ÇKPKBP) ile sığır etine karşı erken tipte alerjik reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir. İSA olan hastaların %0-80'inde BSA'ya karşı reaksiyon olduğu gösterilmesine rağmen klinik semptom %20 hastada görülür (42).

### **İmmunglobulinler (Bos d 7)**

İmmunglobulinler; sütte, kanda, vücut sıvılarında ve sekresyonlarda bulunmaktadır. İSA'da nadiren klinik semptom nedenidir (43).

### **Kazein (Bos d 8)**

Kazein dört farklı proteini ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  ve  $\kappa$  kazein) içermektedir. İSA tanısı alan olgularda  $\alpha$  kazeine karşı %100,  $\kappa$  kazeine karşı %91.7 oranında reaksiyon saptanmıştır (44).

#### **1.2.2.1 İnek sütü proteinlerinin allerjenitesinin ısıtma ve sindirim enzimleri ile ilişkisi**

Besin proteinleri sindirim enzimleri ile parçalanmaktadır. Genellikle kuvvetli antijenik özelliğe sahip proteinlerin sindirim enzimlerine dirençli olduğu düşünülmektedir (6). Proteinlerin sindirilmesi uğraması ile alerjik özelliğinin değişimi in vitro testlerle net açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok besin allerjisi üzerindeki 'alerjenik epitop' denilen IgE bağlanan bölgeler detaylı olarak haritalanmış ve hastaların spesifik IgE'lerinin hangi epitoplara bağlandığı gösterilmiştir. Major besin allerjenlerindeki epitoplar, konformasyonel epitoplar ve linear epitoplar olarak sınıflanmaktadır. Konformasyonel olanlar, ısınma veya hidroliz sonucu proteinin tersiyer yapısı değiştiğinden

parçalanmaktadır. Araştırmalarda, linear epitoplara karşı spesifik IgE'si bulunan hastalarda besinin her formuna karşı alerjik reaksiyon geliştiği, konformasyonel epitoplara karşı spesifik IgE bulunan hastaların ise pişmiş besinleri tolere edilebildiği görülmüştür (6). Ayrıca linear epitoplara karşı spesifik IgE gelişen olgularda besin alerjisinin sürekli olduğu, konformasyonel epitoplara karşı reaksiyon gelişen vakalarda ise tolerans gelişebildiği ve çok sayıda epitopa karşı spesifik IgE bulunan olgularda, az sayıda epitopa karşı spesifik IgE bulunanlara göre daha ciddi alerjik belirtiler geliştiği saptanmıştır (4,45,46,47).

İnek sütü hazır olarak kullanılmak üzere çeşitli işlemlerden geçirilmektedir. Pastorizasyon(70-80 C, 15-20 dk), UHT ile (100 C de birkaç dk) yöntemleri antijenik ve alerjenik potansiyelinde minimal bir etkiye yol açar. Sütü 10 dakika kaynatma BSA ve BLG'ne karşı deri testi cevabını azaltmakla beraber kazeine duyarlı kişilerde endurasyonda değişiklik saptanmadığı gösterilmiştir (48). Karşılaştırmalı çalışmalarda çiğ ve pişmiş süt arasında antijenitesite açısından fark olmadığı gösterilmiştir (49). BSA 10 dk kaynatma sonrasında IgE bağlama özelliğinin devam ettiği gösterilmiştir. Kaynatılmış sütün alerjik özelliğinin devam ettiği hastalarda da klinik olarak gösterilmiştir. Whey proteinlerinin antijenik özelliğinde hafif bir azalma saptanırken, kazein fraksiyonunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Yüksek derecede ısıtmanın 121 C 20 dk alerjik niteliği değiştirebildiği gösterilmiştir (50). Bu nedenle İSA tanısı alan bazı çocuklar kek, kurabiye gibi inek sütünün ısıtıldığı durumlarda alımı tolere edebilmektedir. Bazı çocuklarda bu besinlere karşı tolerans gelişebilmektedir (51).

### 1.2.2.2 Çapraz reaksiyonlar

Genellikle memeli sütleri arasında filogenetik ilişkiye bağlı çapraz reaksiyonlar görülmektedir (52). Tablo IV'te memeli sütleri arasında yapısal benzerlik oranları gösterilmiştir (6). En büyük benzerlik inek, koyun ve keçi sütü arasındadır. Bunlar bovidea ailesi olarak tanımlanır. İnek sütü alerjenleri domuz, at, eşek ve deve ile daha az yapısal benzerlik göstermektedir (6). Deve sütü anne sütü gibi BLG içermemesi açısından farklılık göstermektedir. Çalışmalarda, İSA olanlarda keçi ve koyun sütüne karşı in vivo ve in vitro duyarlılığın olduğu gösterilmiştir (53). Ayrıca bu memeli sütlerine karşı izole duyarlılığın olduğu ve anafaksi kliniği ile gelebildiği gösterilmiştir (54). At ve eşek sütünün İSA'da kullanılabileceğini gösteren bulgular olsa bile bu konu tartışmalıdır (55-57). Deve sütü ile inek sütü arasındaki yapısal benzerliğinin az olması ve deve sütünde BLG olmaması nedeniyle, İSA'de deve sütü alternatif tedavi olarak önerilebilmektedir (58).

**Tablo IV.** İSP ile diğer memeli süt proteinleri arasındaki benzerlik oranları (6).

<b>Protein</b>	<b>Keçi</b>	<b>Koyun</b>	<b>Buffalo</b>	<b>Domuz</b>	<b>At</b>	<b>Eşek</b>	<b>Deve</b>	<b>İnsan</b>
ALA	95.1	97.2	99.3	74.6	72.4	71.5	69.7	73.9
BLG	94.4	93.9	96.7	63.9	59.4	56.9	yok	yok
BSA	-	92.4	-	79.9	74.5	74.1	-	76.6
$\alpha$ s1 kazein	87.9	88.3	-	47.2	-	-	42.9	32.4
$\alpha$ s2 kazein	88.3	89.2	-	62.8	-	-	58.3	-
$\beta$ kazein	91.1	92.0	97.8	67	60.5	-	69.2	56.5
$\kappa$ kazein	84.9	84.9	92.6	54.3	57.4	-	58.4	53.2

### 1.2.3. KLİNİK

İSA çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Ayrıntılı öykü alma, fizik muayene ve laboratuvar doğru tanıya ulaşmada önemlidir. Öyküde alınan süt proteinin şekli, miktarı, bulguların gelişme zamanı, gerileme zamanı sorgulanmalıdır. İnek sütüne karşı reaksiyonlar IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve non immunolojik mekanizmalarla oluşmaktadır. Örneğin primer ya da sekonder laktaz eksikliği, irritabl barsak sendromu, postinfeksiyöz enterokolit gibi durumlarda inek sütü alımı sonrası İSA benzeri bulgular ortaya çıkmaktadır. Allerjik reaksiyonlar, erken başlangıçlı(IgE aracılı), geç başlangıçlı (IgE aracılı olmayan ya da hücresele aracılı) ve karışık tipte görülebilmektedir (Tablo V). IgE aracılı İSA'de İSP'nine karşı deri testleri ve spesifik IgE pozitif saptanmaktadır.

**Tablo V.** Besin aşırı duyarlılık reaksiyonları.

	<b>IgE aracılı</b>	<b>Karışık (IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan)</b>	<b>IgE aracılı olmayan (hücresele)</b>
<b>Deri</b>	-Ürtiker -Anjiyoödem -Morbiliform döküntü	-Atopik dermatit	-Kontakt dermatit -Dermatitis herpetiformis
<b>Gastrointestinal sistem</b>	-Oral alerji sendromu -Gastrointestinal anafilaksi	-Alerjik eozinofilik özofajit, -Alerjik eozinofilik gastroenterit	-Besinsel proteinin tetiklediği enterokolit / proktokolit -Çölyak hastalığı
<b>Solunum sistemi</b>	-Akut rinokonjonktivit -Bronkospazm	-Astım	-Heiner sendromu
<b>Sistemik</b>	Anafilaksi		

### **1.2.3.1. IgE aracılı besin reaksiyonları**

#### **Ürtiker ve anjiyoödem**

Çocuklarda en sık reaksiyona neden olan besinler süt ve yumurtadır. Ürtiker ve anjiyoödem sık görülen akut besin reaksiyonudur. Besinle temas sonrasında akut ürtiker, deride morbiliform döküntüler ve “flushing” görülebilir. Kronik ürtiker nedenleri arasında besin reaksiyonları son derece nadirdir.

#### **Oral alerji sendromu (OAS)**

Genellikle polen alerjisi olan büyük çocuklarda, adolesan ve erişkinlerde görülür. Polen allerjisi ile çapraz reaksiyon veren taze meyva veya 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 oluşmaktadır. Genellikle semptomlar orofarenkste sınırlı olup kısa sürede geçmektedir. Semptomlar, özellikle sorumlu polen mevsiminde daha şiddetli olmaktadır. Çeşitli bitki proteinleriyle oluşabilir. Huş ağacı polenine alerjisi olanlarda çiğ patates, havuç, kereviz elma, fındık, kivi, armut taze yendiğinde OAS gelişmektedir. Pişmiş besinler genellikle tolere edilmektedir. Alerjik rinitte ve pozitif besin alerjisi öyküsü olanlarda taze

meyva ile yapılan “prick to prick” deri testi ile tanı konulmaktadır. Polene bağlı allerjik rinit immunoterapi ile tedavi edildiğinde oral allerji semptomları da gerilemektedir.

### **Akut rinokonjonktivit ve bronkospazm**

Akut besin reaksiyonları arasında olmasına rağmen, nadiren tek başına lokal reaksiyon olarak görülürler. Çoğunlukla sistemik anafilaksin bir parçasını oluştururlar.

### **Anafilaksi**

Akut gelişen, fatal seyredebilen, IgE'ye bağlı ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. En sık anafilaksiye neden olan allerjenler besinlerdir. Vakaların %90'ında ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem gibi deriye ait bulgular vardır. Dispne, hışıltı, öksürük gibi solunum sistemine ait bulgular, baş dönmesi, senkop, hipotansiyon, taşikardi gibi dolaşıma ait semptomlar, konvülsiyon gibi santral sinir sistemine ait bulgular deri bulgularına eşlik eder. Tanıda öykü önemlidir, şüpheli besine ait spesifik IgE'nin in vivo (deri prick testi) veya in vitro olarak tayini tanıda yardımcıdır. Tedavide reaksiyona neden olan besinden kaçınmak ana prensiptir. Bu çocukların mutlaka yanlarında adrenalin otoenjektörü bulunmalıdır.

### **Gastrointestinal anafilaksi**

Sorumlu besin alındıktan sonraki dakikalar saatler içinde bulantı, karın ağrısı, kramp, kusma ve diare görülür. Bu çocuklarda atopik dermatit gibi diğer atopik hastalıklar da bulunmaktadır.

### **1.2.3.2. Karışık (IgE aracılı olan ve IgE aracılı olmayan) besin reaksiyonları**

#### **Atopik Dermatit**

Atopik dermatit derinin kaşıntılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. Hastalığa yol açan primer neden kesin olmamakla birlikte genetik, immunolojik ve çevresel bazı faktörlerin hastalığın patogeneğinde etkili olduğu bilinmektedir. Derinin bariyer fonksiyonunda bozukluk, epidermal bariyer proteinin ‘filaggrin’ genlerinde mutasyon, antimikrobiyal peptitlerde azalma, epidermis lipit oranlarında bozukluk ve su tutucu özelliği olan ‘ceramid’ lipitlerinde azalma hastalığın patogeneğinde yer alan deriye ait önemli faktörlerdir. Fiziopatolojisinde atopik dermatitli hastalarda besin spesifik IgE antikorlarının yanı sıra, yine besin spesifik T hücreleri önemli rol oynamaktadır. İnek sütüyle yapılan oral provokasyon testi ile lezyonları alevlenen erişkin AD'li olguların %50'sinden azında spesifik IgE düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu olgularda spesifik IgE düzeyi ile spesifik lenfosit

proliferasyonu arasında bir bağlantı gösterilememiştir. Çalışmadaki bulgular, AD'li olgularda gelişen besin alerjilerinde, IgE'den bağımsız immünolojik yolların çalıştığını ve allerjen-spesifik T lenfositlerin fizyopatolojik süreçte önemli olduğunu düşündürmektedir(59).

AD tanısında genellikle klinik bulgular ve öykü yeterlidir. Süt çocuklarında yüz, yanaklar, alın, saçlı deri, ekstemitelerin ekstansör yüzleri ve gövdededir Hanifin Rajka kriterleri (60)tanıda kullanılmaktadır.

Uluslararası atopik dermatit konferansı sonuçlarına göre tanı kriterleri (61).

**A. Temel özellikler** ( mutlak olması gerekenler)

1. Kaşıntı
2. Ekzema (akut, subakut, kronik)
  - a. Tipik morfoloji ve yaşa özgü dağılım\*
  - b. Kronik ya da tekrarlayıcı seyir

**B. Önemli özellikler** (çoğu vakada görülen ve tanıyı destekler nitelikte)

1. Erken başlangıç yaşı
2. Atopi
  - a. Kişisel ve/veya aile hikayesi
  - b. IgE reaktivitesi
3. Deri kuruluğu

**C. İlişkili özellikler** (bunlar AD tanısı konulmasına yardımcıdır, ancak araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanması ve saptanması için spesifik değildir)

1. Atipik vasküler yanıt (yüzde solukluk, beyaz dermografizm, gecikmiş kızarıklık yanıtı)
2. Keratosis pilaris/avuç içlerinde aşırı çizgilenme/iktiyozis
3. Oküler/periorbital değişiklikler
4. Diğer bölgesel bulgular (ağız ve kulak çevresinde lezyonlar)
5. Perifoliküler belirginleşme/likenfikasyon/kaşıntıya bağlı lezyonlar

\*Süt çocuğu ve çocuklarda yüz, boyun ve ekstansör yüzeylerde tutulum, herhangi bir yaşta fleksör yüzeylerde lezyonlar, nadiren kalça ve aksiler bölge tutulumu.

Atopik dermatitli çocuklarda besin alerjisi, erişkinlerde ise aeroalerjenler daha ön plandadır. Deri prick test ve spesifik IgE ile alerjen saptanmaktadır. Pozitif test sonuçlarının güvenilirliği, özellikle besinlerle düşük olduğundan besin eliminasyonu ve provakasyonu ile tanı konulmaktadır. Besinlere gecikmiş duyarlılığı saptamak için atopi yama testi tanıda kullanılmaktadır. Tedavide, hidrate edici topikal losyon ve kremler, hastalığı aktive eden

genel ve özel faktörlerin uzaklaştırılması ve alevlenme dönemlerinde antiinflamatuvar ilaçlar önerilmektedir (59).

### **Astım**

Astım çocukluk çağının en sık ortaya çıkan kronik inflamatuvar hastalığıdır. Hastalığın en önemli özelliği havayolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesidir. Patogenezin temelinde alerjenle duyarlaşmayı takiben erken ve geç evre reaksiyonlar rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, obezite, cinsiyet, ev içi ve ev dışı alerjenler, enfeksiyonlar, hava kirliliği ve sigara dumanı astım semptomlarını tetiklemektedir. Tanıda; öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, reversibilite testleri, bronş provakasyon testleri, spesifik IgE antikoru ve deri testleri ve havayolu inflamasyon testleri kullanılmaktadır. Astım tedavisinin amacı, semptomları kontrol altına almak ve akciğer fonksiyonlarını düzeltmektir (62).

### **Alerjik eozinofilik özofajit, gastrit ve gastroenterit**

Bu reaksiyonlarda IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan immün mekanizmalar rol almaktadır. Özofagus, mide ve ince barsak duvarlarında eozinofil infiltrasyonu, bazal membran hiperplazisi, papiller uzama tipik bulgularındandır, ancak vaskülit bulgusu yoktur. Hastaların %50'sinde periferik eozinofili vardır (4,63). Eozinofilik infiltrasyon mide ve ince barsakta mukozada sınırlı kalabileceği gibi müküler ve seröz tabakayı da tutabilmektedir. Tutulum ne kadar yaygın ise klinik o kadar ağırdır. Müküler tabakanın eozinofilik infiltrasyonu kalınlaşmaya ve sertleşmeye yol açar, tıkanıklık bulgularına neden olur; serozanın tutulumu ise eozinofilden zengin asit birikimine yol açmaktadır (63).

**Alerjik eozinofilik özofajit (AEE):** Süt çocukluğunda sıktır; ancak adolesan dönemine kadar görülebilir. Kronik gastroözofageal reflü belirtileri, ara ara kusma, yemeği red, karın ağrısı ve klasik reflü tedavisine yanıt vermeme özelliklerindedir (63).

Alerjik eozinofilik gastrit aynı yaşlarda görülür, postprandial kusma, karın ağrısı, anoreksia, çabuk doyma hissi, hematemez, büyüme geriliği, gastrik çıkış obstrüksiyonu tipik bulgularındandır.

**Alerjik eozinofilik gastroenterit (AEG):** Her yaşta görülebilir, bulgular özofajit ve gastritteki gibidir. Kilo kaybı ve büyüme geriliği tipiktir. Hastaların %50'si atopiktir, ancak IgE'ye bağlı besin reaksiyonları az görülmektedir. Süt çocuklarında kusma ve ishal periyodları gibi minimal gastrointestinal semptomlarla birlikte protein kaybı ile giden enteropati ve hipoalbuminemiye sekonder yaygın ödem görülmektedir. Çok nadiren de AEG

süt çocuklarında pilor stenozuna benzer şekilde postprandial fişkırır tarzda kusmalar ile seyretmektedir(64). Tablonun gerilemesi için sorumlu besinin kesilmesinden sonra 3-8 hafta geçmesi gerekmektedir. Tanı gastrointestinal biyopside eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi (40x büyütmede her sahada 15 veya daha fazla eozinofil) ile konulmaktadır. Yama tarzında tutulum söz konusu olduğu için en az 8 ayrı alandan biyopsi alınması önerilmektedir. Mukoza tutulumu olanlarda atopik semptomlar vardır, serum total IgE'si yüksektir. Çeşitli allerjenlere karşı deri prick test ve spesifik IgE pozitifliği ve periferik eozinofili vardır. Dışkıda Charcot-Leyden kristalleri, anemi, hipoalbuminemi ve D-ksiloz testinde bozukluk saptanmaktadır (64). Sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılmasından sonra semptomların düzelmesi 8 hafta, bağırsak histolojisinin düzelmesi 12 haftayı alabilmektedir. Tanıdan emin olmak için kesilen besin tekrar diyete sokulduktan 3-5 gün sonra yakınmanın tekrarlayıp tekrarlamadığı kontrol edilmektedir. Tedavide sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılması önerilmektedir. Diğer yaklaşım oral kortikosteroidler ile semptomları kontrol altına almaktır.

İnfanıl koliği olan bebeklerin %10-15'inde alerjik mekanizmalar söz konusudur (23). Şüphelenilen durumda eliminasyon diyeti ve çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi önerilmektedir. Besinlere bağlı infanıl kolik kısa sürelidir ve bulgular 3-4 ayda gerilemektedir (23).

### **1.2.3.3. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonları**

#### **Besin proteinin tetiklediği enterokolit**

Bir haftalık ile 3 aylık çocuklar arasında siktir; fişkırır tarzda kusma, dehidratasyona sokabilecek ciddilikte ishal tipiktir. Kusma beslenmeden 1-3 saat sonra gelişir; sorumlu besin verilmeye devam edilirse kanlı ishal, anemi, abdominal şişlik ve büyüme geriliği görülmektedir. En sık inek ve soya proteini nedendir. Bazen anne sütü alan bebeklerde de süte geçen besinlere bağlı görülmektedir (22). Benzer enterokolit sendromu yumurta, buğday, pirinç yulaf, yer fıstığı, balık duyarlılığı olan daha büyük çocuklarda da bildirilmiştir. Vakaların %10-15'inde hipotansiyon gelişmektedir. Şüphelenilen besinin diyetten çıkarılmasından sonraki 72 saat içinde bulguların gerilemesi, tekrar diyete konulduğunda semptomların tekrar belirmesi tanı koydurmaktadır. Ancak sekonder disakkaridaz yetmezliği gelişmişse ishal 2 haftaya kadar uzamaktadır. Oral besin yükleme testinde besinden en az 0.3-0.6 g/kg verilmelidir, genellikle 1-4 saat içinde kusma, 4-8 saat içinde ishal veya yumuşak dışkılama görülmektedir. Semptomlar geliştikten sonraki 4-6 saat içinde periferik nötrofil gelişmektedir (en az 3500/mm<sup>3</sup>). Dışkıda eozinofil veya nötrofil saptanmaktadır. Oral besin

yükleme testlerinin %15'inde dehidratasyon, hipotansiyon gelişebileceğinden tıbbi önlemler alınmalıdır (23).

### **Besinsel proteinin tetiklediği kolit**

Yaşamın ilk aylarında inek sütü, soya sütü veya çoğunlukla da anne sütü ile beslenen bebeklerde gelişmektedir. Çocuklar sağlıklı görünümündedir, dışkıları çoğunlukla normaldir, ancak dışkılarında kan görülmesi (belirgin veya gizli) tipiktir. Kan kaybı çok az olduğundan anemi çok nadirdir. Distal kalın barsakta mukozada ödem, epitelyum ve lamina propriada eozinofilik infiltrasyon vardır. Ciddi vakalarda kriptalarda destrüksiyon ve yoğun nötrofil görülebilmektedir. Şüpheli besinin diyetten çıkarılmasından sonraki 72 saat içinde hematozezi ve diğer bulgular dramatik olarak gerileyerek, mukozadaki lezyonların tamamen düzelmesi bir ayı bulmaktadır. Sorumlu besin tekrar diyete konulduktan birkaç saat-gün içinde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Sigmoidoskopi ve kolondan alınan biopsi tanıda yardımcıdır. İnek sütü ve soya proteinine bağlı proktokolit genellikle 6 ay-2 yıllık diyetten sonra düzelir, nadiren kalıcı vakalar olabilmektedir (23).

### **Besinsel proteinlerin tetiklediği enteropati**

Yaşamın ilk aylarında ishal, kusma, yağlı dışkılama, kilo alamama şikayetleri vardır, D-ksiloz testi bozuktur. Bu tabloya en sık inek sütü neden olur. Tanıda Çölyak hastalığı dışlanmalıdır. Şüpheli besinin diyetten çıkarılmasından sonraki birkaç gün-hafta içinde bulguların gerilemesi tanıyı desteklemektedir. Endoskopide yamalı şekilde villöz atrofi vardır. Bioopside yoğun mononükleer yuvarlak hücre infiltrasyonu, az sayıda eozinofil saptanmaktadır. Kolit bulguları genellikle yoktur, ancak çocukların %40'ında anemi vardır, yine büyük çoğunluğunda protein kaybı söz konusudur. Besin diyetten çıkarıldıktan sonra intestinal lezyonlar 6-18 ayda düzelir. Genellikle tablo kalıcı değildir (23).

### **Çölyak hastalığı**

Malabsorbsiyona neden olan yaygın bir enteropati söz konusudur. Tablo gliadine karşı duyarlılık sonucudur. Diyete gliadin sokulduktan sonra çocukta ishal, steatore, abdominal distansiyon, gaz, kilo kaybı, bazen de bulantı ve kusma görülmektedir. Malabsorbsiyona sekonder oral ülserler ve diğer bağırsak dışı semptomlar gelişmektedir. İnce barsakta villöz atrofi tipiktir. Hastalık hayat boyu sürer. (4,23,65)

## **Heiner sendromu**

Heiner sendromu; özellikle ailede İSA öyküsü bulunan hastalarda kronik öksürük, taşipne, hışıltı, kilo alamama, demir eksikliği anemisi ile karakterize nadir bir hastalıktır. Akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon, atelaktazi, konsolidasyon, retiküler dansite artışı, plevrada kalınlaşma ve hiler lenfadenopati bulguları görülebilir. Akciğer alveollerinde hemoroji sonucu anormal hemosiderin toplanması ile oluşur. Oldukça nadir olmasına karşı açıklanamayan akciğer infiltrasyonu olan çocuklarda Heiner sendromu düşünülmelidir (23).

### **1.2.4 TANI**

Tanı, temel olarak hastadan ayrıntılı alınan anamnez ve fizik muayene ile konulmakta, laboratuvar testleri ise yardımcı rol oynamaktadır (23). Vakaların çoğunda; anamnez, deri testleri veya in vitro testlerle spesifik IgE varlığının araştırılması, eliminasyon diyeti ve besin provokasyon testleri yeterlidir. Az sayıdaki vakada ise bu yöntemlere ilave olarak biyopsi gibi invaziv metodlar gerekmektedir (5). IgE'ye bağlı reaksiyonlarda klinik belirtiler, tipik olarak alerjenin yenilmesinden kısa süre sonra ortaya çıkmakta, IgE'ye bağlı olmayanlarda ise günler ve hatta haftalar sonra oluşmaktadır. İSA'de yanlış tanı nedeniyle gereksiz eliminasyon uygulanması malnutrisyon, beslenme bozuklukları, psikososyal problemlere neden olmaktadır. Bu yüzden doğru tanı ve uygun tedavi vermek büyük önem taşımaktadır. IgE aracılı İSA'de süt tüketimi ile semptomların oluşma öyküsü, sütün diyetten çıkarılması ile belirgin düzelmeye, prick deri testinin  $\geq 3$ mm ve/veya süt spesifik IgE'nin  $\geq 0.35$  kU/L olması ve oral provokasyon testinin pozitif olması ile tanı konulur (66). Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi Komitesi (EAACI) tarafından kabul edilen İSA tanı kriterleri şunlardır (1).

1. İSP eliminasyonu ile semptomların tamamen kaybolması
2. İSP ile provokasyonla aynı semptomların tekrar ortaya çıkması
3. İSP eliminasyonu ile semptomların tekrar kaybolması
4. Laktoz intoleransı ile enfeksiyonların ekarte edilmesi.

#### **Tanıda;**

- Öykü ve muayene
  - Besin alımı ile ilişkili semptomlar
  - Persistans ya da rekkürens
  - Alerjik predispozisyon

- Diyet günlüğü
- Eliminasyon diyeti

### **Laboratuvar-yükleme testleri**

- Alerji deri testi
  - Skin Prick test (SPT)
  - Atopi patch test (APT)
- Süt spesifik IgE ölçümü
- Standardize edilmemiş kanıtlanmamış tanı testleri
  - Bazofil histamin salınımı ve aktivasyonu
  - Lenfosit stimülasyonu
  - Mide sıvı analizi
  - Endoskopik alerjen provakasyonu
  - Mediator salınım deneyleri
  - Besin spesifik IgG4
- Oral besin yükeme testi

### **1.2.4.1. Öykü ve muayene**

#### **1.2.4.1.1.Öykü**

Hikaye ve fizik muayene ile hastanın İSP ile reaksiyon gösterip göstermediğine, bu reaksiyonun alerjik mekanizma ile oluşup oluşmadığına ve IgE aracılı reaksiyon olup olmadığına karar verilmelidir. Özellikle reaksiyonun IgE aracılı olup olmadığına karar verilmesi, laboratuvar testleri ve yapılacak provakasyonun şeklini belirlemede önemlidir.

Öykü, ailenin semptomları doğru hatırlaması ve doktorun ayırıcı tanıyı iyi yapmasına göre değer kazanmaktadır. Alınan besinden sonra gelişen anaflaktik reaksiyonda öykü ile tanı %100'e yakın konulmaktadır. Öyküde, İSA benzeri bulgular veren hastalıkların, özellikle de laktoz intoleransının ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

## Öyküde

- Başlangıç yaşı
- Bulguların özellikleri
- Belirtilerin sıklığı
- Besin alım süresi ile bulguların başlama zamanı arasındaki ilişki
- Bulguları tetikleyen süt miktarı
- Sütü hazırlama şekli
- Bulguların tekrarlama özelliği
- Bulgulara dış faktörlere etkinin değerlendirilmesi (egzersiz, hormonal değişiklik, stres)
- Diyet günlüğü
- Büyüme kayıtları
- Ek besinlere geçiş ile ilgili bilgi, formula alımı, anne sütü alma süresi
- Eliminasyon diyetine verilen cevap değerlendirilmelidir (5).

GİS alerjisi dışında semptomlar genellikle bir iki dakika ile birkaç saat içinde gelişmektedir. Atopik dermatit, astım, kronik ürtiker gibi kronik hastalıklarda öykü yetersiz kalırken izole yenen bir besinden sonra anafilaksi gelişmesi öyküsü yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Öyküde, besinlerin içinde saklı kalmış alerjik besinin var olabileceği de akılda tutulmalıdır (18).

### **1.2.4.1.2. Fizik muayene**

Büyüme geriliği, atopik dermatit ve astımı olan hastalarda ısrarla besin ve İSA araştırılmalıdır. Özellikle deri, solunum sistemi, GİS ile ilgili bulguların varlığına dikkat edilmelidir. Deride ürtiker plakları, egzama, anjiyoödem olması tanıda önemlidir. Süt çocuğunda rinokonjunktivit, tekrarlayan seröz otit, stridor, kronik öksürük, tekrarlayan hışıltı atakları gibi solunum problemleri İSA'ni hatırlatmalıdır. Kusması ve ishali olan hastalarda tıbbi tedaviye yanıt vermeyen gastroözofageal reflü vakalarında İSA akla gelmelidir (6).

### **1.2.4.1.3. Diyet günlükleri**

Günlük diyet listesi, hastanın belirli bir süre içinde yediği tüm besinleri ve gelişen reaksiyonları kronolojik sırayla kaydetmesi esasına dayanmaktadır. Böylece daha önceden fark edilmemiş bir besin ile reaksiyon ilişkisi kurulabilmekte, öyküde olduğu gibi ailenin

hafızasına bağılı kalınmamakta ve daha ayrıntılı bilgiler elde edilmektedir (23). Bu yöntem özellikle atopik dermatit ve astımda faydalı olmaktadır (4).

#### 1.2.4.1.4. Eliminasyon Diyeti

Eliminasyon diyeti, besin reaksiyonlarının tanı ve tedavisinde kullanılan sorumlu besinlerin tamamen diyetten çıkarılma esasına dayalı yöntemdir (4,23). Bu yöntemin başarısı, sorumlu besinin doğru olarak saptanabilmiş olmasına, hastanın bu alerjenin tüm formlarını diyetten tamamen çıkarabilmesine bağılıdır. Ancak bu koşulların sağlanabilmesi, her zaman mümkün olmamaktadır. Örneğin inek sütü içtiğinde alerjik belirtiler gelişen bir bebekte, semptomların inek sütü yerine, soya sütü veya elementel bir diyet ile ortadan kalkması, inek sütüne bağılı besin alerjisi ile açıklanabileceği gibi, laktoz intoleransı ile da açıklanabilmektedir (23). Eliminasyon diyeti, özellikle besin provokasyon testlerinden önce önerilmektedir. IgE'ye bağılı besin alerjilerinde ve besine bağılı enterokolit veya kolit vakalarında eliminasyon diyeti 1-2 hafta yapılmalıdır. Diğer gastrointestinal hastalıklarda ise bu süre 12 haftaya kadar uzatılmalıdır. Gerekirse biyopsi alınmalıdır.

Eliminasyon diyetleri, hastaların kliniğine ve deri testi sonuçlarına göre başlıca 3 şekilde yapılmaktadır.

1. **Birinci tip diyet:** Şüphelenilen bir veya bir kaç besin 1-2 hafta süreyle sırayla diyetten çıkarılmalı ve semptomların düzelmesi durumunda 24-48 saat ara ile tekrar kademeli olarak başlanmalıdır. Bu yöntemle büyük ölçüde belirlenen besinler için gerekli deri testleri ve ÇKPKBP yapılmalıdır. Akut bir reaksiyonu takiben, deri testi pozitif saptanan bir besinin diyetten çıkarılması ile semptomları düzelen hastada kolayca tanı konulabilmektedir(23,45).
2. **İkinci tip diyet (oligoantijenik diyet):** Atopik dermatit, astım gibi kronik hastalığı bulunan ve çok sayıda besinden şüphelenilen vakalarda uygulanmaktadır. Alerjenik etkili olduğu düşünülen çok sayıda besin hastaya yasaklanarak birkaç gün boyunca pirinç, kuzu eti ve su verilmesi önerilmektedir (45,46).
3. **Üçüncü tip diyet:** Genellikle diğer diyet türleriyle tanı konulamayan, besin alerjisinden şüphelenilen veya çok sayıda besine karşı alerjik reaksiyonun geliştiği ağır alerjik gastroenteropati vakalarında tercih edilen 'elementer diyet'tir. Bu diyet, amino asit içeren hazır mamalar kullanılmaktadır (45). Eliminasyon diyeti zaman alan, zahmetli bir yöntem olup, çocukluk çağında uzun süreli diyet, çeşitli beslenme bozukluklarına yol açabilmektedir. Eliminasyon diyetlerinin amacı

alerjik etkili protein içeriğini kısıtlamaktır. Bu amaçla hastaların eğitimi oldukça önemlidir (45).

#### **1.2.4.2. Laboratuvar ve yükleme testleri**

##### **1.2.4.2.1. Prick Deri Testleri (Delme deri testi)**

Prick deri testleri, IgE'ye bağlı olan besin alerjilerinin tanısında kullanılan, erken sonuç veren testlerdir. Bu yöntemde 1:10 veya 1:20 dilüsyonundaki gliserinli besin ekstraları, pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak ise serum fizyolojik kullanılmaktadır (23,45). Bu testte hazır ekstralar damlatıldıktan sonra bir lanset veya iğne yardımıyla epidermis delinir, oluşan reaksiyon 15-20 dk. sonra değerlendirilir (4). Ortalama kabarıklık çapı, negatif kontrole göre 3 mm'den fazla ise pozitif kabul edilmektedir. Deri testlerinde kullanılan besin ekstraları, besin proteinleri stabil olmadığı için yeteri kadar standardize edilememekte, farklı firmaların ekstraları arasında ve hatta farklı ekstre şişeleri arasında dahi büyük farklar bulunmaktadır. Prick deri testlerinin duyarlılığı, %80'den fazla, özgüllüğü ise %50 civarındadır. Deri testlerinde saptanan kabarıklık çapı arttıkça testin özgüllüğü artmakta, ancak duyarlılığı azalmaktadır (45). Genel olarak pozitif deri testlerinin hastaların yaklaşık %50'sinde besin alerjisi olasılığını gösterdiği, negatif testlerin ise %95 oranında IgE'ye bağlı besin alerjisinin olmadığını belirttiği kabul edilmektedir (23,45). Böylece uygun ekstralarla yapılan deri testleri ile besin alerjisi bulunmayan hastalar büyük ölçüde belirlenebilmektedir. Ancak pozitif sonuç alınan vakalarda test sonuçları anamnez ile uyumlu olduğunda anlamlı kabul edilmelidir (4,23). Birçok sebze ve meyvede bulunan alerjenler labil olduğundan ticarî ekstralarla yapılan deri testlerinde yanlış tanı olasılığı vardır. Bu nedenle önce taze meyve veya sebzelerin kendisine ve ardından epidermise aynı lanseti batırma esasına dayanan 'prick to prick' yöntemi önerilmektedir. Çocukluk çağında deri duyarlılığı düşük olduğu için bir yaş grubunda besin alerjisi varlığında dahi deri testleri negatif saptanabilmekte, 2 yaş grubunda ise beklenenden daha az reaksiyon görülebilmektedir (23). Özellikle küçük yaşlarda süt, yumurta, buğday ve soyaya karşı saptanan alerjik duyarlılık zaman içinde kaybolmaktadır. Bu nedenle deri testleri her yıl veya iki yılda bir tekrarlanmalıdır. Deri testi negatif saptanan hastalarda provokasyon testleri yapılmalıdır (20). Ayrıca bazı hastalarda klinik duyarlılık kaybolda da, deri testi duyarlılığı devam edebilmektedir. Bu durumda da provokasyon testleri tekrarlanmalıdır (20).

#### **1.2.4.2.2. Atopi Patch Testi (Yama testi)**

Çalışmalarda atopi yama testlerinin, atopik dermatit, alerjik eozinofilik özafajit gibi hücrel immuniteye bağlı mekanizmaların sorumlu olduğu hastalıkların tanısında yararlılığı gösterilmiştir (67-69). APT kişinin belirli bir maddeye karşı duyarlılığının olduğunun gösterilmesi ve tanı zorluğu bulunan alerjenlerin ortaya çıkarılabilmesi açısından faydalı bir test yöntemidir. Bu yöntemde test edilecek besin, kontakt alerjilerde olduğu gibi, metal keselerin (Finn chamber) içinde sırtta uygulanmakta, test materyali 48. saatte çıkarıldıktan sonra 48 ve 72. saatlerde inflamasyon değerlendirilmektedir. Bu yöntemin besin provokasyonlarına bağlı geç reaksiyonları daha iyi gösterdiği belirtilmektedir (69). Bir çalışmada AD'li çocuklarda bu yöntemin yumurta ve süte bağlı erken ve geç alerjik belirtilerin gelişme olasılığı, SPT veya spesifik IgE'ye göre daha iyi gösterdiği saptanmıştır (45). Yöntemin uygulama ve değerlendirilme şekli yeteri kadar standardize edilememesi ve basit irritasyon reaksiyonlarının ayırt edilmesinin zorluğu nedeniyle pratik kullanımda zorluğu bulunmaktadır (4,5).

APT ile saptanan alerjik reaksiyonlar genellikle alerjenin uygulandığı bölgeden çevreye doğru yayılma eğilimindedir, kaşıntılıdır. Testin uygulandığı bölgede sınırlı, infiltrasyonun izlenmediği eritem irritasyon göstergesi olabilmektedir. Yalancı pozitif reaksiyonlardan kaçınmak için APT uygulanacak hastanın aktif dermatiti olmaması gerekir ve en ideali deri lezyonları iyileştikten en az 3 hafta sonra testin uygulanmasıdır. UV ışınları, topikal veya 15-20 mg/gün üzerindeki dozlarda sistemik steroid tedavisi ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı yalancı negatif sonuçlara neden olabilmektedir.

#### **1.2.4.2.3. Spesifik IgE ölçümü**

Radioallergosorbent test (RAST), ELİSA ve İmmunblood gibi in vitro testler, serumdaki spesifik IgE varlığını göstermektedir. Bu yöntem IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, özellikle dermografizmi veya atopik dermatiti bulunan veya antihistaminik ilaç kullanan hastalar gibi, deri testlerinin uygulanamadığı olgularda tercih edilmektedir. Hastalığın izleminde spesifik IgE düzeyi ölçümleri yararlı olmaktadır. Genel olarak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, deri testlerinden düşüktür. CAP-Fluoroenzyme Immunoassay (CAP-FEIA) yöntemi ile, besinlere karşı gelişen serum spesifik IgE düzeyleri kantitatif olarak ölçülmektedir. Bu yöntemin pozitif prediktif değerinin, özellikle süt, balık, yumurta ve yer fıstığı için deri testleriyle benzer olduğu, bu besinler için belirlenmiş olan eşik değer üzerinde spesifik IgE ölçülen hastaların %95'inde klinik olarak alerjik belirtiler geliştiği gösterilmiştir (4,5,20,23). Bu yöntemle yüksek oranda serum spesifik IgE düzeyi

saptanan hastalarda çift kör plesebo kontrollü besin provakasyonuna (ÇKPKBP) gerek kalmamaktadır. İnek sütü için pozitif prediktif değer <2 yaş 5 kU/L, >2 yaş 15 kU/L saptanmıştır (71). Klinik olarak duyarlı olduğu düşünülen besinlerle deri testi sonuçları negatif saptanıp, spesifik IgE düzeyi < 0.35kU/L bulunan vakalarda tanı için mutlaka oral provokasyon yapılmalıdır (4). Serum total IgE düzeyi, diğer bazı alerjik hastalıklarda olduğu gibi besin allerjisinin de tanı ve izleminde yeterli olmayabilmektedir (47).

#### **1.2.4.2.4. Diğer Yöntemler**

Araştırmalarda besin spesifik IgG4, besin antijen-antikor kompleksleri, bazofil histamin salınım ölçümleri, lenfosit aktivasyon göstergeleri ve sublingual veya intradermal provokasyon yöntemleri, besin reaksiyonlarının tanısında araştırılmış ve rutin kullanımının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır (20,23).

#### **1.2.4.2.5. Besin Provokasyonları**

Besin reaksiyonlarının tanısında kullanılan besin provokasyonları; çift kör, tek kör ve açık olmak üzere 3 şekilde yapılmaktadır. Çift kör plesebo kontrollü besin provakasyonu, besin reaksiyonlarının tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (46).

-ÇKPKBP yönteminde, hem hekim, hem de hasta besin içeriğini bilmemekte, verilen besin üçüncü bir kişi tarafından hazırlanmaktadır.

-Tek kör provokasyonda ise, hasta için verilen besin gizlenirken, hekim besin içeriğini bilmektedir.

-Açık provokasyonda ise, hem hekim ve hem de hasta besin içeriğini bilmektedir.

Provokasyon testleri en iyi tanı yöntemleri olarak kabul edilmelerine rağmen, yöntemin uygulama şekli halen yeteri kadar standart değildir. Ancak 2004 yılında EAACI tarafından bu konuda kılavuz niteliğinde bir rapor hazırlanmıştır (46).

Bu rapora göre provokasyon testleri,

- Besin intoleransı veya allerjisi tanısının kesinleştirilmesi,
- Hastanın duyarlı olduğu besin eşik değerinin belirlenmesi,
- Besinlerin alerjenik özelliğinin saptanması,
- Çapraz reaksiyonu bulunan besinlerin reaktivitesinin gösterilmesi,
- Bilimsel çalışmaların uygun olarak gerçekleştirilmesi

- Besinlere karşı tolerans durumunun ortaya konabilmesi için kullanılmalıdır (46).

Provokasyon testlerinin uygulanmaması gereken hastalar:

- Bir veya daha fazla besine bağlı kesin anafilaksi öyküsü olan hastalar,
- Bir besine karşı SPT'si pozitif, serum spesifik IgE düzeyi yüksek saptanan atopik dermatitli çocuklar,
- Kronik hastalığı bulunan hastalar ve hamileler; örneğin angina pectorisi, akut infeksiyonlu hastalar, polen mevsiminde semptomatik olan vakalar,
- Antihistaminik, nöroleptik, aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri, betabloker ve 5 günden fazla oral steroid kullanan hastalar.

Provokasyon testleri; astım, atopik dermatit gibi kronik atopik hastalığı bulunan hastalara hastalıkları stabil olduğu dönemde uygulanmalıdır (46). Besine bağlı hayatı tehdit eden anafilaksi geçiren vakalarda provokasyon, sadece anamnez ve laboratuvar yöntemleri ile sorumlu antijenin belirlenemediği ve duyarlılığının geçtiğine ilişkin şüpheleri olan vakalarda yapılmalıdır (4,46). Bu yöntem ciddi reaksiyon beklenen vakalarda tüm acil tedbirlerin alınabildiği, deneyimli personelin bulunduğu hastane ortamında yapılmalıdır (46). Alerjik reaksiyona neden olma olasılığı düşük, deri testi veya spesifik IgE sonuçları negatif olan besinler için açık veya tek kör besin provokasyonu genellikle tanı için yeterli olmakta ve acil girişim önlemlerinin bulunduğu poliklinik şartlarında yapılabilmektedir. (45). Deri testlerinde ve in vitro testlerde birçok besine karşı pozitif sonucu bulunan hastalarda ve özellikle çoklu besin eliminasyonlarının beslenme bozukluklarına sebep olacağı çocuklarda ÇKPKBP'u yapılmalıdır. Bu hastalarda provokasyon yapılacak besinler; anamnez, deri testi veya spesifik IgE sonuçlarına göre belirlenmelidir (20). Provokasyon testlerinden önce 7 ile 14 gün süreyle şüphelenilen besinler günlük diyetten çıkarılmalı ve semptomları etkileyen tüm ilaçlar kesilmelidir (20). IgE'ye bağlı besin allerjilerinde yeni provokasyon 1-2 gün ara ile, IgE'ye bağlı olmayan hastalıklarda ise 3-5 günde bir yapılmalıdır (23). Provokasyon sırasında plasebo verilecek vakalarda, ideal olarak besin ile plasebo 1 gün ara ile verilmelidir. Ancak Tip 1 alerjik reaksiyon beklenen, geç belirtiler düşünülmeyen vakalarda her iki provokasyon da aynı günde uygulanabilmektedir (46). Provokasyon sırasında reaksiyon gelişen vakalarda gerekli tedavi yöntemleriyle semptomlar düzelmeden ve verilen ilaçların etkileri geçmeden, bir sonraki provokasyona başlanmamalıdır (46). Kural olarak bütün provokasyonlar öncesinde IV katater hazır bulundurulmalıdır. Daha önce verilecek besine bağlı reaksiyonu kendiliğinden düzelmeyip, tıbbi tedavi ile kontrol altına alınan hastalarda, spesifik IgE

düzeyleri yüksek saptananlarda ve ciddi enterokolit sendromlarında reaksiyon riski yüksek olduğu için provokasyon öncesinde katater takılmalıdır (45,46).

### **Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Provokasyonu(ÇKPKBP)**

ÇKPKBP, özellikle pozitif sonuç beklenen, geç reaksiyon gelişen, kronik ürtiker, atopik dermatit gibi kronik hastalığı olan ve besine bağlı migren, eklem ağrısı gibi subjektif şikâyetleri olan vakalara uygulanmalıdır. Bilimsel çalışmalarda tercih edilmelidir (46). Besin alerjisi deri testi, spesifik IgE veya eliminasyon diyeti ile kesinleşmeyen kuşku vakalarda tanı için ÇKPKBP yapılmalıdır (20). Provokasyon testlerine hastanın öyküsüne göre reaksiyon oluşturması beklenen eşik değerin altındaki besin dozundan başlanmalıdır. Hastaya göre belirlenen sürelerde doz iki kat veya logaritmik arttırılmalıdır. Verilecek maksimum doz ise hastanın yaşına göre günlük olarak yediği kadar olmalıdır. Test edilecek besinin tadı ve kokusu nane, kakao gibi tatlandırıcı veya sıvı besinler içinde değiştirilerek, hasta tarafından fark edilmeyecek şekilde verilmelidir. Bu işlemler hastaların anamnezini bilmeyen diyetisyenler tarafından yapılmalı, sorumlu besinlerin yanı sıra aynı yöntemle hastaya aynı miktarda plasebo da verilmelidir. IgE'ye bağlı besin allerjileri için 2 saat, süte bağlı enterokolitler için 4-8 saat, allerjik eozinofilik özafajit veya gastroenterit için 3-4 güne kadar gözlenmeli ve standart bir skorlama yöntemi ile sonuçlar değerlendirilmelidir (23,46). Yanlış negatif sonuçları ortadan kaldırmak için ÇKPKBP ile negatif sonuç alınan tüm vakalara besin bir öğün olarak yedirilmelidir (5,20,46). ÇKPKBP riskli, zaman alan, ileri yaşam desteği verebilen ve yoğun bakım olan merkezlerde uygulanmalıdır (16). ÇKPKBP uygulanmadan önce aileden bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır.

### **Açık Besin Provokasyonu Testi**

Besin reaksiyonlarının kesin tanısında ÇKPKBP önerilmektedir. Ancak uygulanması zor, riskli ve teknik donanım gerekmektedir. Provokasyon testinde negatif sonuç beklenen örneğin, IgE'ye bağlı reaksiyon tanımlayan ve koşullarda yapılan deri testi negatif saptanan büyük çocuklarda ve erişkinlerde açık besin provokasyonu önerilmektedir. Çünkü açık besin provokasyon testi negatif saptanan hastalarda ÇKPKBP'na gerek kalmamaktadır. IgE aracılığıyla akut objektif belirtileri gelişen hastalarda açık provokasyon genellikle yeterli olmaktadır (46). Reaksiyon olasılığı yüksek olan vakalarda, ayrıca besinlere bağlı subjektif veya tartışmalı yakınmaları olan hastalarda açık provokasyon yapılmadan, ÇKPKBP önerilmektedir (46). 3 yaşın altındaki çocuklarda ve bebeklerde ise subjektif semptomların görülmemesi nedeniyle açık besin provokasyonu tek başına yeterli kabul edilmektedir (46).

### **Tek Kör Besin Provokasyonu**

Bu yöntemin hiçbir üstünlüğü olmadığı için çift kör provokasyon tekniği tercih edilmelidir. Tek kör provokasyon testlerinde saptanan pozitif sonuçlar ÇKPKBP ile doğrulanmalıdır (6).

### **1.2.5 TEDAVİ**

İSA tedavisinde genel prensipler, doğru tanı, reaksiyonların tedavisi, eliminasyon diyeti, destek tedavisi, gerekli durumlarda adrenalin uygulama eğitimi, büyüme ve gelişmenin takibi ve eğitim olarak sıralanmaktadır (6).

Klinik olarak

- İnek sütü ile ilişkili semptomların remisyonu
- Kaza eseri İSP alımının önlenmesi
- Uzun süreli eliminasyonlarda eliminasyon diyetinin uygunluğunun (kalori, protein vs) izlenmesi
- Hasta eğitimi ve uyumun sağlanması önemlidir (6).

#### **1.2.5.1. Eliminasyon diyeti**

- İnek sütü proteininin kesin eliminasyonu
- Anne sütü alan bebeklerde annenin diyetinden süt ve süt ürünlerinin çıkarılması
- <2 yaş çocuklarda uygun mama kullanımı
- >2 yaş çocuklarda diyetten süt ve süt ürünlerinin çıkarılması
- Tolerans gelişene kadar eliminasyon diyetine devam edilmesi planlanır(6).

Anne sütü alan bebekte anne sütüne devam edilmeli, klinik reaksiyonların annenin inek sütü alımı ile ilişkisi kesin olarak gösterilmişse annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkartılmalıdır. Annenin protein ve kalsiyum alımı izlenmelidir (1.2 g/gün kalsiyum alımı sağlanmalıdır). Ancak anne sütü alırken klinik bulgular yoksa İSP içeren mama veya süt ürünü alımı ile reaksiyon varsa annenin diyeti kısıtlanmaz (6).

Anne sütü almayan bebekte

- Aminoasit bazlı mamalar
- Yarı hidrolize mamalar
- Tam hidrolize mamalar
- Soya bazlı mamalar
- Pirinç bazlı mamalar kullanılabilir (6).

İSA'da diyetle inek sütünün yerini beslenme açısından uygun, güvenli bir ürünü alması gerekir. ESPACI/ESPGHAN ve Amerikan Pediatri Akademisi İSA'nda ilk seçenek olarak ileri derecede hidrolize edilmiş mamalar (EHF) veya aminoasitlerden oluşan elemental formüller (AAF) önerilmektedir.

#### **1.2.5.1.1 Aminoasit bazlı mamalar (Amino Acid-Based Formulas) (AAF)**

Elemental serbest aminoasit içeren mamalardır. İSA'nda anaflaksi öyküsü olan olgularda ilk seçenek olarak önerilmektedir (6). Pregomin AS<sup>®</sup>, Neocate<sup>®</sup> olarak piyasada iki ticari formu bulunmaktadır.

#### **1.2.5.1.2. İleri derecede hidrolize edilmiş mamalar (Extensively Hydrolysed Formulas) (EHF)**

EHF'da protein kaynağı, sıklıkla inek sütü proteini olan kazein ve whey kullanılmaktadır. Bu proteinler ısıtılarak ve enzimatik hidrolizasyonla allerjenik ve antijenik özelliği en az olan küçük peptik ve serbest aminoasitlere ayrıştırılmaktadır. İSA olan çocukların %90'ından fazlasında EHF ile reaksiyon gelişmez, ancak hiçbirinin güvenilirliği %100 değildir. Her ne kadar allerjenik özellikleri en aza indirilmiş olsa da hemen hemen hepsine karşı in vivo veya in vitro olarak reaksiyon bildirilmiştir. Aminoasit içeren formüller EHF'ye göre daha az reaksiyona neden olur ancak tadı daha kötüdür ve hidrolizatlara göre daha pahalıdır. İSA'nda EHF'dan birine karşı reaksiyon geliştiğinde bir başkası denenerek veya aminoasit formüllerine geçilmesi önerilmektedir (6).

IgE'ye bağlı olan İSA tipinde her yeni formula doktor gözetiminde ve anaflaksiye karşı önlemler alınarak denemelidir(6).

### 1.2.5.1.2.3.Soya proteini içeren Formülalar

IgE'ye bağı İSA'da alternatifler arasında iken, kolit veya enterokolit gibi IgE'ye bağı olmayan geç tip reaksiyonlarda önerilmemektedir. Soyalı formülaların alüminyum içeriğı yüksek olduğundan prematürelde ve böbrek yetmezliğı olan çocuklarda kullanılmamalıdır. Manganez konsantrasyonu inek sütünün 2-6 katıdır. Uzun vadede santral sinir sistemi üzerine ne gibi etkileri olacağı bilinmemektedir. Yine içerdiği fitoöstrojenlerin uzun vadede herhangi bir yan etkiye neden olup olmayacağı tartışmalıdır. İnek sütüne alerjik bebeklerin %10-35 (72) kadarı soya bazlı mamalara , %10 kadarı da hidrolize mamalara reaksiyon göstermektedir. Bu çocuklarda AAF mamaları verilmelidir. Bu özel mamaları yeterince alamayan bebeklerin diyetinde diğere protein ve kalori kaynaklarının artırılması ve mutlaka kalsiyum ve vitamin desteğı verilmesi gereklidir (6).

Metaanaliz sonuçlarına göre AAF ile EHF'lar arasında önemli fark olmadığını göstermiştir. AAF ile EHF'ların GIS, deri bulgularında ve komplike olmayan hastaların tedavisinde benzer etki gösterdikleri bulunmasına rağmen, kilo alımı ve boy uzamasında yavaşlama olan olgularda AAF'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir (73).

İSA'da enterokolit semptomları yoksa ağır protein enerji malnutrisyonu beklenmez. Hızlı büyüme çağlarında büyümede yavaşlama, raşitizm, anemi, vitamin eksikliği görülebilir. Çocuğun yaşa göre uygun gereksinimleri belirlenip uygun bir diyet düzenlenmelidir. Sütten kısıtlı beslenen ve yeterli diyet desteğı alamayan kız çocuklarında patolojik kırık oranında artma saptanmıştır (74).

### 1.2.5.1.4. Diğere memeli sütleri

Diğere memeli sütlerinin İSA'de alternatif tedavi olarak kullanımı ile pek çok araştırma yapılmıştır. Anne sütü ile diğere memeli sütleri arasında bazı yapısal farklılıklar vardır. Anne sütü protein miktarı inek, keçi, koyun, deve sütünden daha az olmakla beraber, at ve eşek sütüyle benzer oranlardadır(6,75). İSA'de majör alerjenlerden olan BLG anne sütü ve deve sütünde bulunmamaktadır. BLG inek, koyun, keçi, at ve eşek sütünün majör whey proteindir. Anne sütünde kazein oranı inek koyun, keçi sütüne göre daha düşüktür (53,54). Eşek ve at sütünde kazein oranı anne sütüne benzer şekilde diğere sütlere göre daha düşüktür(76,77).

Keçi sütü düşük alfa kazein içeriğı nedeniyle İSA'da kullanılabileceğı öne sürülmekle beraber çalışmalarda İS ile yüksek oranda çapraz reaksiyon geliştiğı gösterilmiştir (58,78).

Deve sütü BLG içermemesi nedeniyle İSA'da alternatif olarak kullanılabileceği ne sürülmektedir. Çalışmalarda İSA'nde düşük oranda çapraz reaksiyon gösterilmesine rağmen bu oran provakasyonla doğrulanmamıştır (79).

Eşek ve at sütü yapsal olarak İS'ne göre anne sütüne daha fazla yapsal benzerlik göstermektedir. Düşük protein içeriği ve yüksek whey fraksiyonu bulunmaktadır. İSA olan 25 çocukta ÇKPKBP ile at sütüne karşı %4 oranında çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (80). İSA'nde eşek sütünün %82.6 oranında tolere edildiği gösterilmiştir (56).

Sonuç olarak çalışmalarda at, eşek ve deve sütünün İSA'de düşük çapraz reaksiyon nedeniyle kullanılabileceğini gösterilmekle beraber gelişmiş ülkelerde bu sütlerin kullanımı önerilmemektedir. EHF ve AAF'lara ulaşılamadığı ülkelerde ve durumlarda düşük çapraz reaksiyon oranları nedeniyle alternatif olarak kullanılabileceğini gösteren bulgular bulunmaktadır (6).

#### **1.2.5.2 Oral tolerans indüksiyonu-desensitizasyon**

Besin alerjilerinde oral tolerans indüksiyonu 1930'lu yıllardan beri bilinmektedir; ciddi yan etkiler görülmesi nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. İmmunolojik mekanizma tam olarak açıklanamamakla beraber antibiyotiklere ve aspirine benzer bir mekanizma ile desentisizasyon geliştiği düşünülür. Son yıllarda İSA'da oral tolerans indüksiyonu ile yüksek oranda tolerans geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İndüksiyon fazında küçük dozda başlanan inek sütü giderek artırılır, idame fazında tolere edilen maksimum doz günlük olarak alınmaya devam edilir. Özellikle ciddi ve persiste eden vakalarda denenmektedir. Longo ve ark.'ları (81) 5-17 yaş arasında, inek sütü sIgE 85 kU/L ve üzerinde olan 60 çocuğun yarısına oral tolerans indüksiyonu uygulanmış, diğer yarısı kontrol grubu olarak izlenmiş. Tedavi alan gruptaki çocukların %36'sında tolerans geliştiği, plasebo grubundaki çocuklarda herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Tedavi grubunun %10'u oral tolerans indüksiyonu sırasında ciddi yan etkiler nedeniyle protokolu tamamlayamamıştır.

Oral desensitizasyon özellikle persiste eden vakalarda kazara alım sonrası oluşabilecek ciddi reaksiyonları önlemek için uygulanabilmektedir. Oral tolerans indüksiyonu, klinik araştırmalar dışında tedavi sırasında oluşabilecek ciddi yan etki riski ve tedavi etkinliğinin tartışmalı olması nedeniyle ancak kazara alım sonrası ciddi anafilaksi riski taşıyan olgularda uygulanması önerilmektedir. (6)

## 1.2.6. PROGNOZ VE KORUYUCU ÖNLEMLER

İSA'da yaş büyüdükçe hastaların büyük bir kısmında semptomlar kaybolmaktadır. Semptomlarda düzelleme birinci yaşta %45-50, 3. yaşta %85-90, 5 ve 10. yaşta %92 oranında bildirilmiştir. Ancak ciddi İSA olan çocuklarda, semptomlar adolesan dönemde %20 oranında devam etmektedir. İSA'nın devam ettiği grupta atopi için pozitif aile öyküsü daha sıktır. Özellikle total IgE ve spesifik IgE değerleri yüksek olup kazein alerjisi olanlarda semptomların geç yaşlara kadar devam ettiği bildirilmektedir(82).

İSA kalıcılığı için risk faktörleri (82).

- Aile öyküsünde atopi olması
- Astım rinit birlikteliği
- Erken solunum problemleri
- Ağır klinik bulgular
- Başlangıçta yüksek süt sIgE (>19 kU/L)
- Deri testinde geniş endurasyon (>5 mm)
- Kalıcı ve yüksek kazein spesifik IgE varlığı
- Çoklu besin alerjisi varlığı İSA devamlılığında risk faktörleridir

IgE'ye bağlı İSA olan çocuklarda birden fazla besine karşı intolerans görülmektedir. Bu çocuklarda İSA ortaya çıkan ilk atopik hastalıktır. Yüklü genetik yapılarına bağlı olarak büyüdüklerinde diğer atopik hastalıkların, özellikle alerjik rinit ve astım gibi solunum sistemi alerjilerinin gelişme riski yüksektir. Bu yüzden IgE'ye bağlı İSA olan çocuklarda astım açısından ikincil koruyucu önlemler alınmalıdır. Pasif sigara içiciliği önlenmeli, ev içi alerjenlere özellikle ev tozu akarlarına karşı önlemler alınmalıdır. Son yıllarda diyetle önem verilmektedir. Antioksidan özellikleri nedeniyle taze meyva ve sebzelere ve omega 3 yağ asitinden zengin balık tüketimine ağırlık verilmesinin astım gelişme riskini azalttığı belirtilmektedir (83-86). Bunun yanı sıra probiyotiklerin birincil ve ikincil korumada etkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (87). Yüksek risk grubundakiler (ebeveynlerinden birinde veya kardeşinde atopik hastalık olanlar) için koruyucu önlemler intrauterin dönemde başlanması önerilmektedir (88). Annenin hamilelik boyunca ve sonrasında sigara ile

karşılaşmaması önerilmektedir. Çalışmalarda hamilelikte allerjenik özelliği yüksek olan besinlerden kaçınmanın çocuktaki allerjenik duyarlaşmayı ve atopiyi önlemediği gösterilmiştir (89). Ancak alerjenlerin intrauterin çok erken dönemlerde transplental geçişi in vitro modelde gösterilmiştir. İntrauterin dönemde alerjenle karşılaşmanın immun toleransın gelişimini ne şekilde etkilediği tam bilinmediğinden bu konu tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda atopik annelerin sütünün lökosit, sitokin, sIgA ve yağ asiti içeriği açısından non atopik annelerden farklı olduğu gösterilmiştir (90,91). Ancak anne sütü besinsel değeri, enfeksiyonlardan koruyucu özelliği ve anne çocuk bağımlı güçlendirici etkileri gibi birçok yararlı yönü olduğundan anne sütünün kesilmesi önerilmemektedir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Çalışma grubunun oluşturulması

Çalışmaya 2010-2012 yıllarında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'nda atopik dermatit ve/veya hışıltılı çocuk tanılarıyla izlenen 0-2 yaş arası (28 kız 35 erkek) 63 olgu alındı.

Atopik dermatit tanısı Uluslararası Atopik Dermatit Konferansı'nda saptanan kriterlere göre (61) konuldu. Üç ve/veya daha fazla hışıltı atağı geçiren ve modifiye astım prediktif indeksi pozitif olan olgular hışıltılı çocuk grubunu oluşturdu (62,92,93).

Modifiye astım prediktif indeksi

Majör bulgular

- Doktor tanılı atopik dermatit
- Anne babada doktor tanılı astım öyküsü
- Aeroallerjenlere duyarlılık

Minör bulgular

- Soğuk algınlığı dışında hışıltı
- Eozinofili (%4)
- Besin alerjisi (süt, yumurta, fıstık)

Tanı 1 majör veya 2 minör kriter ile konuldu.

İnek sütü alımı sonrası bulantı kusma, kolik ağrı, ishal, kabızlık, kanlı dışkılama öyküsü olan olgular gastrointestinal sistem tutulumu açısından pozitif kabul edildi.

Olgular bulgularına göre beş alt gruba ayrıldı.

1. grup: Atopik dermatit
2. grup: Hışıltılı çocuk
3. grup: Atopik dermatit+ Hışıltılı çocuk
4. grup: Atopik dermatit+ Gastrointestinal sistem bulgusu
5. grup: Atopik dermatit+ Hışıltılı çocuk+ Gastrointestinal sistem bulgusu

Olguların kimlik bilgileri, şikayetleri, özgeçmişleri, soygeçmişleri sorgulandı. Ailede astım, alerjik rinit ve/veya konjunktivit, atopik dermatit, besin ve ilaç alerjisi tanılarında en az birinin olması ailedeki atopi öyküsü için pozitif kabul edildi. Beslenme öyküsünde; anne sütü

alma süresi, formul mama alma zamanı, ek besinlere başlanma zamanı, inek sütü ve inek sütü dışındaki diğer memeli sütlerini alma öyküsü değerlendirildi. Alınan veriler anket formuna kaydedildi (Ek 1).

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF 11002 numaralı proje olarak desteklenmiş olup, 2010/008 kodu ile etik kurul komitesinden 21.07.2010 tarihinde onay alınarak yapıldı(Ek 2). Tüm olguların ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Çalışmaya gönüllü katılmayı kabul eden ailelere aydınlatılmış hasta onam formu okutuldu ve dolduruldu (Ek 3).

## **2.2. Total IgE ve spesifik IgE ölçümü**

Olguların ADÜ Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları BD Polikliniği'ne başvuru anında yakınma, öykü ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra total IgE ve spesifik IgE ölçümü için kan örnekleri alındı.

**Total IgE:** Serumda total IgE miktarı ADÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda türbidimetri temelinde çalışan *Prestij-24i* (Tokyo BOEKI Ltd, Japonya) cihazı ile *IgE-turbilatex* (SPINREACT, İspanya) ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

**Spesifik IgE:** Serumda spesifik IgE ölçümü ADÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda immünoblot yöntemi ile yapıldı (*Allergyscrenn, MEDIWISS, Almanya*). Çalışmada strip üzerinde bulunan 10 gıda (Yumurta akı, süt, domates, fındık, fıstık, balık, kırmızı et, kakao, çilek ve gluten) için spesifik IgE araştırıldı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan sınıflama Tablo VI'da gösterildi.

**Tablo VI:** Allerjene spesifik IgE miktarının yorumlanması.

<b>IgE miktarı (IU/ml)</b>	<b>Sınıf</b>	<b>Yorum</b>
< 0.35 IU/ml	0	Yok veya güçlkle tespit ediliyor
0.35 - 0.69 IU/ml	1	Düşük
0.7 - 3.4 IU/ml	2	Artmış
3.5 - 17.4 IU/ml	3	Önemli ölçüde artmış
17.5 - 49.9 IU/ml	4	Yüksek
50 -100 IU/ml	5	Çok yüksek
>100 IU/ml	6	Aşırı derecede yüksek

### **2.3. Deri testleri**

#### **SPT(Skin prick test)(Deri delme testi)**

Yakınma, öykü ve fizik muayene ile değerlendirilerek, deri bulguları aktif olan atopik dermatitli olgulara uygun tedavi planı yapıldı, lezyonları gerileyen hastaların bir hafta önce antihistaminik, topikal steroid veya sistemik streoid tedavisi kesilerek test için randevu verildi.

Tüm olgulara inek, koyun, keçi ve deve sütü ile prick to prick yöntemi ile deri testi yapıldı. İnek sütü için Pınar marka tam yağlı pastörize süt, keçi sütü için Kay marka yarım yağlı pastörize süt kullanıldı. Koyun ve deve sütü kaynatılarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak ise serum fizyolojik kullanıldı. Olguların ön koluna birer damla süt damlatıldıktan sonra stallerpoint (stallergenes, 92160 Fransa) ile epidermis delindi. 15 dakika sonra oluşan reaksiyon değerlendirildi Ortalama kabarıklık çapı, negatif kontrole göre 3 mm'den fazla ise test pozitif kabul edildi. Oluşan endurasyonun çapına göre sonuçlar değerlendirilip deri testi formuna kaydedildi(94) (Ek 4).

- negatif: endürasyon < 3 mm , < 15 mm eritem,  
2+: endürasyon <6 mm, < 15 mm eritem  
3+: endürasyon 7-9 mm, 16-30 mm eritem  
4+: endürasyon >9 mm, >30 mm eritem (94)

### **APT(Atopi patch test)(Yama testi)**

Olgulara deri testi yapıldıktan bir gün sonra APT için test randevusu verildi. APT için Haye's test chamber (0540577 Hollanda) kullanıldı. Her test kuyucuğuna birer damla inek, koyun, keçi ve deve sütü damlatıldı. Bir test kuyucuğu test materyalinin irritasyon reaksiyonunu dışlamak için boş bırakıldı. Bantlar olguların sırtına yapıştırıldı. Erken reaksiyonu değerlendirmek için 15 dakika sonra bant çıkarıldı, eritem ve/veya endürasyon varlığında erken reaksiyon olarak değerlendirilip test sonlandırıldı. Reaksiyon saptanmayan olgularda test materyali 48. saatte çıkarıldı. 48. saat 48.5. saat ve 72. saatte test tekrar değerlendirildi. Test bölgesindeki eritem, papül ve vezikül varlığı değerlendirildi (70), sonuçlar test formuna kaydedildi (Ek 4).

- : Reaksiyon yok  
?: Şüpheli reaksiyon(hafif eritem)  
+1:Hafif pozitif reaksiyon(eritem, infiltrasyon,±papül)  
+2:Kuvvetli pozitif reaksiyon(eritem, infiltrasyon, papül ve vezikül)  
+3:Şiddetli pozitif reaksiyon (eritem, infiltrasyon, veziküllerin birleşmesi ile bül)  
Erken reaksiyon: (ilk 15 dakikada eritem ve/veya infiltrasyon varlığı) (70)

### **2.4. Açık besin provakasyonu**

İnek sütü ile anafilaksi öyküsü olan veya süt spesifik IgE değeri pozitif prediktif değer üzerinde olanlar dışındaki tüm olgulara bilgilendirilmiş onam belgesi imzalatılarak açık besin provakasyonu yapıldı. Test öncesi inek sütü için iki hafta eliminasyon diyeti verildi. Açık provakasyon testi hastanede yatırılarak yapıldı. Tüm olgulara damar yolu açıldı, monitorize edildi. Test öncesinde vital bulguları( kalp tepe atımı, solunum sayısı, tansiyon arteriyel ve sistem muayeneleri) ve semptomları değerlendirildi. Test sırasında oluşabilecek reaksiyonlar için gerekli olan ilaç (adrenalin, antihistaminik, salbutamol nebul, inhale ve

sistemik kortikosteroid) ve malzemeler (oksijen maskesi, nebulizatör ve resusitasyon seti) hasta başında hazır olarak bulunduruldu.

Provakasyon Pınar marka pastörize süt ile yapıldı. Olgulara 15 dakikalık aralıklarla 0.1 ml, 0.3 ml, 0.5 ml, 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml ve 100 ml süt içirildi. Test sırasında her doz artımı sonrası tansiyon arteriyel, kalp tepe atımı, solunum sayısı değerlendirildi, kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, bulantı, kusma, karın ağrısı, hışırtı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve öksürük sorgulandı sonuçlar test formuna kaydedildi (Ek 5). Reaksiyon gözlemlendiği anda test sonlandırıldı. Test sonrası tüm olgular 24 saat hastanede gözlem altında tutuldu. Reaksiyon gelişmeyen olgulara, bir hafta boyunca 200 ml/ gün süt önerildi, olgular bir hafta sonra yeniden değerlendirildi. Bulguları olmayan hastanın testi negatif kabul edildi.

## **2.5. İstatistiksel değerlendirme**

Veriler SPSS 17.0 programına aktarılarak istatistikleri yapıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan verilerin gruplar arası kıyaslanmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan verilerin gruplar arası kıyaslanmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan(25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Spesifik IgE, SPT ve APT değişkenlerinin inek sütü alerjisini belirlemedeki güvenilirliğini ölçmek için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), pozitif benzerlik oranı (LR+), negatif benzerlik oranı (LR-) değerleri hesaplandı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Olguların demografik özellikleri ve beslenme öyküleri

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı Poliklinik ve Kliniği'nde atopik dermatit ve/veya hışıltılı çocuk tanılarıyla izlenen 0-2 yaş arası (28 kız 35 erkek) 63 olgu alındı.

İSA(+) ve İSA(-) olguların yaş, cinsiyet, anne ve baba yaşı, kardeş sayısı; anne sütü, formul mama, inek sütü ve inek sütü dışı süt alma süreleri ve oranları, ek besin başlama zamanları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda İSA(+) ve İSA(-) olgularda kardeş sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamakla beraber, her iki grupta da olguların büyük kısmının ilk çocuk olduğu (İSA(+)%61, İSA(-)%49), veya bir kardeşi olduğu (İSA(+) %36, İSA(-) %43) görüldü. İSA(+) olgularda inek sütü alma süresinin daha erken olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. İSA(+) ve İSA(-) olguların demografik özellikleri ve beslenme öyküsü tablo VII'da gösterildi.

**Tablo VII.** Olguların demografik özellikleri ve beslenme öyküsü

	İSA(+) n: 28	İSA(-) n: 35	p
<b>Yaş (ort±SD)</b>	1.40±0.66	1.27±0.54	0.417
<b>Kız/Erkek</b>	12/16(%43)	16/19(%46)	1.000
<b>Anne yaşı</b>	29.5	30	0.851
<b>medyan (25-75 p)</b>	(27.25-32.75)	(25-32)	
<b>Baba yaşı(ort±SD)</b>	32.68±4.68	32.71±4.68	0.976
<b>Kardeş sayısı</b>			
<b>0</b>	17	17	0.568
<b>1</b>	10	15	
<b>2</b>	1	3	
<b>Yalnız anne sütü alma süresi (ay)</b>	5(1.25-6)	4(3-6)	0.756
<b>medyan (25-75 p)</b>			
<b>Toplam anne sütü alma süresi (ay)</b>	11.75±6.73	10.71±6.57	0.541
<b>(ort±SD)</b>			

<b>Ek besin başlanma zamanı (ay)</b>	5(5-6)	6(4-6)	0.475
<b>medyan (25-75 p)</b>			
<b>Formul mama alma oranı (%)</b>	68	71.4	0.976
<b>Formul mama alma zamanı (ay)</b>	3(1-5)	3(1-5.5)	0.504
<b>medyan (25-75 p)</b>			
<b>İnek sütü alma oranı (%)</b>	46.4	71.4	0.079
<b>İnek sütü alma zamanı (ay)</b>	9(6.5-12)	12(8.5-12)	0.199
<b>medyan (25-75 p)</b>			
<b>İnek sütü dışı süt alma oranı (%)</b>	7.1	5.7	1.000

\*p<0.05

İSA(+) ve İSA(-) olguların annelerinin gebelik ve emzirme dönemindeki beslenme öyküleri tablo VII'da gösterildi. İSA(-) olguların gebelik ve emzirme döneminde inek sütü içme oranı İSA(+) olan olgulara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Yine İSA(-) olgularda düzenli balık yeme oranı İSA(+) olanlara göre daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo VIII.** Annenin gebelik ve emzirme dönemindeki beslenme öyküsü

	İSA(+) n:28		İSA(-) n:35		p
	n	%	n	%	
<b>Annenin süt içme oranı</b>	16	57.1	29	82.9	<b>0.049*</b>
<b>Annenin balık yeme oranı</b>	25	89.3	35	100	0.082

\*p<0.05

### 3.2 Olguların öz ve soygeçmiş bilgileri ve klinik bulguları

Tablo IX'da İSA(+) ve İSA(-) olguların ailedeki atopi oranları gösterildi. İSA(+) olgularda annede %57.1, babada %39.3, kardeşte %17.1 oranında atopik hastalık öyküsü saptanırken; İSA(-) olgularda annede %54.3, babada %28.6, kardeşte %20 oranında atopik hastalık öyküsü mevcuttu. Her iki grupta da yüksek oranlarda sigara içme oranları bulundu (%60.7, %42.9). İSA(+) ve İSA(-) olgular arasında anne, baba ve kardeşte atopik hastalık oranları ve sigara içme oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo IX.** Olguların ailedeki atopi oranları

	İSA(+) n:28		İSA(-) n:35		p
	n	%	n	%	
<b>Annede atopi öyküsü</b>	16	57.1	19	54.3	1.000
<b>Babada atopi öyküsü</b>	11	39.3	10	28.6	0.530
<b>Anne ve babada atopi öyküsü</b>	5	17.9	6	17.1	1.000
<b>Kardeşte atopi öyküsü</b>	5	17.9	7	20	1.000
<b>Sigara</b>	17	60.7	15	42.9	0.248

\*p<0.05

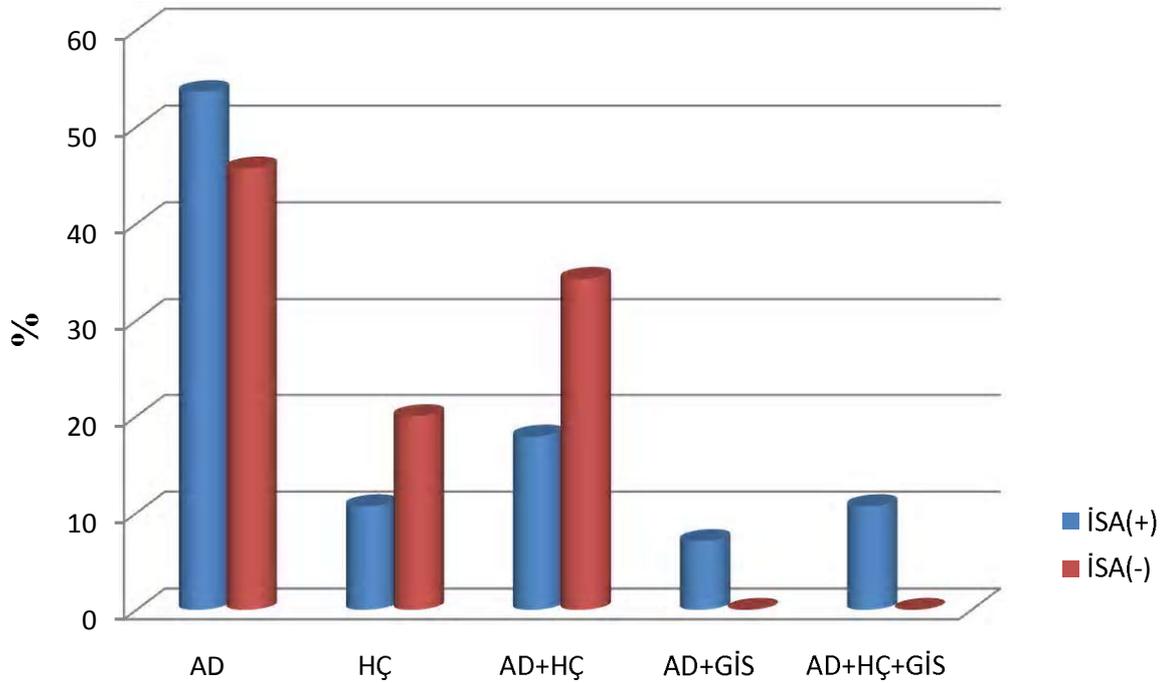
Tablo X'da ve Şekil 2'de İSA(+) ve İSA(-) olguların klinik bulgulara göre dağılım yüzdesi gösterildi. İSA(+) olgularda AD semptomlarının, İSA(-) olgularda hışıltı semptomlarının daha erken başlamasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. GIS semptomu olan olguların tamamında İSA(+) saptandı (5 olgu). 63 olgunun 53'ünde AD tanısı vardı, bunların 31'inde tek başına AD, 22'sinde eşlik eden HÇ ve GIS semptomları mevcuttu. 63 olgunun 30'unda HÇ tanısı vardı, bunların 10'unda tek başına HÇ, 20'sinde eşlik eden AD ve GIS semptomları mevcuttu. Atopik dermatiti olan toplam 53 olgunun 25'inde (%48), yalnız AD olanların %49'unda, AD+HÇ olanların %30'unda, AD+GIS ve AD+GIS+HÇ olanların %100'ünde İSA(+) saptandı. Yalnız HÇ olan 10 olgunun 3'ünde (%30) İSA(+) saptandı.

**Tablo X.** Olguların klinik bulgularına göre dağılım yüzdesi

	İSA(+)		İSA(-)		p
	n	%	n	%	
<b>AD</b>	15	53.6	16	45.7	0.714
<b>HÇ</b>	3	10.7	7	20	0.490
<b>AD+HÇ</b>	5	17.9	12	34.3	0.240
<b>AD+GIS</b>	2	7.1	0	0	0.194
<b>AD+HÇ+GIS</b>	3	10.7	0	0	0.082
<b>AD semptom zamanı (ay)</b>	6.68±5.04		7±5.16		0.821
<b>HÇ semptom başlama zamanı (ay)</b>	7.45±2.46		5.84±2.04		0.063

\*p<0.05

**Şekil 2.** İSA(+) ve İSA(-) olguların klinik bulgularına göre dağılım yüzdesi gösterilmiştir.



### 3.3. Olguların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

İSA(+) ve İSA(-) olgularda hemogramda hemoglobin, hemotokrit ve eozinofil yüzdeleri değerlendirildi. Olgular yaşlarına göre normal değerler ile karşılaştırıldığında hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin normal sınırlarda olduğu ve iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptandı. Olguların hiçbirinde dışkıda gizli kan pozitifliği saptanmadı. İSA(+) grupta eozinofil yüzdelerin ve total IgE değerininin daha fazla olmasına rağmen anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Tablo XI'de İSA(+) ve İSA(-) olguların laboratuvar bulguları gösterildi.

**Tablo XI.** Olguların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	İSA(+) n:28	İSA(-) n:35	p
<b>Hemoglobin (gr/dl) (ort±SD)</b>	11.71±1.02	12.04±0.76	0.158
<b>Hemotokrit (%) medyan (25-75 p)</b>	35.5(33.5-36.6)	34(32-35.6)	0.110
<b>Eozinofil oranı (%) medyan (25-75 p)</b>	4.3(2.72-6.2)	3.3(2.3-5)	0.112
<b>Total IgE (IU/L) medyan (25-75 p)</b>	52(8.89-172.17)	21.93(9.43-60.84)	0.197

\*p<0.05

### 3.4. Olguların Spesifik IgE sonuçlarının değerlendirilmesi

Serumda yumurta akı, inek sütü, kırmızı et, fındık, fıstık, çilek, gluten, kakao, deniz ürünleri ve domatese karşı oluşan spesifik IgE düzeyi saptandı. Spesifik IgE'si yumurta akına karşı pozitif saptanan beş olgunun deri testi ve provakasyon testi sonuçlarına göre ikisinde yumurta akı alerjisi tanısı konuldu. Bir olguda inek sütü ve yumurta akı bir olguda yumurta akı ve fındık alerjisi birlikteliği mevcuttu. Spesifik IgE'si domatese karşı pozitif saptanan olgunun hikayesinde domates yiyebildiği ve lezyonlarında domates yeme sonrası alevlenme tanımlamadığı için test sonucu duyarlanma olarak değerlendirildi. Spesifik IgE'si fındığa karşı pozitif saptanan beş olgunun birinde deri testi ve provakasyon sonuçlarına göre fındık alerjisi tanısı konuldu. Spesifik IgE'si fıstığa karşı pozitif saptanan olgunun hikayesinde fıstık yiyebildiği ve lezyonlarında fıstık yeme sonrası alevlenme olmadığı için test sonucu duyarlanma olarak değerlendirildi. Spesifik IgE'si deniz ürünlerine karşı pozitif saptanan üç olgunun birinde balık yeme sonrası anafilaksi tarif ediliyordu, diğer ikisinde balık yeme sonrası şüpheli reaksiyon öyküsü yoktu. Anafilaksi öyküsü olan hastaya balık alerjisi tanısı

konuldu, deri testi ve provakasyon testleri yapılmadı. Spesifik IgE'si kırmızı ete karşı pozitif saptanan 19 olgunun hikayesinde kırmızı et yiyebildiği ve lezyonlarında kırmızı et yeme sonrası alevlenme olmadığı için test sonucu duyarlanma ve inek sütü alerjenleri ile çapraz reaksiyon olarak değerlendirildi. Spesifik IgE'si glutene karşı pozitif saptanan AD'li olguda ekmeğe yeme sonrası döküntü ve kaşıntıda artma şikayeti vardı. Eliminasyon diyetiyle lezyonları gerileyen hastaya SPT ve APT ile gluten alerjisi tanısı konuldu. Çölyak hastalığı için bakılan otoantikörleri negatif saptandı. Aynı olguda inek sütü ile geç reaksiyon tarif ediliyordu, deri testi ve provakasyon testi ile İSA tanısı konuldu. Spesifik IgE'si çileğe karşı pozitif saptanan olgunun hikayesinde çilek yiyebildiği ve lezyonlarında çilek yeme sonrası alevlenme olmadığı için test sonucu duyarlanma olarak değerlendirildi. Bir olguda yumurta akı ve fındık alerjisi, bir olguda inek sütü ve gluten alerjisi, bir olguda inek sütü ve yumurta akı alerjisi, bir olguda izole balık alerjisi tanısı konuldu. Tablo XII'de olguların spesifik IgE değerleri ve besin alerjisi tanısı alma oranları gösterilmektedir. Toplam 30 olguda en az bir besine karşı alerjik reaksiyon saptandı (%47.6).

**Tablo XII.** Olguların ortalama spesifik IgE değerleri.

	Pozitiflik oranı		Ortalama değer (IU/ml)	Tanı oranı	
	n	%		n	%
<b>Yumurta akı</b>	5	8	1.47 (0.36-4.16)	2	3
<b>Süt</b>	29	46	2.45(0.17-22.96)	28	44
<b>Domates</b>	1	1.5	0.31	0	0
<b>Fındık</b>	5	8	1.39 (0.62-4.03)	1	1.5
<b>Fıstık</b>	3	4.7	0.51(0.02-1.39)	0	0
<b>Deniz ürünleri</b>	3	4.7	5.44(0.15-15.78)	1	1.5
<b>Kırmızı et</b>	19	30	1.12(0.19-5.56)	0	0
<b>Kakao</b>	0	0	0	0	0
<b>Gluten</b>	1	1.5	0.55	1	1.5
<b>Çilek</b>	2	3	0.35(0.32-0.38)	0	0
<b>Toplam</b>				33	51.5

Tablo XIII'te ve Şekil 3'te İSA(+) ve İSA(-) olgularda süt spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması gösterildi. İnek sütü spesifik IgE değeri klas 3 ve üzerindeki olguların tamamında İSA tanısı konuldu. İSA(+) olgularda spesifik IgE değerinin İSA(-) olgulara göre

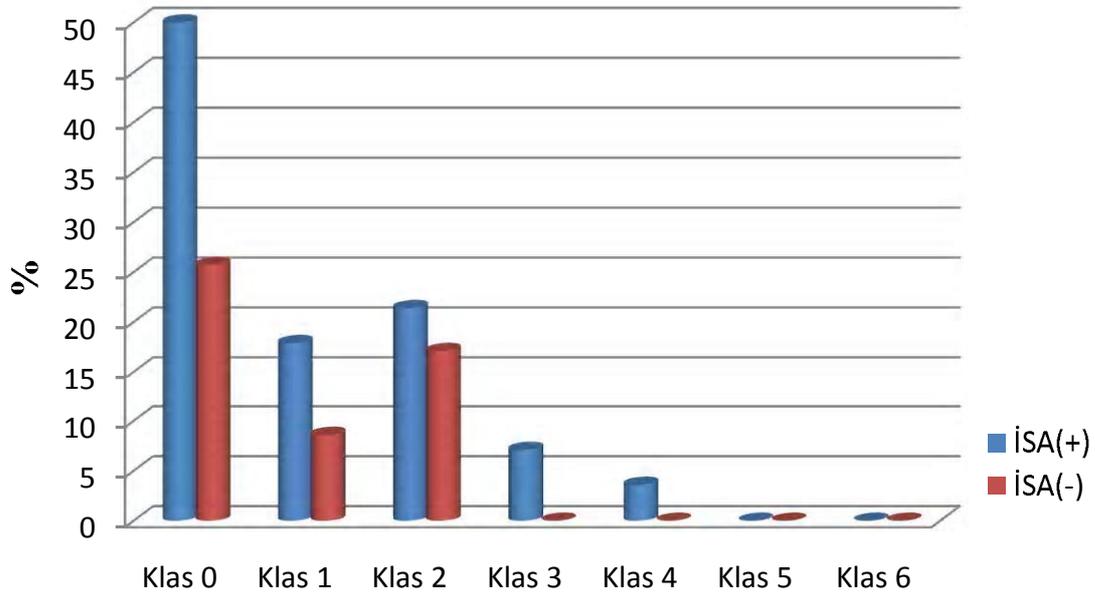
anlamli olarak fazla olduğu gsterildi (p= 0.041 \* İSA (+)medyan 0.50 (0-2), İSA(-) medyan 0 (0-1)).

**Tablo XIII.** İSA (+) ve İSA(-) olgularda immunoblot yontemi ile süt spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması.

	İSA(+)		İSA(-)	
	n	%	n	%
<b>Klas 0 (0-0.34 IU/ml)</b>	14	50	9	25.7
<b>Klas 1 (0.35-0.69 IU/ml)</b>	5	17.9	3	8.6
<b>Klas 2 ( 0.70-3.49 IU/ml)</b>	6	21.4	6	17.1
<b>Klas 3 (3.50-17.4 IU/ml)</b>	2	7.1	0	0
<b>Klas 4 (17.5-49.9 IU/ml)</b>	1	3.6	0	0
<b>Klas 5 (49.9-99.9 IU/ml)</b>	0	0	0	0
<b>Klas 6(≥100 IU/ml)</b>	0	0	0	0

p= 0.041 \* İSA (+)medyan 0.50 (0-2), İSA(-) medyan 0 (0-1)

**şekil 3.** İSA(+) ve İSA(-) olgularda süt spesifik IgE değerlerinin karşılaştırılması gsterildi.



### 3.5. Olguların SPT ve APT sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo XIV ve XV’te ve şekil 4 ve 5’te İSA (+) ve İSA(-) olgularda SPT ve APT sonuçlarının karşılaştırılması gösterildi. İSA(+) olgularda SPT pozitifliği; inek sütü ile %25, koyun sütü ile %10.7, keçi sütü ile %17.9, deve sütü ile %3.6 olarak saptandı. İSA(-) olguların hiçbirinde inek, koyun, keçi ve deve sütüne karşı deri testi pozitifliği saptanmadı. İSA(+) ve İSA(-) olgularda SPT pozitifliği arasında anlamlı fark saptandı. İSA(+) olgularda APT(15.dk) ile inek sütüne %17.9, koyun sütüne %10.7, keçi sütüne %14.3 ve deve sütüne %3.6 oranında pozitif reaksiyon olduğu saptandı. İSA(-) olguların hiçbirinde APT(15.dk) ile pozitif reaksiyon saptanmadı. İSA(+) olgularda APT’nin geç değerlendirilmesi(48.saate) ile oluşan pozitiflik oranları tablo XV’te gösterildi. Olguların SPT ile deri testi pozitifliği Resim 1’de, APT ile 15. dakikada oluşan erken reaksiyon Resim 2’de, APT ile 48. saatte oluşan geç reaksiyon Resim 3’te gösterilmiştir.

**Tablo XIV.** İSA (+) ve İSA(-) olgularda prick deri testi ile koyun, keçi ve deve sütlerinin değerlendirilmesi.

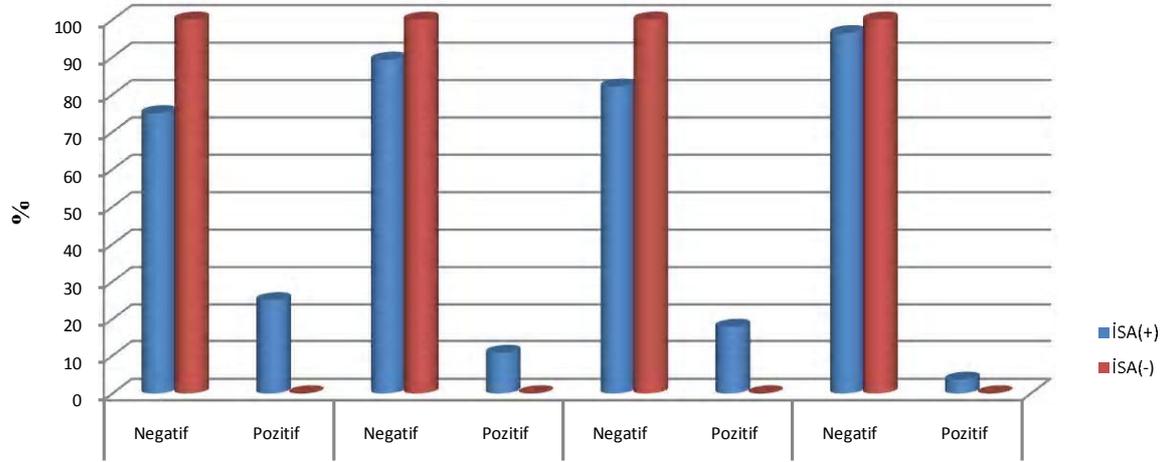
	İSA(+)		İSA(-)		p
	n	%	n	%	
<b>SPT</b>					
<b>İnek sütü</b>					
(-)	21	75	35	100	<b>0.002*</b>
(+)	7	25	0	0	
<b>Koyun sütü</b>					
(-)	25	89.3	35	100	0.082
(+)	3	10.7	0	0	
<b>Keçi sütü</b>					
(-)	23	82.1	35	100	<b>0.014*</b>
(+)	5	17.9	0	0	
<b>Deve sütü</b>					
(-)	27	96.4	35	100	0.444
(+)	1	3.6	0	0	

**Tablo XV.** İSA (+) ve İSA(-) olgularda yama testi (atopi patch test) ile koyun, keçi, deve sütü karşılaştırılması.

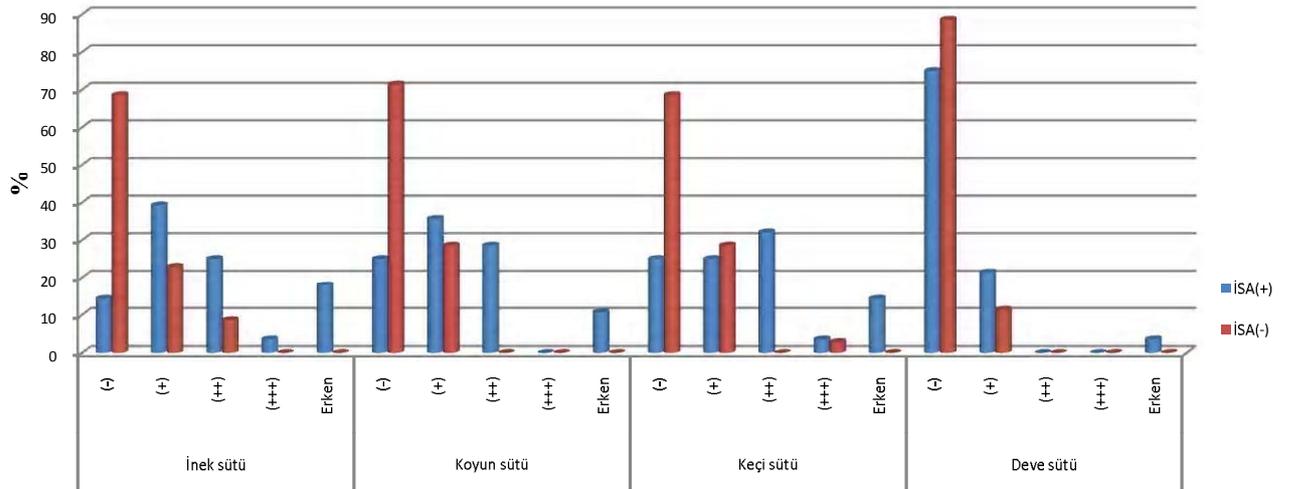
	İSA(+)		İSA(-)		
	n	%	n	%	
<b>APT</b>					
<b>İnek sütü</b>					
(-)	4	14.3	24	68.6	<b>&lt;0.001*</b>
(+)	11	39.3	8	22.9	
(++)	7	25	3	8.6	
(+++)	1	3.6	0	0	
Erken reaksiyon	5	17.9	0	0	
<b>Koyun sütü</b>					
(-)	7	25	25	71.4	<b>&lt;0.001*</b>
(+)	10	35.7	10	28.6	
(++)	8	28.6	0	0	
(+++)	0	0	0	0	
Erken reaksiyon	3	10.7	0	0	
<b>Keçi sütü</b>					
(-)	7	25	24	68.6	<b>&lt;0.001*</b>
(+)	7	25	10	28.6	
(++)	9	32.1	0	0	
(+++)	1	3.6	1	2.9	
Erken reaksiyon	4	14.3	0	0	
<b>Deve sütü</b>					
(-)	21	75	31	88.6	p=0.228
(+)	6	21.4	4	11.4	
(++)	0	0	0	0	
(+++)	0	0	0	0	
Erken reaksiyon	1	3.6	0	0	

\*p<0.05

**Şekil 4.** İnek, koyun, keçi, deve sütlerinin prick deri testi ile değerlendirilmesi.



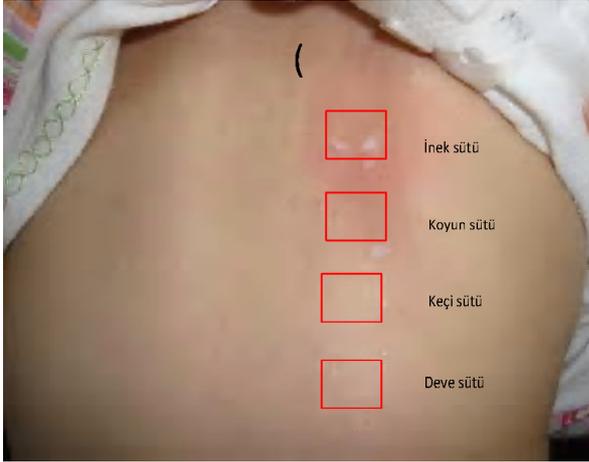
**Şekil 5.** İnek, koyun, keçi, deve sütlerinin atopi yama testi ile değerlendirilmesi.



**Resim 1:** Prick deri testi ile inek, koyun ve keçi sütü ile raeaksiyon gösteren olgunun fotoğrafı gösterilmiştir (ADÜ Tıp Fak. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları BD. 2010, İsim:H.A.A Protokol no:291012)



**Resim 2:** APT ile 15. dakikada inek sütüne erken reaksiyon veren olgunun fotoğrafı gösterilmiştir. (ADÜ Tıp Fak. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları BD. 2010, İsim: E.D. Protokol no:363688)



**Resim 3:** APT ile keçi sütüne 48. saatte pozitif reaksiyon veren olgunun fotoğrafı gösterilmiştir. (ADÜ Tıp Fak. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları BD. 2010, İsim: H.İ.S. Protokol no:345635)



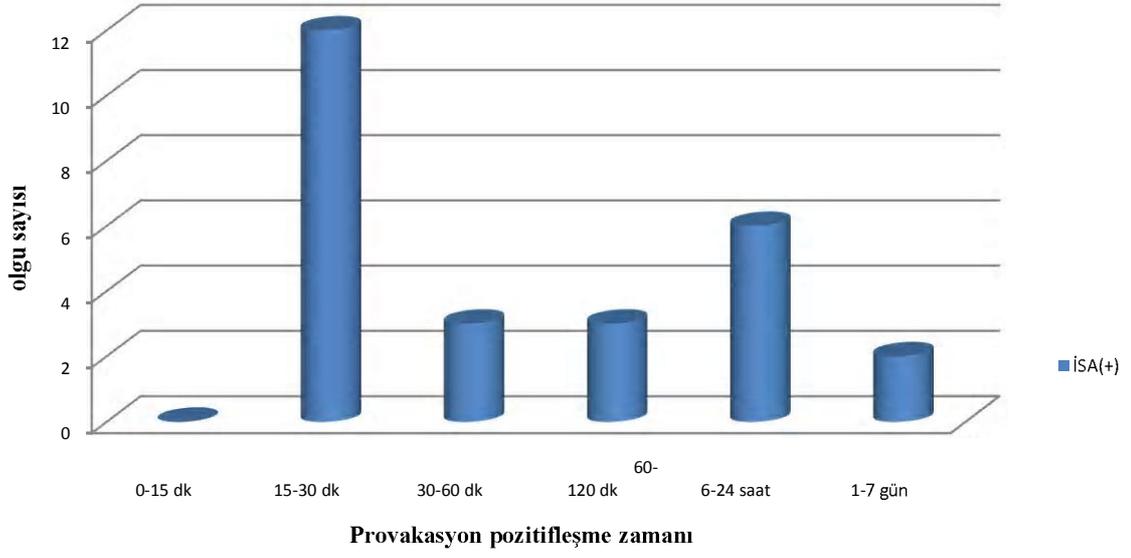
### 3.6. Olguların açık besin provakasyonu sonuçlarının değerlendirilmesi

Toplam 63 olgudan 61'ine açık besin yüklemesi yapıldı. Bir olguda inek sütü ile anafilaksi öyküsü olması nedeniyle deri testi pozitif olan bir olguda aile onayının alınamaması nedeniyle besin yüklemesi yapılamadı. Test sonrası tüm olgular 24 saat gözlem altında tutuldu, taburculuk sonrası 200 ml/gün inek sütü alan olgular geç reaksiyon açısından izlendi ve bir hafta sonra yeniden değerlendirildi. Semptomları pozitifleşen olgular inek sütü ile geç reaksiyon olarak değerlendirildi. Provakasyonu pozitifleştiren miktar ve süre kaydedildi. İSA(+) olguların %69.2'sinde ilk altı saatte, %30.8'inde 6 saat-7 gün arasında reaksiyon saptandı. Açık besin provakasyonu yapılan 61 olgunun 18'inde test sırasında reaksiyon gözleendiği için pozitif kabul edilip test sonlandırıldı. 8 olguda bir haftalık 200ml/gün inek sütü alımı sırasında semptomları belirginleştiği için test pozitif kabul edildi. Açık besin provakasyonu ile İSA tanısı konulan tüm olgulara eliminasyon diyeti başlandı. Eliminasyon diyetinde AAF kullanıldı, anne sütü alan olgularda anne sütü ile reaksiyon tariflemeyen olgularda anneye eliminasyon diyeti verilmezken; anne sütü ile reaksiyon tarifleyen olgularda anne de eliminasyon diyetine alındı. Tablo XVI.'da, şekil 6 ve şekil 7'de İSA(+) olgularda provakasyon pozitifleşme zamanı ve provakasyonu pozitifleştiren süt miktarı gösterildi. Olguların açık besin provakasyonu öncesi monitorizasyonu ve ön hazırlığı Resim 4'te, test sırasında ağız çevresi ve yüzde deri bulguları gelişen olgunun fotoğrafı Resim 5'te, göğüs ön duvarında deri bulguları gelişen olgunun fotoğrafı Resim 6'da gösterilmiştir.

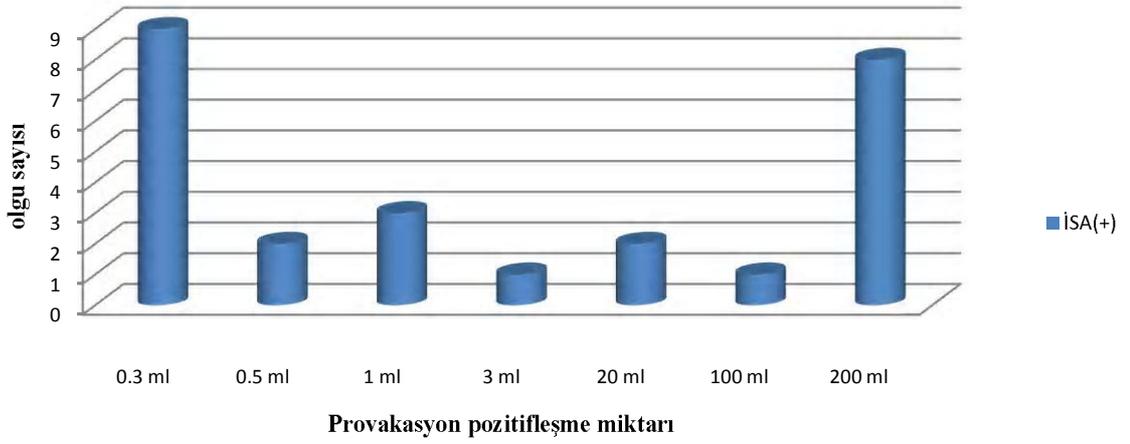
**Tablo XVI.** İSA(+) olgularda provakasyon sonuçlarının değerlendirilmesi.

	İSA(+)	
	n: 26	%
<b>Provakasyon pozitifleşme zamanı</b>		
0-15 dk	0	0
15-30 dk	12	46.2
30-60 dk	3	11.5
60-120 dk	3	11.5
6-24 saat	6	23.1
1-7 gün	2	7.7
<b>Provakasyon pozitifleşme miktarı</b>		
0.3 ml	9	34.6
0.5 ml	2	7.7
1 ml	3	11.5
3 ml	1	3.8
20 ml	2	7.7
100 ml	1	3.8
200 ml	8	30.8

Şekil 6. İSA(+) olgularda provakasyon pozitifleşme zamanı gösterildi.



Şekil 7. İSA(+) olgularda provakasyonu pozitifleştiren süt miktarı gösterildi.



**Resim 4:** Olgunun provakasyon öncesi moniterizasyonu ve ön hazırlığı gösterilmiştir. (ADÜ Tıp Fak. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları BD. 2010, İsim: E.S.A. Protokol no:277729)



**Resim 5:** Olgunun provakasyon sırasında ağız çevresi ve yüzde gelişen deri bulguları gösterilmiştir. (ADÜ Tıp Fak. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları BD. 2010, İsim:H.A.A. Protokol no:291012)



**Resim 6:** Olgunun provakasyon sırasında göğsünde gelişen deri bulguları gösterilmiştir. (ADÜ Tıp Fak. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları BD. 2010, İsim: E.D. Protokol no:363688)



### 3.7. Spesifik IgE, SPT ve APT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sonuçları

Açık besin provakasyon testi ile İSA tamısı konulan hastalarda tanı koyma açısından spesifik IgE, SPT, APT(15.dk, 48.saate) için duyarlılık, özgüllük pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplandı. Sonuçlar tablo XVII'da gösterildi. Erken ve geç reaksiyon veren olgular birlikte değerlendirildiğinde, duyarlılığın en fazla spesifik IgE ile (%50), özgüllüğün SPT ve APT(15.dk) ile (%100), PPD'in SPT ve APT(15.dk) ile (%100), NPD'in spesifik IgE ile (%65); erken reaksiyon veren olgularda, duyarlılığın en fazla spesifik IgE ile (%50), özgüllüğün SPT ve APT(15.dk) ile (%100), PPD'in SPT ve APT(15.dk) ile (%100), NPD'in spesifik IgE ile (%74.3); geç reaksiyon veren olgularda, duyarlılığın en fazla spesifik IgE (%37.5) ve APT(48.saate)(%37.5) ile, özgüllüğün SPT ve APT(15.dk) ile (%100), PPD'in APT(48.saate)(%50), NPD'in APT(48.saate) (%86.5) ile belirlenebildiği gösterildi. LR+ ve LR- değeri SPT ve APT (15. Dk)'in özgüllüklerinin %100 olması nedeniyle hesaplanmadı. LR+ değeri en yüksek geç reaksiyonların APT 48. saat değerlendirmesi ile olduğu (4.48) saptandı. Çalışmamızda spesifik IgE'nin 2.89 IU/ml olduğu değerde PPD'in %80, 3.15 IU/ml olduğu değerde PPD'in %100 olduğu saptandı.

**Tablo XVII.** Deri delme testi, atopi yama testi ve spesifik IgE değerlerinin erken ve geç reaksiyonlarda özgüllük, duyarlılık, PPD ve NPD değerleri gösterilmiştir.

	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	PPD(%)	NPD(%)	LR+	LR-
Spesifik IgE	50	74.3	60.9	65	1.92	0.67
SPT	25	100	100	62.5		
APT(15.dk)	17.9	100	100	60.3		
APT(48.saate)	28.6	91.4	72.7	61.5	3.33	0.78
<b>Erken reaksiyon</b>						
Spesifik IgE	50	74.3	50	74.3	1.92	0.67
SPT	27.8	100	100	72.9		
APT(15.dk)	16.7	100	100	70		
APT(48.saate)	27.8	91.4	62.5	71.1	3.23	0.79
<b>Geç reaksiyon</b>						
Spesifik IgE	37.5	74.3	25	83.9	1.46	0.84
SPT	0	100	0	81.4		
APT(15.dk)	0	100	0	81.4		
APT(48.saate)	37.5	91.4	50	86.5	4.36	0.68

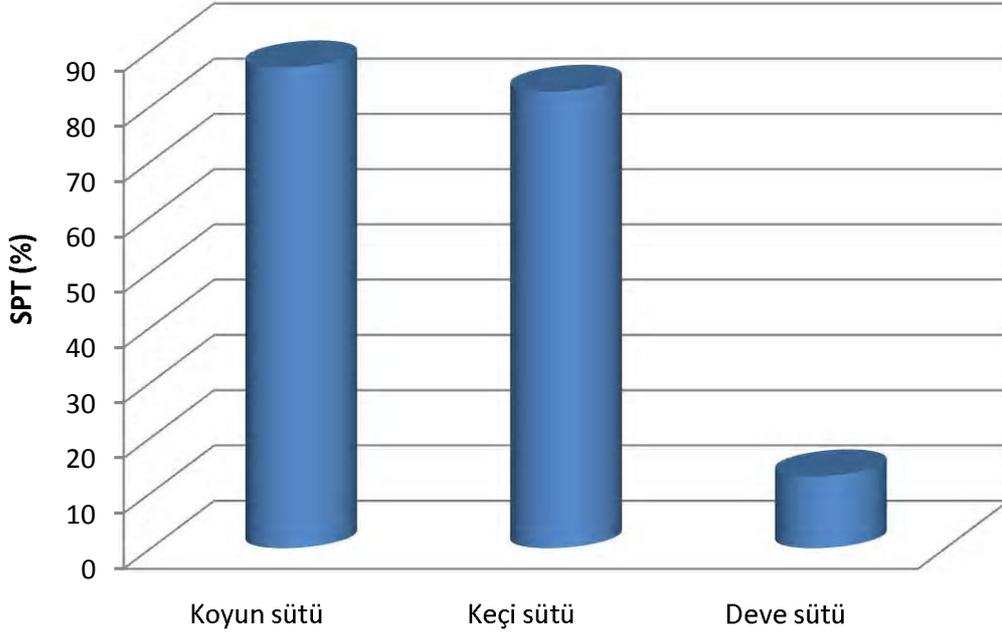
### 3.8.İnek sütü ile diğer memeli sütleri arasındaki çapraz reaksiyonların değerlendirilmesi

Tablo XVIII, şekil 8 ve şekil 9’da İSA olan olguların diğer memeli sütleri ile arasındaki çapraz reaksiyon oranları gösterilmektedir. İSA(+) olgularda SPT ile çapraz reaksiyon oranları değerlendirildiğinde en yüksek koyun sütü (%87), en düşük deve sütü (%13); APT ile çapraz reaksiyon oranının en yüksek koyun sütü (%90), en düşük deve sütü ile olduğu saptandı.

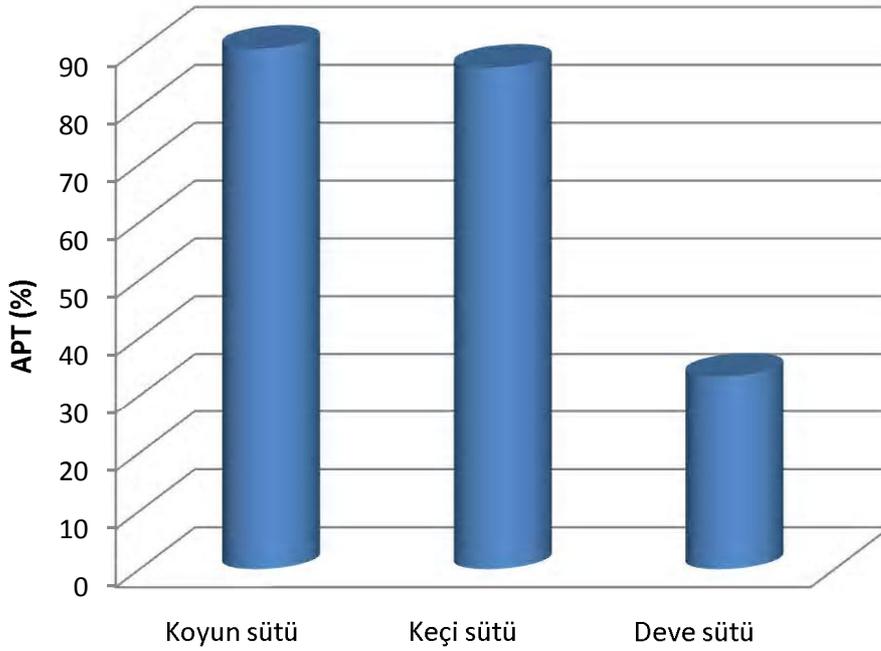
**Tablo XVIII:** İnek sütü ile diğer memeli sütleri (koyun, keçi, deve)arasındaki çapraz reaksiyonların değerlendirilmesi

	SPT(%)	APT(%)
<b>Koyun sütü</b>	87	90
<b>Keçi sütü</b>	82.6	86.7
<b>Deve sütü</b>	13	33.3

**Şekil 8.** İSA (+) olguların deri prick test ile koyun, keçi, deve sütleri ile arasındaki çapraz reaksiyon oranları gösterilmektedir.



**Şekil 9.** İSA (+) olguların atopi yama testi ile koyun, keçi, deve sütleri ile arasındaki çapraz reaksiyon oranları gösterilmektedir.



#### 4. TARTIŞMA

Son yıllarda tüm dünyada solunum yolu ve besin alerjilerinin prevalansında ciddi bir artış yaşanmaktadır. Atopik hastalıklarda, atopik marş olarak bilinen süreçte besin alerjileri ve atopik dermatit ilk sırada yer almaktadır. Süt çocukluğu döneminde, besinlerle karşılaşma sonrası mukozal immunitede immun yanıtın TH2 yönünde gelişmesi, oral toleransın oluşmamasına, dolayısıyla besin alerjilerinin gelişmesine neden olmaktadır. Hijyen hipotezinde; batılı yaşam tarzı, sık antibiyotik kullanımı, aşılama sonrası viral enfeksiyonların azalması, küçük ve kapalı aile ortamı, ev içi kirleticilerin ve alerjenlerin artışı atopik hastalıkların ve besin alerjisi prevalansının artışı ile ilişkilendirilmektedir(3). En sık besin alerjileri inek sütü, yumurta, buğday, fıstık, fındık, soya, balık ve kabuklu deniz ürünleridir(4). Besin alerjileri oral alerji sendromu, akut ürtiker, morbiliform döküntü, bronkospazm, anaflaktik şok, bulantı, kusma, kronik ishal, kabızlık, kanlı dışkılama, atopik dermatit, astım, büyüme gelişme geriliği gibi farklı klinikle karşımıza çıkabilmektedir. Besin alerjilerini tetikleyen immunolojik mekanizmanın tipine (IgE, IgE olmayan ve karışık tip) göre tanı yöntemleri farklıdır. Erken reaksiyonlarda, SPT ve spesifik IgE; geç reaksiyonlarda, APT'nin duyarlılığının daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kuşku besinle yapılan eliminasyon diyeti ve besin provakasyonları tüm immunolojik mekanizmalarla oluşan besin alerjilerinde kullanılan tanı yöntemleridir. ÇKPKBP tanıda 'altın standart'tır. Çoğu besine karşı oluşan duyarlılık yaşla beraber azalmaktadır, İSA'nin %50'si birinci yaşta, %70'i ikinci yaşta, %85'i üçüncü yaşta gerilediği bildirilmektedir(7). Besin alerjileri atopik hastalıklar açısından risk oluşturması nedeniyle astım, alerjik rinit, atopik dermatit gelişimi açısından izlenmelidir (8).

Çalışmamızda; atopik çocuklarda inek sütü alerjisi sıklığını, olguların demografik özelliklerini ve beslenme öykülerini, diğer memeli sütleri ile arasındaki çapraz duyarlılığı ve tanısal testlerin duyarlılıklarını değerlendirmeyi amaçladık. Atopik dermatit ve/veya hışıltılı çocuk tanılarıyla izlenen 0-2 yaş arası toplam 63 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri, beslenme ve ek besinlere geçiş özellikleri, öz ve soygeçmişteki atopi öyküsü sorgulandı. Tam kan sayımı, total IgE ve spesifik IgE için kan örneği alındı. Tüm olgulara inek, koyun, keçi ve deve sütü ile SPT ve APT yapıldı. İnek sütü ile 15 gün eliminasyon diyeti sonrası yine inek sütü ile açık besin provakasyonu yapıldı. Olgular açık besin provakasyon sonucuna göre İSA(+) ve İSA(-) olarak iki gruba ayrıldı.

Hijyen hipotezine göre kalabalık aile ortamının ve kardeş sayısı fazlalığı atopik hastalıklarda koruyucu özelliği olduğu öne sürülmektedir(3,95). Çalışmada İSA(+) ve İSA(-) olgularda kardeş sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamakla beraber, her iki grupta da olguların büyük kısmının ilk çocuk olduğu (İSA(+)) %61, İSA(-)) %49, veya tek kardeşi olduğu (İSA(+)) %36, İSA(-)) %43) saptanmıştır. İSA(+) grubun %97'si, İSA(-) grubun %92'si ilk çocuk olduğu ya da tek kardeşe sahipti. Çalışma grubumuzu atopik dermatit ve astım prediktif indeksi pozitif hışıltılı atopik olguların oluşturması nedeniyle kontrol grubu ile karşılaştırılmamasına rağmen hijyen hipotezinde olduğu gibi kardeş sayısı azlığı atopi için bir risk faktörü olduğu düşünüldü.

Anne sütü, atopik hastalıklardan koruduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle anne sütünde bulunan TGF  $\beta$ , sekretuar IgA, sCD14 ve IL-10'un oral toleransın gelişiminde katkısı olduğu ve atopik hastalıklardan koruduğu gösterilmiştir(90,91,96,97). Atopik annelerin emzirmelerinde konusunda tartışmalar bulunmakla beraber, bu bebeklere anne sütü verilmemesi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır(89). Ek besinlerle mukozal immunitenin TH1 ya da TH2 yanıtı oluşturması, doz, zamanlama ve genetik yatkınlık ile ilişkilidir. Atopik hastalıkların gelişinde gen-çevre etkileşimi çalışmalarda gösterilmiştir (98,99). Atopi açısından yüksek riskli bebeklerde riskli gıdaların daha geç başlanması konusunda görüş birliğine varılmıştır(83). Amerikan Pediatri Akademisi aile öyküsü olan yüksek riskli bebeklerin anne sütü veya hipoalerjenik formula ile beslenmesini, bu bebeklerde altıncı aya kadar katı gıda, bir yaşına kadar süt, iki yaşına kadar yumurta ve üç yaşına kadar fındık, fıstık ve balık verilmemesini önermektedir (83). Çalışmada yalnız anne sütü alma süresi ortalaması İSA(+)'lerde 5 ay İSA(-)'lerde 4 ay, toplam anne sütü alma süresi ortalaması İSA(+)'lerde 11.75 ay İSA(-)'lerde 10.71 ay olduğu bulunmuştur. Ek besinlere başlama zamanı İSA(+)'lerde 5 ay İSA(-)'lerde 6 ay, formül mama başlama zamanı İSA(+)'lerde 3 ay İSA(-)'lerde 3 ay, inek sütü alma zamanı İSA(+)'lerde 9 ay İSA(-)'lerde 12 ay olduğu saptanmıştır. İSA(+) olguların %68'inin formül süt, %46.4'ünün inek sütü, %7.1'inin diğer memeli sütleri; İSA(-) olguların %71.4'inin formül süt, %71.4'ünün inek sütü, %5.7'sinin diğer memeli sütlerini aldığı saptandı. Çalışmada İSA'de anne sütü alma süresi ve formül mama başlama zamanında anlamlı bir fark olmadığı gösterildi.

Annenin gebelik ve emzirme dönemindeki beslenmesi ve bu beslenmenin atopik hastalıklardan koruyucu ya da tetikleyici rolü pek çok çalışma ile araştırılmış ve bu konuda çok farklı görüşler bulunmaktadır(84,85,100,101,102). Özellikle yüksek riskli bebeklerde anne sütü ile geçen alerjenlerin besin alerjilerini tetikleyebileceği fikri ile annelere antialerjik

diyet verilmiş ve çocuklar atopik hastalık gelişimi açısından izlenmişlerdir. İsveç'te yapılan araştırmada gebeliğin son trimestrinde inek sütü ve yumurtadan kaçınmanın ilk beş yılda bebeği atopik hastalıklardan korunmadığı gösterilmiştir (100,101). Diğer çalışmada ise; annenin emzirme döneminde alerjenik besinlerden kaçınması ve bebeklerin anne sütü ile beslenmesinin 12-24 aya kadar besin alerjisi ve atopik hastalık sıklığını azalttığı gösterilmiştir (102). Bu konuda çok çalışma olmakla beraber metanalizler sonucunda annelere gebelik ve emzirme döneminde antialerjik diyet verilme konusunda yeteri kadar veri bulunmaması nedeniyle diyet kısıtlaması önerilmemektedir (89). Diğer tartışılmalı konu da annelere gebelik ve emzirme döneminde omega 3 ve probiyotik desteği verilmesinin atopik hastalıklardan koruyucu olduğu düşüncesidir. Hamilelik ve emzirme sürecinde annenin omega 3'ten zengin beslenmesi atopik hastalıklardan koruduğunu gösteren çalışmalar(84,85) olduğu gibi, etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da (86,88) bulunmaktadır. Gebelik ve emzirme döneminde omega 3 almanın çocukta atopik hastalıklardan koruduğunu gösteren yeterli veri bulunmaması nedeniyle henüz kullanımı önerilmemektedir(103,104). Çalışmalarda, yüksek riskli bebeklerin annelerine probiyotik verilmiş atopi gelişim açısından çocuklar izlenmiştir. Çalışmalarda probiyotiklerin atopik hastalıklardan koruyucu etkileri gösterilirken(87) bazı çalışmalarda bu koruyucu özelliği olmadığı(105) gösterilmiştir. Probiyotiklerin henüz atopik hastalıklardan koruduğunu kanıtlayan yeteri kadar veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, annelerin gebelik ve emzirme dönemindeki diyetleri sorgulanmış İSA(+) annelerin %57.1'inin günde en az iki bardak süt içtiği, %89.3'nün haftada bir kez balık yediği; İSA(-) annelerin %82.9'unun günde en az iki bardak süt içtiği, %100'ünün haftada en az bir kez balık yediği saptanmıştır. Çalışmamızda İSA(+) annelerde inek sütü içme oranı İSA(-) annelere göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum; İSA(+) olan olguların annelerinde de süte karşı duyarlılık nedeniyle süt içmeyi reddetmesi ile açıklanabilmektedir. İSA(-) olgularda, İSA(+) göre düzenli balık yeme oranı daha fazla bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, İSA(-) olan olguların annelerinde balık yemenin daha fazla bulunması, düzenli balık yemenin atopik çocuklarda İSA'ne karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Atopik hastalıkların gelişiminde gen ve çevre etkileşimi çok önemlidir. Alerjik hastalıklarla yatkınlık ile ilişkili pek çok gen çalışmalarda gösterilmiştir (98,99). Ailedeki atopi öyküsü, atopik dermatit ve astım prediktif indeksi için majör risk faktörleri arasındadır. Çalışmamızda İSA(+) ve İSA(-) gruplar arasında ailedeki atopi oranları arasında anlamlı bir

farklılık saptanmamakla beraber her iki grupta da annede atopi hikayesinin babaya göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışma grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılma yapılmamasına rağmen annedeki atopi öyküsünün çocuktaki atopik hastalık için daha belirleyici olduğu düşünüldü.

Atopik dermatit prevalansı, son yıllarda belirgin artmış ve son 40 yılda çocuklarda, %3-5'ten, %20 düzeylerine kadar yükselmiştir (106). AD, önemli dermatoallerjik hastalık olmanın ötesinde, özel nitelikleri olan ve atopik ilerlemeyi (atopik marş) başlatan bir sendromdur. Yapılan çalışmalar, 'atopik marş'olarak adlandırılan süreçte önce AD, daha sonra ise sırasıyla besin alerjisi, allerjik rinit (AR) ve astım geliştiğini ortaya koymaktadır. Yalnızca çok hafif AD'li çocuklarda solunum yolu alerjisi gelişiminin olmadığı; başka bir deyişle AD şiddetinin daha sonraki dönemlerde astım gelişimi açısından önemli bir risk etmeni olduğu gösterilmiştir (107). Özellikle son 20-30 yılda yapılan bir çok çalışmada, AD'li sütçocuklarında inek sütü ve yumurtanın doğrudan alevlenmelere neden olabileceği bildirilmekte; polenlerle çapraz reaksiyonu olan besinlerin ise (tıpkı inhalan allerjenler gibi) daha büyük çocuklarda, genç erişkinlik ve erişkinlik dönemindeki alevlenmelerden sorumlu olduğu üzerinde durulmaktadır. İnfant ve küçük çocuklarda atopi, kendisini AD ve besin alerjisi biçiminde göstermektedir. AD'li süt çocuklarında besin alerjisi prevalansı %20-80 [yeni verilere göre en az %50](108) arasında değişmektedir. Genel olarak süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemindeki her üç AD'li olgunun en az birinde besin alerjisi olduğu belirlenmiştir (108,109). Burks ve ark. 10 yıl arayla yayınladıkları iki çalışmanın birincisinde, ağırlık derecesi hafiften şiddetliye dek değişen, (110) AD'li çocuğun %33'ünde; 165 AD'li çocuğu değerlendirdikleri ikinci çalışmada ise olguların %38.7'sinde besin alerjisi olduğunu saptamışlardır (110,111). Yapılan başka bir araştırmada, yaş ortalaması 2.8 olan, orta-şiddetli AD'li 63 çocuğa oral provakasyon uygulanmış ve yine %37'sinde besin alerjisi olduğu belirlenmiştir (112). Guillet ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise, 250 AD'li çocuk değerlendirilmiş ve besin alerjisi ile AD şiddeti ve küçük yaş arasındaki bağlantı ortaya konulmuştur (113). AD olan süt çocuklarında erken başlangıç yaşı dermatitin yaygınlığı ve ağırlığı spesifik IgE düzeyi yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur (114). İki çalışmada besin alerjisi sıklığının deri lezyonlarının şiddeti ile ilişkisi olduğu gösterilmiş, orta şiddetli AD'de %33, ağır AD'de %93 besin alerjisi olduğu gösterilmiştir (113,115). Alerjik besinlerin, özellikle inek sütü ve yumurtanın erken dönemde alınması, atopik bireylerde bu besinlere karşı duyarlanma olasılığını arttırmaktadır. Besin allerjisinin eşlik ettiği AD'li olguların yaklaşık 1/3'ünde, sorumlu besinden sakınılması ile 1-2 yıl içinde duyarlılığın ortadan

kaybolduğu bildirilmektedir (108). Bu durum özellikle inek sütü, yumurta, buğday ve soya için geçerlidir. Yer fıstığı, fındık, ceviz ve balık antijenlerine karşı gelişmiş olan reaktivitenin gerileme olasılığı çok daha düşüktür (116). Benzer biçimde, infantil evrede inek sütü alerjisi olan AD'li çocuklarda, hem klinik bulguların daha ağır ve dirençli olduğu, hem de ileride diğer besin ve solunum yolu alerjilerinin gelişimi açısından yüksek risk taşıdıkları belirlenmiştir (117). Çalışmalarda AD'de tetikleyici besinlerin ÇKPKBP ile gösterilmesi ve eliminasyonunun, hastalığın şiddetini kontrol altına almada önemli olduğu gösterilmiştir(118).

Çalışmada olgular gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve deri bulguları olmasına göre beş farklı gruba ayrılmıştır. Tüm gruplar arasında İSA saptanma oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamakla beraber gastrointestinal sistem bulgusu olanların tamamında İSA(+) saptanmıştır (Tablo VIII). Çalışmamızda 63 olgunun 53'ünde AD tanısı mevcut olup, bunların 31'inde tek başına AD, 22'sinde eşlik eden hışıltılı ve/veya GIS semptomları vardı. Atopik dermatiti olan toplam 53 olgunun %47.1'inde, yalnız AD olanların %49'unda, AD+hışıltılı çocuk olanların %30'unda, AD+GIS ve AD+GIS+hışıltılı çocuk olanların %100'ünde İSA(+) saptandı. Çalışmalarda AD ağırlığının İSA tanı oranını artırdığı belirtilmektedir. Çalışmaya alınan AD'li olguların küçük yaş grubunda olması, hastanemizin üçüncü basamak hastane olması nedeniyle klinik skorlama yapılmamakla beraber klinik bulguların ağır olması, İSA'nin %47.1 gibi yüksek bir oranda saptanmasına neden olmuştur.

Besin alerjilerinde erken ve geç reaksiyonlar genellikle deri ve gastrointestinal sistem bulgusu olarak kendini gösterilmektedir. Besinlerin tetiklediği solunum bulguları tipik olarak deri ve gastrointestinal sistem bulgularına eşlik ettiği belirtilmektedir(4). Besin alerjilerine bağlı solunum sistemi bulguları üç grupta incelenmektedir. Besinlere bağlı anaflaksi, besinlere bağlı rinit, besinlere bağlı astım. Besin alerjilerinde solunum sistemi bulguları genellikle anaflaksi gibi sistemik reaksiyonların bir parçası olarak görülmektedir(6). Besin alerjilerine bağlı izole astım ya da alerjik rinit nadir görülen bulgulardandır. Süt çocukluğu dönemindeki besin alerjileri, ileriki dönemlerdeki solunum yolu alerjileri ve astım için risk oluşturmaktadır (119). Besin ilişkili astım küçük çocuklarda, büyük çocuklar ve erişkinlere göre daha yaygındır. Atopik dermatiti olan ve besin alerjisi provakasyon ile doğrulanmış olan çocuklar besin ilişkili astım için artmış riske sahiptir. Çalışmalarda besinlerle yapılan ÇKPKBP ile havayolu aşırı duyarlılığı ve astım ataklarının geliştiği gösterilmiştir. Nedeni açıklanamayan akut astım ataklarında besin alım öyküsü sorgulanmalı ve besin alerjilerinin solunum sistemi tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Besin alerjilerinde solunum sistemi bulguları sıklığını belirlemek zordur. Astımlı çocuk ve erişkinlerde besin alerjilerine bağlı solunum sistemi bulgularının doğrulanma sıklığı çocuklarda %2, erişkinlerde %8

gösterilmiştir (120,121). Bir çalışmada 300 astımlı hastanın %12'sinde (7 ay-80 yaş) besinlere bağlı alerjik reaksiyon öyküsü ya da spesifik IgE pozitifliği saptanırken bu olguların %22'sinde besinlere bağlı hışıltı atağı bildirilmiştir. Bu olguların 4-17 yaş çocuk grubunda olduğu gösterilmiştir (120). Diğer bir çalışmada (122) 2-9 yaş arası astım tanısıyla izlenen 140 çocuk besin alerjisi açısından değerlendirilmiş, hikaye ve spesifik IgE sonuçlarına göre 32 olguya besin provakasyonu yapılmış; %9.2'sinde besin provakasyonu sırasında solunum sistemi bulgusu, %5.7'sinde astım atağı ortaya çıktığı gösterilmiştir. Olguların birinde besin provakasyondaki tek pozitif bulgunun astım atağı olduğu gösterilirken, besin alerjisi ve astım beraberliğinin daha çok küçük çocuklarda ve öyküsünde atopik dermatit olanlarda görüldüğü saptanmıştır. Oehling ve ark. (123) çalışmasında 284 astımlı çocuğun %8.5'inde besin alerjilerine bağlı bronkospazm olduğu; bu reaksiyonun özellikle yaşamın ilk yılında ve tek besinle özellikle yumurta alerjisi olanlarda görüldüğü saptanmıştır. Businco ve ark.'nın (124) çalışmasında 10-76 ay arasındaki, atopik dermatiti ve İSA olan 42 olguda besin provakasyonu yapılmış, olguların %27'sinde astım atağı geliştiği gösterilmiştir. Besin ilişkili hışıltının atopik hastalığı olan küçük çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Hill ve ark.'nın (125) Avustralya'da yaptığı çalışmada yaş ortalaması 16/12 ay olan İSA tanılı 100 çocuk üç gruba ayrılmış ve provokasyon sonucu oluşan solunum sistemi bulguları oranları karşılaştırılmış. Erken reaksiyon veren spesifik IgE'si pozitif grupta; solunum sistemi bulgularının %29, non IgE aracılı GIS bulgusu olan grupta; solunum sistemi bulgularının %4, geç reaksiyon veren atopik dermatit ya da astım tanısı alan grupta solunum sistemi bulgularının %50 olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 6 yaş altındaki astımlı çocuklarda yumurta ve süt gibi majör alerjenlerle yapılan provakasyonda solunum sistemi bulgusunun %4 gibi düşük bir oranda olduğu saptanmıştır (126). İnal ve ark.'larının 1 ay-3 yaş arası hışıltılı çocuklarda etiyojolojiyi belirlemek için yaptıkları çalışmada 165 olgunun 14'ünde deri testi ile, 54'ünde spesifik IgE değerlendirilmesi ile besinlere karşı duyarlılığın olduğu gösterilmiştir (127). John Hopkins Hastanesi'nde atopik dermatit tanısıyla takipli 6 ay-30 yaş arası çoklu besin alerjisi ve çoğu önceden astım tanısı alan 320 olgu ÇKPKBP ile solunum bulguları açısından monitorize edilmiş, 64 olguda besin provakasyonu pozitif saptanmış. Pozitif reaksiyonların 2/3'ünde solunum sistemi bulguları geliştiği gösterilmiş. Klinik bulgulara göre besin alerjilerine bağlı astım cevabı sıklığına bakıldığında; astımı olan çocuklarda %5.7, inek sütü alerjisi olan süt çocuklarında %29, atopik dematitli olan çocuklarda %17-27 oranında besin alerjilerine bağlı bronkospazm geliştiği gösterilmiştir (119).

Çalışmamızda AD ve/veya hışıltılı çocuk tanılarıyla izlenen 63 olgunun 61'ine açık besin provakasyonu yapıldı. Provakasyon yapılan tüm olguların kardiyak nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve doz artımı sonrası 15 dakikalık aralıklarla nazal semptomlar ve akciğer oskültasyon bulguları kaydedildi. Yalnız hışıltılı çocuk tanılı 10 olgunun 3'ünde (%30) İSA(+) saptandı. Süt ile anaflaksi geçiren ve hışıltılı çocuk grubunda olan bir olguya spesifik IgE'si cut-off değerinin üzerinde olması ve deri testinin pozitif saptanması nedeniyle provakasyon testi yapılmadı. Yalnız hışıltılı çocuk grubunda olan iki olguda provakasyon sırasında rinit bulguları (burun kaşıntısı, hapşırık) gelişti. Yine AD ve AD+hışıltılı çocuk grubunda olan 9 olguda provakasyonu pozitifleştiren deri bulgularına burun kaşıntısı ve hapşırık gibi rinit bulgularının eşlik ettiği saptandı. Açık besin provakasyonu ile İSA(+) saptanan 26 olgunun 11'inde (%43) rinit bulgularının olduğu görüldü.

Atopik hastalıklarda eozinofili ve total IgE yüksekliği beklenen bulgular arasındadır. Çalışma grubumuzda İSA(+) olgularda eozinofil düzeyinin %4'ün üzerinde olduğu ve total IgE'nin İSA(-) gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda atopik çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber İSA olmanın eozinofil düzeyini ve total IgE'yi artırdığı gösterilmiştir.

Provakasyon testlerinin riskli olması ve zaman alması nedeniyle besin alerjilerinin tanısında spesifik IgE ve deri testlerinin altın standart olan provakasyon testlerine göre duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'lerinin belirlenmesi önemlidir. PPD'in >%95 saptandığı değerlerin üzerinde bulunan olgularda bu testler ile besin alerjisi tanısı konulabilir. Cut-off değerinin belirlenmesi için pek çok araştırmacı bu konuda farklı çalışmalar yapmıştır. Sampson'ın (127) yaş ortalaması 5.2 olan İSA şüpheli 109 AD'li çocukta yaptığı çalışmada provakasyon testleri ile olguların %50'sinde İSA olduğunu gösterilmiş ve  $\geq$ %95 PPD Pharmacia CAP ile spesifik IgE  $\geq$ 32 kU/L iken; duyarlılığın %51, özgüllüğün %98 olduğu gösterilmiştir. Sampson'un yaptığı başka bir çalışmada (128) %61'i AD, %50'si astım olan 100 olgunun %62'sine provakasyon testleri ile İSA tanısı konulmuş ve PPD $\geq$ %95 olan olgularda spesifik IgE'nin cutt-off değeri 15 kU/L (duyarlılık %57, özgüllük %94, LR+=9.5 ) olduğu gösterilmiştir. Roehr ve ark.'nın çalışmasında (129) yaş ortalaması 13 ay olan AD tanılı ve İSA şüphesi olan 71 olgunun ÇKPKBP ile %63'üne İSA tanısı konulmuş; spesifik IgE>0.35 kU/L alındığında, duyarlılık %84, özgüllük %38, PPD %70; spesifik IgE>3.5 kU/L alındığında, PPD'in %83; spesifik IgE  $\geq$ 50 kU/L alındığında özgüllük ve PPD'in %100 olduğu gösterilmiştir. Garcia-Ara ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (71) yaş ortalaması 4.8 ay olan ve İSA şüphesi olan 170 çocuk dört yıl boyunca prospektif olarak izlenmiş ve açık besin

provakasyonu ile %44'üne İSA tanısı konulmuş; İSA için cut off değerinin  $\geq 5$  kU/L olduğu gösterilmiştir. Saarinen ve ark.'nın çalışmasında (130) İSA şüpheli yaş ortalaması 7 ay olan 239 çocuk çalışmaya alınmış, %48 olguya açık besin provakasyonu ile İSA olduğu gösterilmiştir. Cut-off değer 3.5kU/L olarak alındığında PPD'in %94, duyarlılığın %25, özgüllüğün %98 olduğu gösterilmiş ve LR %12.5 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda spesifik IgE değerinin 2 yaş altında  $>5$  kU/L, 2 yaş üstünde  $>15$  kU/L olması İSA tanısı için cut-off değer olarak kabul edilmektedir (128,129).

Çalışmamızda spesifik IgE'nin bütün reaksiyonlar için duyarlılık %50, özgüllük %74.3, PPD %60.9, NPĐ %65; erken reaksiyonlar için duyarlılık %50, özgüllük %74.3, PPD %50, NPĐ %74.3; geç reaksiyonlar için duyarlılık %37.5, özgüllük %74.3, PPD %25, NPĐ %83 olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda spesifik IgE'nin 2.89 IU/ml olduğu değerlerde PPD'in %80, 3.15 IU/ml olduğu değerlerde PPD'in %100 olduğu saptanmıştır.

Tüm yaş gruplarında deri testleri yapılabilmesine rağmen bazı durumlarda deri testlerinin duyarlılığı azalmıştır. Özellikle gıdalarla yapılan deri testlerinde ticari ekstraktların kullanılması alerjenlerin stabil olmaması nedeniyle yalancı negatifliğe neden olabilmektedir. Yine bir yaş altındaki çocuklarda deri testi duyarlılığının düşük olması nedeniyle SPT ile deri testi negatifliği, iki yaş altındaki çocuklarda endurasyon çapının normalden daha küçük olması sık karşılaşılan bir sorundur. Lokal steroid tedavisi veya yüksek doz sistemik steroid kullanımı da endurasyon çapının küçük olmasına yol açabilmektedir (5). Küçük çocuklarda deri testi duyarlılığının azaldığını göstermek amacıyla iki yaş altındaki 78 çocukta yapılan çalışmada erişkin olgulara göre pozitif kontrol ile oluşan endurasyon çapının çocuklarda daha küçük olduğu gösterilmiştir (132). Çalışmalarda SPT'nin duyarlılığının %80'den fazla özgüllüğünün ise %50 civarında olduğu gösterilmiştir. Genel olarak SPT'nin ÇKPKBP ile karşılaştırıldığında pozitif testlerin olguların yaklaşık %50'sinde besin alerjisi olasılığını gösterdiği, negatif testlerin ise %95 oranında IgE'ye bağlı besin alerjilerini dışladığı kabul edilir (5). Yapılan farklı çalışmalarda SPT ile endurasyon çapının 8 mm (133) ve 12.5 mm (134) olması cut-off değer olarak kabul edilmiş ve bu değer üzerinde saptanan olgularda provakasyon ihtiyacını azaltabileceği öne sürülmüştür (PPĐ%95). SPT için kullanılan alerjenin cinsi de önemlidir. Özellikle gıdalarla yapılan testlerde alerjen ekstraktların stabil olmaması nedeniyle taze gıdalarla prick to prick yönteminin yapılması önerilmektedir. Calvani ve ark.(135) çalışmasında deri testleri için süt ya da ticari alerjen ekstrakt kullanımını (kazein, alfa laktoalbumin, beta laktoglobulin) karşılaştırmış, sütün NPĐ'inin %98 ile en yüksek değer olduğu, kazeinin ise özgüllük ve PPD'inin (%85) süte göre daha yüksek olduğu

gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada endurasyon çapının alfa laktoalbumin için 12 mm, kazein için 9 mm, beta laktoglobulin için 10 mm, taze süt için 15 mm den büyük ölçülmesinin cut-off değeri olduğu gösterilmiştir (PPD%95).

Çalışmamızda tüm olgulara tam yağlı pastörize süt ile prick to prick yöntemi ile deri testi yapılmıştır. Tüm olgularda duyarlılık %25, özgüllük %100, PPD %100, NPD %62.5; erken reaksiyon verenlerde duyarlılık %27.8, özgüllük %100, PPD %100, NPD %72.9; geç reaksiyon verenlerde özgüllük %100, NPD %81.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda duyarlılık ve NPD diğer çalışmalara oranla daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızı oluşturan olguların yaş grubunun küçük olması nedeniyle deri duyarlılığının daha az olması, deri testi öncesi lokal tedavi ve steroid tedavilerinin yeterli sürelerde kesilmesine rağmen, atopik dermatitli olguların lokal steroid ve hışıltılı çocuk grubunu oluşturan olgularımızın sistemik steroid tedavisi alması deri testi duyarlılığını değiştirmiş olabileceği düşünüldü.

Günümüzde bazı çalışmalarda APT'in atopik dermatit, alerjik eozinofilik özafajit gibi hücrel immuniteye bağlı mekanizmaların sorumlu oldukları hastalıkların tanısında yararlı oldukları gösterilmiştir (67) Bu yöntem ile besin provakasyonlarına bağlı geç reaksiyonların daha iyi gösterildiği belirtilmektedir. Ancak yöntemin uygulama ve değerlendirme şekli yeteri kadar standardize edilmediği için ve basit irritasyon reaksiyonlarını ayırt etmek gerektiği için testin bu konuda eğitimli ve deneyimli kişiler tarafından yapılması gerekmektedir. Testin duyarlılığı ve tanı koyma oranları ile ilgili yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Yaş ortalaması 13 ay olan AD tanılı 437 olgu besin alerjisi şüphesiyle değerlendirilmiş, besin spesifik IgE, SPT ve APT yapılmış provakasyon testlerine göre testlerin duyarlılığı değerlendirildiğinde; spesifik IgE veya SPT'nin, APT ile beraber değerlendirilmesinin PPD'e katkısının minimal olduğu(%0.5-%14) günlük pratikte zaman alıcı bir test olması ve değerlendirilmesi ile ilgili deneyimli kişiler gerektirmesi nedeniyle çok pratik olmadığı belirtilmiştir (70). Premature bebeklerde İSA tanısında APT'nin yerinin araştırıldığı başka bir çalışmada; yaş ortalaması 42 gün olan ve GIS bulguları nedeniyle İSA'den şüphelenilen 14 bebek (ortalama doğum zamanı 32 GH) AAF ile eliminasyon diyetine alınmış; 10 bebeğin eliminasyon diyetiyle GIS semptomlarının gerilediği görülmüş; tanısal testler ile değerlendirildiğinde SPT ve spesifik IgE'nin tüm olgularda negatif olduğu saptanırken 7 bebekte APT ile inek sütüne karşı pozitif reaksiyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada premature bebeklerde APT'nin tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir (68). Diğer bir çalışmada besin ilişkili GIS semptomu bulunan yaş ortalaması 23 ay olan 60 olgu provakasyon testleri değerlendirildiğinde 31 olguda inek sütüne, 19 olguda yumurtaya, 2 olguda una karşı reaksiyon saptanmıştır. Spesifik IgE, SPT ve APT'nin tanısal değeri incelendiğinde; İSA saptanan olgularda taze gıda ile yapılan APT'nin

duyarlılığı %64.5, özgüllüğü %95.8, PPD'i %95.2, NPD'i %67.6 olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada provakasyon testlerine göre SPT'nin duyarlılığı daha yüksek saptanırken, APT'nin özgüllüğünün ve PPD'inin daha yüksek olduğu gösterilmiş. Çalışmanın sonucunda GIS semptomları olan besin alerjili olgularda SPT, APT ve spesifik IgE'nin birlikte değerlendirilmesinin tanı oranlarını artırdığı ve özellikle bu testin taze gıdalarla yapılmasının testin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (69). Roehr ve ark.'nın yaptıkları çalışmada besin alerjisi şüpheli yaş ortalaması 13 ay olan AD tanılı 98 çocuk, spesifik IgE, SPT ve APT ile değerlendirilmiş, provakasyon testi sonuçlarına göre duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanmış. İSA olanlarda PPD'in en yüksek APT ile olduğu (%95) ve APT'nin SPT yada spesifik IgE ile birlikte değerlendirilmesinin PPD'i daha da artırdığı (%100) gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda AD'li olgularda APT ile SPT veya spesifik IgE'nin birlikte değerlendirilmesinin provakasyon testlerine ihtiyacı azaltacağı belirtilmiştir (130). Başka bir çalışmada 3 yaş altı AD tanılı 135 çocukta tanısal testler değerlendirildiğinde; APT'nin standardize testlere göre bir duyarlılık ve PPD'de bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir (136). Diğer bir çalışmada doğumdan itibaren prospektif izlenen 6209 bebek arasından İSA şüphesi olan 239 süt çocuğuna (yaş ortalaması 6.9 ay) provakasyon testi yapılmış ve 118'inde İSA saptanmıştır. Bu olgularda taze süt ve inek sütü proteini içeren alerjen ekstraktlarla (betalaktoglobulin, sığır serum albumin, ve kazein) APT yapıldığında; APT'nin taze süt ve alerjen ekstraktlarla duyarlılığı %26-43, özgüllüğü %72-92, PPD'i %60-77, NPD'i %56-57 arasında saptanmıştır. Bu çalışmada APT pozitifliğinin diğer çalışmaların aksine provakasyon testlerindeki erken reaksiyonlarla korelasyonu olduğu gösterilmiştir (131). APT sonuçları yorumlanmasında, standardizasyon problemleri olması ve değerlendirmenin yorumlayan kişinin deneyimi ile ilişkili olması nedeniyle somut kriterler belirlenmesi amacıyla bazı çalışmalar planlanmıştır. Yaş ortalaması 2.4 olan AD tanılı 87 olgunun ÇKPKBP'na göre %45'inde besin alerjisi saptanmış ve APT sonucunda oluşan eritem ve endurasyon boyutu, papul sayısı derecelendirilmiş; duyarlılık, özgüllük PPD ve NPD hesaplanmıştır. Çalışmada APT sonucunda endurasyon ve en az 7 papul saptandığında veya orta derecede kızarıklık, endurasyon ve en az 7 papul saptandığında PPD ve özgüllüğün %100 olduğu, duyarlılığın ise %8 ve %15 gibi düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir. Bulgular tek başına değerlendirildiğinde, yalnız endurasyon varlığında, PPD %88, duyarlılık %99, özgüllük %9; en az 7 papul varlığında PPD %80, duyarlılık % 96, özgüllük %21 olarak saptanmıştır. Çalışmada APT sonucunda endurasyon ve en az yedi papul varlığının birlikte saptanmasının besin alerjisi olan AD'li çocuklarda en yüksek tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir (137).

Çalışmamızda APT 15.dakikada, 48. ve 72. saatte değerlendirildi. 15. dakikada eritem ve/veya endurasyon saptanması durumunda erken reaksiyon olarak değerlendirildi. APT sonlandırılıp test materyali yerinden çıkartıldı.

APT'nin 48. saat değerlendirilmesi ile tüm reaksiyonlarda duyarlılık %28.6, özgüllük %91.4, PPD %72.7, NPD %61.5; erken reaksiyonlarda duyarlılık %27.8, özgüllük %91.4, PPD %62.5, NPD %71.1; geç reaksiyonlarda duyarlılık %37.5, özgüllük %91.4, PPD %50, NPD %86.5 olarak saptanmıştır. APT'nin 15.dakika değerlendirilmesinde, tüm reaksiyonlarda duyarlılık %17.9, özgüllük %100, PPD %100, NPD %60.3; erken reaksiyonlarda duyarlılık %16.7, özgüllük %100, PPD %100, NPD %70; geç reaksiyonlarda özgüllük %100, NPD %81.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tüm ve erken reaksiyonların belirlenmesinde, APT'in 15. dakikada değerlendirilmesi ile PPD ve özgüllüğün %100 olduğu saptanmıştır. Geç reaksiyonların değerlendirilmesinde, en yüksek tanı oranı APT'nin 48. saat değerlendirmesi ile olduğu gösterilmiştir (PPD%50, NPD %86.5, duyarlılık %37.5, özgüllük %91.4).

Çalışmamızda APT'in 15. dakikada değerlendirilmesi erken reaksiyonları belirlemede, 48. saatte değerlendirilmesi geç reaksiyonları belirlemede etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Süt çocukları ve üç yaş altı çocuklarda besin alerjilerinin tanısında açık besin provakasyonu yapılması önerilmektedir (46). Çalışmamızda 63 olgunun 61'ine tam yağlı pastörize inek sütü ile açık besin provakasyonu yapıldı. Toplam 26 olgunun inek sütü ile besin provakasyonu pozitif idi. On sekiz olgunun (%69) provakasyonu ilk altı saat içinde, 8 olgunun (%31) 6. saat ile 7 gün arasında provakasyon testi pozitifleşti. Altıncı saatten sonra reaksiyon saptanan olgular geç reaksiyon olarak değerlendirildi.

Çalışmayı oluşturan 63 olgumuzun %47.6'sında en az bir besine karşı alerji olduğu; bu besinlerin 28'inin inek sütü, 2'sinin yumurta, 1'nin fındık, 1'inin deniz ürünleri, 1'inin gluten olduğu saptandı. İSA tanısı diğer besin alerjilerine oranla oldukça yüksek idi. Bu fark polikliniğimize İSA şüphesi olan olguların daha fazla başvurması ve bu olguların çalışmaya alınması nedeniyle olduğu düşünüldü.

İnek sütü kazein (%80) ve whey (%20) proteinleri tarafından oluşturulmaktadır. Kazein ( $\alpha$  s1 kazein,  $\alpha$  s2 kazein,  $\beta$  kazein ve  $\kappa$  kazein) (Bos d 8), ALA (Bos d 4) ve BLG (Bos d 5) en önemli süt proteini alerjenleridir. Pişirme, ALA ve BLG'nin alerjik özelliğini azaltır, bu nedenle İSA olan bazı kişiler pişmiş süt ürünlerini tolere edebilmektedir(138). Koyun, keçi, deve, at ve eşek gibi diğer memeli hayvanlar inek ile aynı filogenetik özelliklere sahip olması nedeniyle benzer süt proteinlerini oluşturmaktadır. Bu benzer protein yapısı nedeniyle İSA olanlarda koyun, keçi, deve, eşek ve at sütü ile çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir. İSA olan pek çok olgu koyun ve keçi sütünü tolere etememektedir(54,55). Bir çalışmada (53) 27

İSA tanılı olguda deri testleri ve provakasyon testleri ile keçi ve koyun sütüne karşı çapraz duyarlılık değerlendirilmiş, olguların tümünde koyun ve keçi sütü ile reaksiyon saptanmıştır. Bununla birlikte keçi ve koyun sütüne karşı izole alerjik reaksiyonlarda belirtilmiştir. Leung ve ark. çalışmasında (54) 28 çocukta keçi ve koyun sütüne alerjik reaksiyon olduğu ve bu olguların inek sütünü tolere edebildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada keçi ve koyun sütü kazeinine karşı oluşan IgE antikorlarının rolü olduğu öne sürülmüştür. Yine başka bir çalışmada (139) ALA'e karşı oluşan IgE antikorlara bağlı izole keçi sütü alerjisi gösterilmiştir. Çalışmada, AD tanısıyla izlenen iki yaşındaki olguda APT ile izole keçi sütü alerjisi saptanmıştır. İnek sütü ile SPT, APT ve açık besin provakasyonu negatif saptanan olgunun, keçi sütü ile SPT'i negatif iken APT ile üç pozitif reaksiyon görülmüş ve keçi sütü ile eliminasyon diyetine klinik olarak cevap alınmıştır. Anne sütü proteini düşük kazein içeriği nedeniyle eşek ve at sütüne benzerlik gösterdiği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda eşek ve at sütünün inek sütü ile daha az oranda çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (58,80). AD ve İSA olan 26 olgunun eşek sütü ve keçi sütüne duyarlılığı değerlendirildiğinde, 23 çocuğun keçi sütüne bir çocuğun eşek sütüne karşı reaksiyon gösterdiği saptanmıştır (55). Bu çalışmada eşek sütünün İSA olan AD'li olgularda keçi sütüne göre daha iyi tolere edildiği ve AD semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Prospektif bir çalışmada ise İSA olan 46 olgunun %80'inin eşek sütünü tolere edebildiği gösterilmiştir (77). Anne sütünde diğer memeli sütlerinden farklı olarak BLG bulunmadığı gösterilmiştir(38). Deve sütü de içeriğinde BLG bulunmaması nedeniyle anne sütüne benzer özelliktedir. Katz ve ark.(140) yaptıkları çalışmada SPT ile deve sütüne %25, domuz sütüne %20 oranında çapraz reaksiyon olduğunu göstermişlerdir. Anne sütündeki ALA karşı alerjik reaksiyon gösteren ilk olgu bir babanın anne sütü ile temas sonrası ürtiker gelişimi olarak bildirilmiştir(141). Bu reaksiyonun inek sütündeki ALA'ya karşı gelişmediği de gösterilmiştir. Anne sütü ve inek sütü arasındaki ALA ve  $\beta$  kazein yapısı oldukça benzerlik göstermektedir(54). Schulmeister ve ark.'larının yaptıkları çalışmada (142) İSA olanlarda %80 anne sütündeki ALA ve kazeine karşı IgE antikorlarının olduğu gösterilmiştir. Genellikle yapılan çalışmalarda İSA olanlarda diğer memeli sütleri arasındaki çapraz reaktivite oranları değerlendirildiğinde keçi sütüne karşı ÇKPKBP ile %89(55), SPT ile %100(53), domuz sütüne karşı SPT ile %25 (140), deve sütüne karşı SPT ile %25 (140), at sütüne karşı ÇKPKBP ile %4(80), eşek sütüne karşı ÇKPKBP ile %4(55) ve %17 (56) olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda İSA olan olgularda SPT ve APT ile çapraz reaktiviteyi değerlendirildiğinde; SPT ile koyun sütüne %87, keçi sütüne %82.6, deve sütüne %13 oranında; APT ile koyun sütüne %90, keçi sütüne %86.7, deve sütüne %33.3 oranında çapraz

duyarlılık saptandı. Çalışmamızda keçi ve koyun sütü ile yüksek oranlarda çapraz duyarlılık saptanması nedeniyle İSA olanlarda alternatif olamayacağı, deve sütünün ise düşük oranlarda çapraz duyarlılığı nedeniyle alternatif olarak kullanılabilceği gösterildi. Benzer çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmamızda inek sütü ve diğer memeli sütleri arasındaki çapraz duyarlılığın ilk kez APT ile değerlendirildiği görülmüştür.

Sığır serum albumin inek sütü ve kırmızı ette bulunan ortak bir proteindir. Sığır serum albuminine karşı duyarlılığı bulunan İSA'li olgularda, ortak protein yapısı çapraz duyarlılık nedeniyle kırmızı ete karşı spesifik IgE pozitifliği oluşturabilmektedir (41). Martelli ve ark. (42) SPT ve ÇKPKBP ile İSA saptanan 28 olguda kırmızı ete karşı %13-20 oranlarında çapraz reaksiyon olduğunu göstermişlerdir. Kırmızı ette bulunan proteinlerin alerjik özelliği ısı ile değişkenlik gösterir. Çalışmalarda farklı ısılarda pişirilmiş etin alerjik özelliğinin farklı olduğu, iyi pişmiş etin, ete karşı duyarlılığı bulunan bazı kişilerce tolere edilebildiği gösterilmiştir (49). Çalışmamızda inek sütüne karşı spesifik IgE'si pozitif saptanan olguların %66'sında kırmızı ete karşı spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır. Olgularımızda alerjenlerin alt grup ayırımı yapılmamış olmasına rağmen inek sütü ve kırmızı ete karşı spesifik IgE pozitifliğinin, ortak protein olan sığır serum albuminine bağlı çapraz reaksiyon nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Kırmızı ete karşı spesifik IgE'si pozitif olan tüm olgular sorgulandığında, olguların hiçbirinde et yeme ile atopik dermatitte alevlenme ve döküntü şikayeti olmadığı ve çoğu olgunun spesifik IgE değerinin <0.35 IU/ml olduğu saptandı. Kuşkulu olgulara 15 gün eliminasyon sonrası evde provakasyon önerildi. Hiçbir olguda şikayetlerde alevlenme saptanmadığı için kırmızı ete karşı spesifik IgE pozitifliği duyarlılık olarak değerlendirildi.

İSA olanlarda soyada bulunan glisinin benzeri protein yapısı inek sütündeki kazein ile benzerlik olduğu belirtilmektedir (72). Kats ve ark. (140) İSA olanlarda klinik bulgu olmaksızın soya sütü ile %17 oranında çapraz reaksiyon olduğunu göstermişlerdir. Klemola ve ark. (143) özellikle IgE dışı mekanizmalarla İSA saptanan olgularda soya içeren formullarla %10 oranında reaksiyon geliştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda İSA saptanan ve anne sütü alamayan altı aylık olgumuza eliminasyon diyeti ile AAF başlanmış, eliminasyon diyeti ile deri bulguları gelişen olgunun AAF markası değiştirildiğinde bulguların gerilediği görülmüştür. Bu bulgu deri ve provakasyon tetkikleri yapılmamasına rağmen ilk verilen formulanın içeriğinde olan soya ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda; AD ve/veya hışıltılı çocuk olan 63 atopik olgunun 28'ine (%44) İSA tanısı konuldu. Olgulara açık besin provakasyonu ile %69'unda erken reaksiyon,

%31'inde ise geç reaksiyon saptandı. İSA olanlarda SPT ve APT ile keçi ve koyun sütüne yüksek oranlarda çapraz reaksiyon saptanırken, bu çapraz duyarlılığın deve sütü ile düşük oranda olduğu görüldü. Açık besin provakasyonuna göre tanısal testler değerlendirildiğinde APT (15.dk) değerlendirilmesinin erken reaksiyonları belirlemede, APT (48.saat) değerlendirilmesinin geç reaksiyonları belirlemede etkin bir yöntem olduğu gösterildi.

## 5. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda İSA(+) grubun %97'sinin, İSA(-) grubun %92'sinin ilk çocuk olduğu ya da tek kardeşi olduğu saptandı. Çalışma grubumuzu atopik dermatit ve API (+) olan hışıltılı olan atopik olguların oluşturması nedeniyle kontrol grubu ile karşılaştırılmamasına rağmen hijyen hipotezinde olduğu gibi kardeş sayısının azlığının atopi için bir risk faktörü olduğu gösterildi.

2. Çalışmamızda İSA(+) ve İSA(-) grupta anne sütü alma süresi, ek besinlere başlama zamanı, formul mama verme oranı ve zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterildi.

3. Çalışmamızda İSA(+) annelerde gebelik ve emzirme döneminde süt içme oranı İSA(-) annelere göre anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Bu durum İSA(+) olan olguların annelerinde de süte karşı duyarlılığın ya da intoleransının olabileceği ve bu nedenle süt içmeyi reddetmesi ile açıklandı.

4. Çalışmamızda İSA(-) olgularda İSA(+) olgulara göre düzenli balık yeme oranı daha fazla bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, İSA(-) olan olguların annelerinde balık yeme oranlarının daha fazla bulunması, düzenli balık yemenin atopik çocuklarda İSA'ne karşı koruyucu olabileceğini düşündürdü.

5. Çalışmamızda İSA(+) ve İSA(-) gruplar arasında ailedeki atopi oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamakla beraber her iki grupta da annede atopi hikayesinin babaya göre daha fazla olduğu bulundu. Çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre karşılaştırılma yapılmamasına rağmen annedeki atopi öyküsünün çocuktaki atopik hastalık için daha belirleyici olduğu düşünüldü.

6. Çalışmamızda 63 olgunun 53'ünde (%84) AD tanısı vardı, bunların 31'inde (%49) tek başına AD, 22'sinde (%35) eşlik eden hışıltılı çocuk ve/veya GIS semptomları mevcuttu. Atopik dermatiti olan toplam 53 olgunun %47.1'inde, yalnız AD olanların %49'unda, AD+HÇ olanların %30'unda, AD+GIS ve AD+GIS+hışıltılı çocuk olanların %100'ünde İSA(+) saptandı.

7. Çalışmamızda yalnız hışıltılı çocuk tanılı olgularda %30'unda İSA(+) saptandı. Süt ile anafaksi geçiren ve hışıltılı çocuk grubunda olan bir olguya spesifik IgE'si cut-off değerinin üzerinde olması ve deri testinin pozitif saptanması nedeniyle provakasyon testi yapılmadı.

Yalnız hışıltılı çocuk grubunda olan iki olguda provakasyon sırasında rinit bulguları (burun kaşıntısı, hapşırık) gelişti.

**8.** Çalışmamızda açık besin provakasyonu ile İSA(+) saptanan 26 olgunun %43'ünde provakasyon sırasında solunum sistemi bulguları geliştiği görüldü.

**9.** Çalışmamızda İSA(+) olgularda eozinofil düzeyi %4'ün üzerinde ve total IgE'nin İSA (-) gruba göre daha yüksek olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın atopik çocuklarda İSA gelişmesi nin eozinofil düzeyini ve total IgE'yi artırdığı görüldü.

**10.** Çalışmamızda 63 olgunun 61'ine (%97) tam yağlı pastörize inek sütü ile açık besin provakasyonu yapıldı. Toplam 26 olgunun, inek sütü ile besin provakasyonu pozitif idi. On sekiz olgunun (%69) provakasyonu ilk 6 saat içinde(erken reaksiyon), 8 olgunun (%31) 6. saat ile 7 gün arasında (geç reaksiyon) provakasyon testi pozitifleşti.

**11.** Çalışmayı oluşturan 63 olgumuzun %47.6'sında en az bir besine karşı alerji olduğu; bu besinlerin 28'inin (%44) inek sütü, 2'sinin(%3) yumurta, 1'nin(%1.5) fındık, 1'inin(%1.5) deniz ürünleri, 1'inin(%1.5) gluten olduğu saptandı.

**12.** Çalışmamızda İSA olan olgularda SPT ve APT ile çapraz reaktiviteyi değerlendirildiğinde; SPT ile koyun sütüne %87, keçi sütüne %82.6, deve sütüne %13 oranında; APT ile koyun sütüne %90, keçi sütüne %86.7, deve sütüne %33.3 oranında çapraz duyarlılık saptandı. Çalışmamızda keçi ve koyun sütü ile yüksek oranlarda çapraz duyarlılık saptanması nedeniyle İSA olanlarda alternatif olamayacağı, deve sütünün ise düşük oranlarda çapraz duyarlılığı nedeniyle alternatif olarak kullanılabileceği gösterildi.

**13.** Çalışmamızda inek sütüne karşı spesifik IgE'si pozitif saptanan olguların %66'sında kırmızı ete karşı spesifik IgE pozitifliği saptandı. Yapılan değerlendirilmeler sonucunda kırmızı et ile reaksiyon saptanmadığı için kırmızı ete karşı immunblod yöntemi ile saptanan spesifik IgE pozitifliği duyarlılık olarak değerlendirildi.

**14.** Çalışmamızda AD tanısıyla izlenen iki yaşındaki olguda APT ile izole keçi sütü alerjisi saptandı. İnek sütü ile SPT, APT ve açık besin provakasyonu negatif saptanan olgunun, keçi sütü ile SPT'i negatif iken APT ile üç pozitif reaksiyon olduğu görüldü ve keçi sütü ile eliminasyon diyetine klinik olarak cevap alınması nedeniyle, olgu izole keçi sütü alerjisi olarak değerlendirildi.

**15.** Tüm reaksiyonlar için; duyarlılığın en iyi spesifik IgE ile (%50), özgüllüğün ve PPD'in SPT ve APT(15.dk) ile (%100), Negatif prediktif değerinin ise spesifik IgE ile(%65) ölçüldüğü saptandı.

**16.** Erken reaksiyonlar için; duyarlılığın en iyi spesifik IgE ile (%50), özgüllüğün ve PPD'in SPT ve APT(15.dk) ile (%100), Negatif prediktif değerin ise spesifik IgE ile (%74.3) ölçüldüğü saptandı.

**17.** Geç reaksiyonlar için; duyarlılığın en iyi spesifik IgE ve APT (48.saat) ile (%50), özgüllüğün SPT ve APT(15.dk) ile (%100), Pozitif prediktif değerin APT (48.saat) ile (%50), NPD'in ise APT (48.saat) ile (%86.5) ile ölçüldüğü saptandı.

**18.** Çalışmamızda İSA olanlarda, APT'nin (15. dk) tüm reaksiyonları ve erken reaksiyonları belirlemede özgüllük ve duyarlılığının SPT ile beraber %100 olması, geç reaksiyonların belirlemede APT'nin (48.saat) en yüksek PPD'e (%50) sahip olması nedeniyle İSA tanısında APT'nin kullanılabileceği gösterildi.

## 6. ÖZET

### ATOPIK ÇOCUKTA İNEK SÜTÜ ALERJİSİ DEĞERLENDİRMESİ

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Atopik hastalıklarda, atopik marş olarak bilinen süreçte besin alerjileri ve atopik dermatit ilk sırayı alır. İnek sütü alerjisi (İSA) özellikle küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjileri arasındadır. Çalışmada atopik çocuklarda İSA sıklığı, diğer memeli sütleri ile çapraz reaksiyon oranları ve tanısal testlerin duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 2010-2012 yıllarında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları BD’de atopik dermatit ve hışıltılı çocuk tanılarıyla izlenen 0-2 yaş arası 63 olgu çalışmaya alındı. Olguların şikayetleri, özgeçmişleri, soy geçmişleri, beslenme ve atopi öyküleri sorgulandı. Total IgE ve spesifik IgE için kan örneği alındı. İnek, koyun, keçi ve deve sütü ile deri testleri (deri delme testi(SPT), atopi yama testi(APT)) ve inek sütü ile açık besin provokasyonu yapıldı.

**BULGULAR:** Atopik dermatit ve hışıltılı çocuk olan 63 atopik olgunun 28’ine (%44) İSA tanısı konuldu. Olgularda açık besin provakasyonu ile %69’unda erken reaksiyon, %31’inde geç reaksiyon saptandı. Atopik dermatitte %49, hışıltılı çocukta %30, atopik dermatit ve hışıltılı çocukta %30, gastrointestinal sistem yakınması olanlarda %100 İSA saptandı. Deri prick testinde, keçi sütüne %82.6, koyun sütüne %87, deve sütüne %13; atopi yama testinde, keçi sütüne %86.7, koyun sütüne %90, deve sütüne %33.3 çapraz reaksiyon saptandı Erken reaksiyonlarda; duyarlılığın en iyi spesifik IgE (%50), özgülüğün ve pozitif prediktif değer (PPD), SPT ve APT(15.dk) ile (%100), negatif prediktif değer(NPD) ise spesifik IgE ile (%74.3) ölçüldüğü saptandı. Geç reaksiyonlarda; duyarlılığın en iyi spesifik IgE ve APT (48.saad) ile (%50), özgülüğün SPT ve APT(15.dk) ile (%100), PPD’in APT (48.saad) ile (%50), NPD’in ise APT (48.saad) (%86.5) ile saptandı.

**SONUÇ:** Çalışmada inek sütü alerjisinin, atopik olgularda oldukça sık görüldüğü; İSA olanlarda SPT ve APT ile keçi ve koyun sütü ile yüksek oranlarda, deve sütü ile düşük oranlarda çapraz reaksiyon olduğu görüldü. Açık besin provakasyonuna göre tanısal testler değerlendirildiğinde APT (15.dk) değerlendirilmesinin erken reaksiyonları belirlemede, APT (48.saad) değerlendirilmesinin geç reaksiyonları belirlemede etkin bir yöntem olduğu gösterildi.

## 7.ABSTRACT

### THE EVALUATION OF COW'S MILK ALLERGY IN ATOPIC CHILDREN

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** In atopic diseases, food allergy and atopic dermatitis are the first step of atopic march. Cow's milk allergy is the most common food allergy particularly in small children. The aim of the present study was to evaluate the prevalence of cow's milk allergy, the rate of cross-reactivity among other mammalian milks and the sensitivity of diagnostic tests.

**MATERIAL AND METHODS:** Sixty-three children between the ages of 0-2 with the diagnosis of atopic dermatitis and wheezy infant attended to Adnan Menderes University Medical Faculty Department of Pediatric Immunology and Allergy between the dates of 2010-2012, were recruited to the study. The symptoms, previous history, family history, eating habits and concomitant atopic diseases were questioned. Blood samples were collected for Total IgE and specific IgE analysis. Skin prick tests with cow's milk, sheep's milk, goat's milk and camel's milk, as well as, atopy patch test and open food provocation test with cow's milk were performed.

**RESULTS:** Twenty-eight (44%) of 63 atopic cases with atopic dermatitis and wheezing were diagnosed as CMA. Early reaction was detected in 69% and late reaction in 31% of the cases during open food challenge. Cow's milk allergy was detected in children with atopic dermatitis in 49%, wheezy infant in 30%, atopic dermatitis and wheezy infant in 30%, gastrointestinal symptoms in 100%. Cross reaction between CM and goat's milk in 82.6%, sheep's milk in 87%, camel's milk in 13% in skin prick test and goat's milk in 86.7%, sheep's milk in 90%, camel's milk in 33.3% in atopy patch test. In early reactions, sensitivity was concordant best with specific IgE (50%), specificity and positive predictive value (PPV) with SPT and APT (15. min.) 100%, negative predictive value (NPV) with specific IgE (74.3%). In late reactions, sensitivity was concordant best with specific IgE and APT (48. hour) 50%, specificity and with SPT and APT (15. min.) 100%, negative predictive value (NPV) with APT (48.hour) 86.5%.

**CONCLUSION:** In this study, it was shown that cow's milk allergy in atopic patients are common. In patients with CMA, SPT and APT revealed a high rate of cross-reaction with goat's and sheep's milk, while a low rate of cross-reaction was seen with camel's milk. Evaluation of diagnostic tests based on overt provocations showed that APT (15<sup>th</sup> min) assessment was effective to determine early reactions, and APT (48<sup>th</sup> hour) assessment was effective to determine late reactions.

Ek 1.

**ATOPIK ÇOCUKLARDA İNEK SÜTÜ ALERJİSİ ÇALIŞMASI  
ANKET FORMU**

**KİMLİK BİLGİLERİ**

ADI SOYADI		TARİH	
DOĞUM TARİHİ		TEL	
CİNSİYET		PROTOKOL	
ANNE YAŞ		BABA YAŞ	
KARDEŞ SAYI		KARDEŞ YAŞ	
ADRES			

**BESLENME ÖYKÜSÜ**

YALNIZ ANNE SÜTÜ		TOPLAM ANNE SÜTÜ	
İNEK SÜTÜ ALMA ZAMANI		EK BESİN BAŞLANMA ZAMANI	
İNEK SÜTÜ DIŞI SÜT ALMA		FORMULA	
ALDIĞI EK BESİNLER:			

**YAKINMASI**

ATOPIK DERMATİT	VAR	YOK		VAR	YOK
DÖKÜNTÜ			ÖKSÜRÜK, HIRILTI, HIŞILTI		
KAŞINTI			KUSMA		
KIZARIKLIK			KARIN AĞRISI		
SOYULMA			İSHAL		
LOKALİZASYON			KABIZLIK		

**ANNENİN BESLENME ÖYKÜSÜ**

	SÜT	YUMURTA	BALIK
GEBELİK			
LAKTASYON			

**AİLEDE ATOPI ÖYKÜSÜ**

	ANNE	BABA	KARDEŞ	DİĞER
ASTIM				
ALERJİK RİNİT				
EGZAMA				
ÜRTİKER				
İLAC ALERJİSİ				
BESİN ALERJİSİ				
SİĞARA				

**LABORATUAR**

TOTAL IgE		GGK	
HEMOGLOBİN		HEMOTOKRİT	
EOZİNOFİL(%)			
DERİ TESTİ(İNEK SÜTÜ)			

**GIDA ALERJİ PANELİ**

YUMURTA AKI		DENİZ ÜRÜNLERİ	
SÜT		KIRMIZI ET	
DOMATES		KAKAO	
FINDIK		GLUTEN	
FISTIK		ÇİLEK	



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR DANIŞMA KOMİSYONU  
AYDIN



Sayı : B.30.2.ADÜ.0.01.00/710-13  
Konu :

21.07.2010

Sayın, Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonunun 21.07.2010 tarihli toplantısında çalığınızla ilgili alınan 6 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

Prof.Dr. Mustafa BİRİNCIOĞLU  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonu Başkanı

**KARAR 6**

Protokol No : 2010/008  
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN  
Çocuk Sağ. ve Hastalıkları AD Öğretim Üyesi

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ayşe YENİGÜN'ün "Atopik çocukta inek sütü alerjisi değerlendirilmesi" isimli çalışması, 11 Mart 2010 gün ve 27518 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönermeliğin Madde 2'nin (a) bendine göre Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonuna verdiği yetki doğrultusunda bu maddeye uygunluğundan dolayı değerlendirilmiştir.

Sonuçta, bu çalışmanın yürütülmesinde herhangi bir sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Besin reaksiyonları besin veya besin katkı maddelerinin oral yolla alınmasından sonra vücutta meydana gelen beklenmedik etkilerdir. Bunlar toksik ve toksik olmayan olarak iki alt gruba ayrılır. Besin alerjileri toksik olmayan reaksiyonlar grubundandır.

Besin alerjisinin görülme sıklığı çocuklarda %4-6'dır. Özellikle 0-1 yaş besin alerjisinin en sık görüldüğü dönemdir. İlk iki yaşta inek sütü alerjisine %2-2.5 arasında rastlanır. Besin alerjilerinin semptomları çok çeşitlidir. Deri döküntüsü gibi kendini sınırlayan selim tabloların yanı sıra anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Etkilenen başlıca organlar deri, sindirim sistemi, üst ve alt solunum yollarıdır. Deride döküntü, kaşıntı, kızamıklık, soyulma görülebilir. Bebeklerde özellikle yanaklarda, boyunda, kulak arkalarında lezyonlar belirgin olabilir. Bulantı, kusma, kramp şeklinde karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik gaz çıkarma görülebilir.

Öykü, fizik muayene, eliminasyon diyeti, deri prik testleri veya antijene özgül IgE ve besin yükleme testleri ile tanı konulur. Çocukluk döneminde en sık alerjiye neden olan besinler yumurta, inek sütü, soya balık fıstık ve buğdaydır. Tedavide alerjen besinin diyetten çıkartılır.

Bu çalışmanın amacı çocuğunuzun mevcut şikayetlerinde inek sütü alerjisinin rolünün saptanmasıdır. Bu amaçla çocuğunuzun beslenmesi, ailedeki atopi varlığı hakkında ayrıntılı bir form doldurulacak ve fizik muayenesi yapılacaktır. İnek sütü alerjisi tanısı için çocuğunuzdan kan alınıp kanda hemogloblin, hemotokrit, eozinofil, total IgE, gıda alerji paneli, dışkı örneğinde gizli kan bakılacaktır. İnek sütü ile prik testi yapılacak, pozitif çıkması halinde tanıyı doğrulamak için inek sütü ile oral yükleme testi yapılacaktır.

Çalışmada kullanılacak ilaç, testler ve diğer tetkiklerin ücretleri tarafınıza ve kurumunuza ödetilmeyecektir. Tüm çalışma boyunca tarafımızdan karşılanacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no, varsa faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Tarih,  
Adresi (telefon no varsa faks no)

Ek. 4

T.C

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ

ÇOCUK İMMUNOLOJİSİ VE ALERJİ HASTALIKLARI

SÜT ALERJİSİ DERİ TESTİ FORMU

Adı Soyadı :

Tarih

Protokol no:

...../...../.....

PRİCK TESTİ	POZİTİF KONTROL	NEGATİF KONTROL	İNEK SÜTÜ	KOYUN SÜTÜ	KEÇİ SÜTÜ	DEVE SÜTÜ
PATCH TESTİ	POZİTİF KONTROL	NEGATİF KONTROL	İNEK SÜTÜ	KOYUN SÜTÜ	KEÇİ SÜTÜ	DEVE SÜTÜ
30. DAKİKA						
48. SAAT						
48,5. SAAT						
72. SAAT						

Uz. Dr. Özlem SANCAKLI

## Ek.5 İNEK SÜTÜ İLE BESİN YÜKLEME TESTİ FORMU

Adı Soyadı:

Tarih:

Doğum Tarihi ve Yaşı:

Protokol:

Total IgE:

Spesifik IgE:

Deri Delme Testi:

Atopi Yama Testi:

	Ağız kenarı	0.1 cc	0.3 cc	0.5 cc	1 cc	3 cc	5 cc	10 cc	20 cc	50 cc	100 cc	2.saatt	24.saatt
Tansiyon arteriyel													
Kalp tepe atımı													
Solunum Sayısı													
Kaşıntı													
Kızarıklık													
Kabarıklık													
Bulantı													
Kusma													
Karın ağrısı													
İshal													
Hapşırık													
Burun kaşıntısı													
Burun tıkanıklığı													
Burun akıntısı													
Hışıltı, hırıltı													
Öksürük													
Sibilans													

## 9. KAYNAKLAR

1. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Ortolani AK. Adverse reactions to foods. Position Paper Allergy 1995;50:623-36.
2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. En EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813-24.
3. Liu AH. Hygiene hypothesis for allergy and asthma. In: Martin RJ, Sutherland ER, editors. Lung biology in health and disease Series. New York: Informa Healthcare USA Inc; p. 32-59.
4. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2006;117:470-5.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Vieths S; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. Pediatr Allergy Immunol 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125
7. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy: some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:1-36.
8. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease: the MAS Study Group, Germany. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:61-7
9. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics 1987;79:683-8.
10. Sicherer SH. Food allergy. Lancet 2002;360:701-10.
11. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. Acta Pediatr Scand 1979;68:853-9.
12. Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Allergy 1990;45:587-96.
13. Schrandt-Stumpel CTRM, Kujiten RH, Kester ADM. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: A prospective epidemiological study. Eur J Pediatr 1993;152:640-4.
14. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. Allergy 2001;56:393-402.

15. Host A, Halken S, Jacopsen HP, et al. The natural course of cow's milk protein allergy  
J Allergy Clin Immunol 1997;99(suppl):s490
16. Yenigün A. Atopik çocukta prick deri testi ve çift kör plasebo kontrol oral besin provokasyon testi ile besin allerjisi değerlendirilmesi, Yan Dal Uzmanlık Tezi, İzmir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji BD, 2004.
17. Young E, Patel S, Stoneham MD, et al. The prevalence of reactions to food additives in a survey population. J R Coll Physicians Lond 1987;21:241-71.
18. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, et al. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:123-9.
19. Cheheade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol 2005;115:3-12.
20. Ditto AM, Gramer LC. Food Allergy. In: Gramer LC, Greenberger PA, eds. Patterson's Allergic Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.257-78.
21. Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: A fish allergy model in Balb/c mice. J Allergy Clin Immunol 2003;112:616-23.
22. Bıschoff S, Crowe SE. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical perspectives. Gastroenterology 2005;128:1089-113.
23. Sampson HA. Advers Reactions to Foods. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. Middleton's Allergy Principles & Practise. 6nd ed. St.Louis: Mosby; 2003. p.1619-44.
24. Beyer K, Teuber S. The mechanism of food allergy: What do we know today? Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2004;4: 197-9.
25. Poulsen LK. In search of a new paradigm: Mechanisms of sensitization and elicitation of food allergy. Allergy 2005;60:549-58
26. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1534–1541.
27. Bock SA. The natural history of food sensitivity. J Allergy Clin Immunol 1982;69: 173-7.
28. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, Sampson HA NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. Pediatrics 2011 Nov;128(5):955-65.

29. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010; 65: 482-90.
30. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, et al. The prevalence of food allergy: a metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
31. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, 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.
32. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl 15): 23-8.
33. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpa AL, Kuitunen P, 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.
34. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 196-200.
35. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 1118-24.
36. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Subcommittee. Allergen Nomenclature. Retrieved from <http://www.allergen.org/Allergen.aspx>. Accessed 2009.
37. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Clin Immunol* 2002; 89 (Suppl 9): 3-10.
38. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem* 2009 Sep;395(1):47-5
39. Chapman MD, Pomes A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 414-20.
40. Besler M, Eigenmann P, Schwartz RH. Internet Symposium on Food Allergens 2002; 4: 19.
41. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 265-9.

42. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. 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.
43. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children. *Pediatrics* 1991;87: 208-14.
44. Restani P, Velona` T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, Galli CL. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 1995;25: 651.
45. Sicherer SH. In vivo Diagnosis: Skin testing and challenge procedures. Part 1: Adverse reactions to food antigens. In: Metcalfe DD., Sampson HA., Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse reactions to foods and food additives*. 3rd ed. Blackwell Science, 2003. p.104-17.
46. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
47. Ahlstedt S, Kober A, Söderström L. In vitro diagnostic methods in the evaluation of food hypersensitivity. Part 1: Adverse reactions to food antigens. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse reactions to foods and food additives*. 3rd ed. Blackwell Science; 2003. p.91-103.
48. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, Peltre G, Skov PS, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(Pt 3):237.
49. 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.
50. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 63; 882-90.
51. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; Aug;122(2):342-7.
52. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120: 259-69.

53. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191-4.
54. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rance F, Scheinmann P. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy* 2006; 61: 1358-65.
55. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I. Asses milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18: 594-8.
56. Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 258-64.
57. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D Amico D, Alabrese L, Iacono G. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1597-603.
58. Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89 (6 Suppl 1):11-5.
59. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:114-22.
60. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostik features of atopic dermatitis. *Act Dermatol Venerol* 1980;60 (supp.92):44-7
61. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-95.
62. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
63. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE: Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:891-4.
64. Snyder JD, Rosenblum N, Wershil B, et al. Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6: 543-7.
65. Sampson HA. Food allergy.Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
66. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA.The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1172-7.

67. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000 Mar;55(3):281-5
68. Dupont C, Soulaines P, Lapillonne A, Donne N, Kalach N, Benhamou P. Atopy patch test for early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Apr;50(4):463-4.
69. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007 Jul;62(7):738-43
70. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Oct;118(4):923-9.
71. Garcia-Ara C, Boyano Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin Munoz F, Reche-Fruroz M, et al. Specific levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
72. Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol* 2002 Oct;130(1):49-58.
73. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007 Jun;37(6):808-22
74. Bouman DE, Kneepkens CM. Growth retardation as a result of a presumption of multiple food hypersensitivity . *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 Nov 25;144(48):2314-7.
75. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009 Jun;9(3):251-8.
76. Guo HY, Pang K, Zhang XY, et al. Composition, physiochemical properties, nitrogen fraction distribution, and amino acid profile of donkey milk. *J Dairy Sci* 2007; 90:1635-43.
77. Alessandri C, Mari A. Efficacy of donkey's milk in treating cow's milk allergic children: major concerns. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:625-6.
78. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, Scragg R, Thompson J, et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk Formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health* 2005;;41: 564-8.

79. Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, Yagil R. Camel milk for food allergies in children. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 796-8.
80. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1031-4.
81. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb;121(2):343-7.
82. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec;126(6):1119-28.
83. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121:183-91.
84. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces the interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:442-8.
85. Barden AE, Mori TA, Dunstan JA, et al. Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy. *Free Radic Res* 2004;38:233-9.
86. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009;64:840-8.
87. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
88. Marks GB, Mihrshahi S, Kemp AS, et al. Prevention of asthma in the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:53-71.
89. Kramer KS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and or lactation for preventing or treating atopic dermatitis in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000133.
90. Taylor B, Wadsworth J, Golding J, et al. Breast feeding, eczema, asthma, and hayfever. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:95-9.
91. Duchon K, Casas R, Fageras-Bottcher M, et al. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:29-39.

92. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Apr;104(4):279-83.
93. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1403-6.
94. Carr WW. Improvements in skin-testing technique. *Allergy and Asthma Proceedings* 2006;27:100-3.
95. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299:1259–60.
96. Saarinen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E. Transforming growth factor-beta1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milkproteins in infants with cows' milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Nov;104(5):1093-8
97. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Klemetti P, Kuitunen P, et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:121-30
98. Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:3-11.
99. Le Souef PN. Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:123-7.
100. Lilja G, Dannaeus D, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SGO, Öman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age-in vivo results. *Clin Exp Allergy* 1989;19:473-9.
101. Lilja G, Dannaeus D, Falth-Magnusson K, et al. Immune response of the atopic woman and fetus: Effect of high and low dose food allergen intake during pregnancy. *Clin Allergy* 1988;18:131-42.
102. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JF, Hamburger RN, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: A prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992.
103. Thijs C, Müller A, Rist L, Kummeling I, Snijders BE, et al. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. *Allergy* 2011 Jan;66(1):58-67.

104. Lowe AJ, Thien FC, Stoney RM, Bennett CM, Hosking CS, et al. Associations between fatty acids in colostrum and breast milk and risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2008 Nov;38(11):1745-51. .
105. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184-91.
106. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:118-27
107. Gustaffson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: A prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
108. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379-85.
109. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
110. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
111. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132-6.
112. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalance of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
113. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
114. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V; EPAAC 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.
115. Garcia C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodriguez M, Cerda JC, Felix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 15-20.
116. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-24.

117. Oranje AP, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89 (6 Suppl 1):52-5.
118. Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004; 59 (Suppl 78): 78-85.
119. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111:1625-30.
120. Onorato J, Merland N, Terral C, et al. Placebo-controlled double-blind food challenges in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1139-46
121. Nekam KL. Nutritional triggers in asthma. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 1998;45:113-7
122. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059-65
123. Oehling A, Baena Cagnani CE. Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol* 1980;8:7-14
124. Businco L, Falconieri P, Giampietro P, et al. Food allergy and asthma. *Pediatr Pulmonary Suppl* 1995;11:59-60
125. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, et al. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J Pediatr* 1986;109:270-6
126. Yazicioglu M, Baspinar I, Ones U, Pala O, Kiziler U. Egg and milk allergy in asthmatic children: assessment by immulite allergy panel, skin prick tests and double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergol Immunopathol* 1999;27:287-93
127. İnal A, Kendirli S, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB. Hışıltılı çocuklarda etiyoloji: dört yıllık verilerimiz. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009;3(1):24-30
128. Sampson HA, Ho DG Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Oct;100(4):444-51
129. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 May;107(5):891-6
130. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Mar;107(3):548-53

131. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001 Mar;31(3):423-9.
132. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985 Jun;75(6):646-51.
133. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005 Sep;35(9):1220-6.
134. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000 Nov;30(11):1540-6
135. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007 Nov;18(7):583-8
136. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Feb;20(1):53-8.
137. Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 May;17(3):213-7.
138. J. M. Wall. Structure and functions of milk allergens. *Allergy* 2001;56:suppl.67:35-8.
139. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35:113-6.
140. Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, et al. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a 'kosher' epitope? *Isr Med Assoc J* 2008; 10:85-8.
141. Makinen-Kiljunen S, Plosila M. A father's IgE-mediated contact urticaria from mother's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:353-4.
142. Schulmeister U, Swoboda I, Quirce S, et al. Sensitization to human milk. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:60-8.
143. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002; 140:219-24.

