



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ERKEN TİP SÜT VE YUMURTA
ALERJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren Ayça YILDIZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeynep TAMAY

İSTANBUL

2019



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ERKEN TİP SÜT VE YUMURTA
ALERJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren Ayça YILDIZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeynep TAMAY

İSTANBUL

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile mesleğime ve hayata dair bakış açıma katkıda bulunan; klinik bilimlere, akademik hayata ve yaşama dair desteğini her zaman hissettiğim, öğrencisi olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Mübeccel Demirkol'a,

Tez konumun belirlenmesinden yazımına kadar her aşamada gösterdiği sabır ve ilgi ile desteğini hiç eksiltmeyen, önderliğinde bilimsel çalışma yapmaktan büyük bir haz ve gurur duyduğum ve her daim iyi niyeti ve hoşgörüsü ile hatırlayacağım Sn. Prof. Dr. Zeynep Tamay'a,

Hekimlik sanatını öğretmekten hiç usanmayan, kendisinden mesleğimle ilgili başka hiçbir yerden öğrenemeyeceğim bilgiler edindiğim, uzmanlık eğitimimde vizitlerine katılma ve rehberlik öğrencisi olma şansına sahip olduğum, yalnızca klinik disiplinine değil hayattaki duruşuna da hayran olduğum Sn. Prof. Dr. Zeynep İnce'ye,

Öğrencileri olmaktan her daim gurur duyacağım tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD öğretim üyelerine,

Tez yazım aşamasında desteğini çokça hissettiğim ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım Uzm. Dr. Sevgi Sipahi Çimen'e,

Beraber çalışma fırsatına sahip olmaktan mutluluk duyduğum ve bu dönem içinde her türlü sıkıntı, sevinç ve heyecanıma ortak olan, başta eş kıdemlerim olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda canla başla çalışan asistan doktor arkadaşlarıma ve öğrendiğim her şeyde yadsınamaz katkıları olan değerli uzman abla ve ağabeylerime,

Birlikte çalışmaktan hep mutlu olduğum Çocuk Kliniği hemşire, hemşir ve personellerine,

Destek ve sevgilerini tıp fakültesine girdiğim ilk andan itibaren hissettiğim canım annem, babam ve aynı zamanda meslektaşım olan canım kızkardeşim Eda İpek'e,

Hekimlik anlayışına, bilgisine ve karakterine her zaman hayranlık duyduğum, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan, meslektaşım ve sevgili eşim Uzm. Dr. Mehmet Yıldız'a,

Ve bir Türk kadını olarak bana bilimle uğraşabilme ve kutsal hekimlik mesleğini yapabilme fırsatını veren, daima izinde olacağım ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceren Ayça YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.a.Besin Alerjileri.....	2
2.b.Alerjik Hastalıklarda Anahtar Elemanlar	4
2.c.Besin Alerjilerinin Patofizyolojik Mekanizmaları.....	5
IgE Aracılı Alerji ve Mukozal İmmünite.....	5
Oral Tolerans	7
Nazofarenks İlişkili Lenfoid Doku (NALT)	7
Bronş İlişkili Lenfoid Doku (BALT)	8
Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku (GALT)	8
2.d.İnek Sütündeki Alerjenler ve Kimyasal Özellikleri	8
Isıtma ile İnek Sütü Alerjenitesi	9
2.e.Tavuk Yumurtasındaki Alerjenler ve Kimyasal Özellikleri	10
Isıtma ile Tavuk Yumurtası Alerjenitesi.....	11
2.f.Erken Tip İnek Sütü ve Yumurta Alerjilerinde Klinik.....	11
Deri ve Mukoza Sistemi Tutulumu.....	12
Solunum Sistemi Tutulumu	12
Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	13
Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	13
Anafilaksi	13
2.g.Besin Alerjilerinde Tanı Yöntemleri	15
Öykü.....	16
Eliminasyon diyeti	16
Standart Testler	16

Serum total IgE ölçümü	17
Deri prik testi	17
Serumda alerjen spesifik IgE ölçümü	18
Bazofil aktivasyon testi	18
Besin yükleme testleri (oral provokasyon testleri)	19
2.h.Besin Alerjilerinin Yönetimi ve Tedavisi	21
Eliminasyon Diyeti	21
Oral İmmünoterapi (Desensitizasyon)	21
Omalizumab (Anti IgE) Tedavisi.....	22
2.i. Erken Tip İnek Sütü ve Yumurta Alerjisinde Doğal Seyir.....	22
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.a.Olguların Seçimi	23
3.b.İstatistiksel İncelemeler	24
3.c.Etik Kurul Onayı.....	24
4.BULGULAR	25
4.a.Demografik Veriler.....	25
4.b.Tanı Anında Hastaların Özellikleri.....	25
4.c.Takip Sonunda Hastaların Durumu	31
Besin yükleme testleri.....	31
Besin toleransı.....	35
4.d.Anafilaksi ile başvuran hastaların değerlendirilmesi.....	45
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇLAR	58
7.KAYNAKÇA	61
8.EKLER.....	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnek sütü alerjenleri (kazeinler)	10
Tablo 2. İnek sütü alerjenleri (wheyleyler)	10
Tablo 3. Tavuk yumurtası alerjenleri (34).....	11
Tablo 4. Anafilaksi tanı kriterleri	14
Tablo 5. Erken tip besin alerjilerinde sistemlere ait belirti ve bulgular.....	15
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri.....	28
Tablo 7. Hastaların gruplara göre tanı anındaki klinik bulguları	29
Tablo 8.İnek sütü ile deri prik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı	29
Tablo 9.Yumurta sarısı ile deri prik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı	30
Tablo 10. Yumurta beyazı ile deri prik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı	30
Tablo 11. Hastaların gruplara göre tanı anındaki özellikleri.....	32
Tablo 12. Tüm besin yükleme testi sonuçlarının dağılımı	35
Tablo 13.Hastaların gruplara göre besin tolerans durumları	36
Tablo 14. İSA olan hastalarda yıllara göre tolerans oranları (kümülatif).....	36
Tablo 15.Yumurta alerjisi olan hastalarda yıllara göre tolerans oranları (kümülatif)	37
Tablo 16. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan hastaların yıllara göre tolerans oranları (kümülatif).....	37
Tablo 17. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan 1.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olan verileri.....	38
Tablo 18. Yumurta ± inek sütü alerjisi olan, 1.yılın sonunda yumurtaya tolerans geliştiren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olan verileri.....	39
Tablo 19. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan, 2.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olan verileri.....	40
Tablo 20. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan, 3.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması	41
Tablo 21. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan, 3.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	42
Tablo 22. Yumurta ± inek sütü grubundan olan, 3.yılın sonunda yumurtaya tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo 23. Yumurta ± inek sütü grubundan olan, 3.yılın sonunda yumurtaya tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	44
Tablo 24. Besin alerjisi için prognozu belirleyici risk faktörleri.....	44
Tablo 25. İlk başvuru şikayeti anafilaksi olan hastalarla diğer hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	46
Tablo 26. İlk başvuru şikayeti anafilaksi olan hastalarla diğer hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılması	47

KISALTMA LİSTESİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AD	:	Atopik dermatit
BALT	:	Bronş ilişkili Lenfoid Doku
BAT	:	Bazofil Aktivasyon Testi
Breg	:	Düzenleyici B hücresi
BYT	:	Besin yükleme testi
DPT	:	Deri prik testi
GALT	:	Bağırsak ilişkili Lenfoid Doku
GIS	:	Gastrointestinal sistem
IgA	:	İmmünglobülin A
IgE	:	İmmünglobülin E
IgG4	:	İmmünglobülin G4
IL	:	İnterlökin
İSA	:	İnek sütü alerjisi
kDa	:	Kilodalton
NALT	:	Nazofarenks ilişkili Lenfoid Doku
sIgE	:	Spesifik İmmünglobülin E
Th1	:	<i>T helper 1</i>
Th2	:	<i>T helper 2</i>
TNF-α	:	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
Treg	:	Düzenleyici T hücresi

ÖZET

Çocukluk Çağı Erken Tip İnek Sütü ve Yumurta Alerjilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı IgE'ye bağlı inek sütü ve/veya yumurta alerjisi olan hastaların doğal seyrini araştırmak ve tolerans gelişimine etki eden faktörleri belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ocak 2013- Aralık 2018 tarihleri arasında İTF Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda erken tip inek sütü ve/veya yumurta alerjisiyle takibe alınan 87 (%65,5 E) hastada retrospektif olarak yürütüldü. Dosyalardan demografik özellikler, klinik belirti ve bulgular, laboratuvar tetkikleri ve takip eden 1., 2. ve 3. yıllarda tolerans gelişim durumları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların semptomlarının başlama yaşı $5,1 \pm 4,3$ ay, tamamlayıcı beslenmeye geçiş $4,9 \pm 2,0$ aydı. Hastaların %34,5'inde ek alerjik hastalık, %32,1'inde ailede atopi öyküsü mevcuttu. Çocukta ve ailede (annede) en sık görüleni atopik dermatiti (sırasıyla %13,8, %6,9). En sık başvuru şikayeti ürtikerdi (%48,3).

Hastaların total IgE düzeyleri $251,0 \pm 875,1$ kU/L, eozinofil yüzdeleri $4,8 \pm 3,9$ idi. İnek sütü sIgE, yumurta beyazı sIgE düzeyleri sırasıyla $12,3 \pm 25,9$ kUA/L ve $9,0 \pm 20,5$ kUA/L idi. Deri prik testleri (DPT) inek sütü için 22 (%34,2) hastada; yumurta beyazı için 17 (%51,5) hastada pozitif. Yapılan 145 adet açık besin yükleme testi (BYT)'nin 32'si (%22,0) pozitif bulundu. Hastaların 48'inde (%55,1) üçüncü yılın sonunda besin alerjisi geçti [(inek sütü:31 (%42,2), yumurta:17 (%41,1)]. Ailede atopi öyküsünün besin alerjisinin kalıcı olma riskini artırdığı görüldü ($p=0,049$). DPT ($p=0,012$), inek sütü sIgE ($p=0,010$), kazein sIgE düzeyi ($p=0,025$), serum eozinofil yüzdesi ($p=0,016$) ile inek sütü toleransı arasında; eozinofil yüzdesi ($p=0,006$) ile yumurta toleransı arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: İnek sütü ve yumurta alerjisi olan hastaların sadece yarısında tolerans gelişmesi, besin alerjisinin eski yıllara göre daha kalıcı olduğunu göstermektedir. Ailede atopi öyküsü olması, inek sütü alerjisi için inek sütü sIgE ve kazein sIgE'nin yüksek olması besin tolerans gelişiminde negatif prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnek sütü alerjisi, yumurta alerjisi, tolerans, doğal seyir

ABSTRACT

Evaluation of IgE Mediated Cow's Milk and Egg Allergy in Children

Objective:. The aim of our study was to define the natural history of IgE mediated cow's milk and/or egg allergy and identify the factors predicting the development of tolerance.

Materials and methods: This is a retrospective study of 87 patients (65.5% M) who have been followed up with IgE-mediated cow's milk and /or egg allergy in the outpatient clinic of Pediatric Allergy Department, between January 2013 and December 2018. Demographic characteristics, clinical signs and findings, laboratory tests and tolerance development cases in the following 1st, 2nd and 3rd years were recorded from the files.

Results: The age of onset of symptoms was 5.1 ± 4.3 months, and the transition to complementary feeding was 4.9 ± 2.0 months. Of the patients, 34.5% had additional allergic disease and 32.1% had a family history of atopy. The most common allergic disease was atopic dermatitis in personal (13,8%) and family (maternal) history of atopy (6,9%). The most common complaint was urticaria (48.3%).

The total IgE levels of the patients were 251.0 ± 875.1 kU / L, and the eosinophil percentages were 4.8 ± 3.9 . Cow's milk sIgE, egg white sIgE levels were 12.3 ± 25.9 kUA /L and 9.0 ± 20.5 kUA / L, respectively. Skin prick tests (SPT) were found positive in 22 (34.2%) patients for cow's milk; 17 (51.5%) patients for egg white. Of the 145 open oral food challenge tests (OFT), 32 (22.0%) were positive. Resolution developed in 48 (55.1%) patients at the end of the third year (cow milk: 31 (42.2%), egg: 17 (41.1%). The family history of atopy increased the risk of persistent food allergy ($p = 0.049$). There was a significant association between SPT ($p = 0.012$), cow's milk sIgE ($p = 0.010$), casein sIgE levels ($p = 0.025$), eosinophil level ($p = 0.016$) and cow's milk tolerance, and between eosinophil percentage ($p = 0.006$) and egg tolerance.

Conclusion: Development of tolerance in only half of patients with cow's milk and egg allergy shows that the prognosis for the resolution of IgE-mediated food allergy is worse than previously reported. Family history of atopy and high cow's milk sIgE and casein sIgE levels were found to be negative prognostic factors for development of tolerance in cow's milk allergy.

Key words: Cow's milk allergy, egg allergy, tolerance, natural history

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnek sütü ve yumurta alerjileri ülkemizde çocukluk çağında en sık görülen besin alerjileridir (1). Besin alerjileri özellikle erken çocukluk döneminde daha sık görülürken yaş ilerledikçe iyileşme gözlenmektedir (2, 3). İnek sütü ve yumurtaya karşı görülen alerjik semptomlar yapılarındaki proteinlere karşı oluşan immünolojik reaksiyonlardır. Erken tip inek sütü ve yumurta alerjileri immünglobülin E (IgE) aracılı olup; hastalar besinle karşılaşma sonrası hafif semptomlardan anafilaksiye kadar değişen şiddette klinik bulgularla başvurabilirler. Besin alerjileri atopinin görülen ilk klinik şekli olup atopik dermatitle birlikte atopik yürüyüşün başlangıcı olarak kabul edilebilir (4). Besin alerjisine sahip olan çocukların alerjik oldukları besinden kesinlikle uzak durmaları gerekmektedir. Ancak özellikle çocukluk çağı beslenmesinde önemli yeri olan inek sütü ürünleri ve yumurta birçok yiyeceğin içinde bulunmaktadır. Bu sebeple bu besinin diyetten çıkarılması hastaların ve ailelerinin hayat kalitesini oldukça bozmaktadır (5). Büyüme çağındaki çocukları gereksiz besin çıkarılmasına maruz bırakmamak için besin alerjisine doğru tanı koyabilmek, prognozu ön görebilmek, hangi hastaların şiddetli reaksiyonlar açısından risk altında olduğunu saptayabilmek aileler ve doktorlar için çok önemlidir.

Erken tip besin alerjisi tanısından ilk olarak şüphe duyulan besinin hastada belirli bir klinik tablo yaratması ile şüphelenilir. Beraberinde besin spesifik IgE (sIgE) varlığının gösterilmesi ve deri prik testi (DPT)'nde pozitif sonuç alınması tanıyı destekler. Ancak besin alerjileri için altın standart tanı yöntemi çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleridir (6). Besin alerjileri için tek tedavi yöntemi besinin diyetten çıkarılması olup herhangi bir farmakolojik tedavi yoktur. Ancak besin yükleme test (BYT)'lerin zaman alıcı ve hasta açısından riskli olması sebebiyle yardımcı tanı testlerinin tolerans gelişimine etkileri sıkça incelenmektedir (2, 7). Bu şekilde hem BYT'lere olan ihtiyacın azaltılması hem de BYT sonucunda gelişme ihtimali olan anafilaksi riskinin azaltılması amaçlanmaktadır.

Biz çalışmamızda Ocak 2013- Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'na inek sütü ve/veya yumurta alerjisi şüphesiyle başvurarak, en az 1 kere BYT uygulanan hastaların demografik özelliklerini ve tanısal testlerini inceleyerek, inek sütü ve/veya yumurta alerjisi hastalarının doğal klinik seyrinin ve alerjilerin düzelmesine etki eden faktörlerin anlaşılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.a.Besin Alerjileri

Tanım. Besinlerin ağız yoluyla alınmasından sonra görülen her türlü istenmeyen durum besine karşı ters reaksiyon olarak tanımlanır. Besinlere karşı ters reaksiyonlar oluşum mekanizmalarına göre besin alerjileri ve besin intoleransı olarak ikiye ayrılır. Ters besin reaksiyonunun immün aracılı olması halinde bu reaksiyon besin alerjisi olarak tanımlanır (8). Besin intoleransları ise immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşur ve besine ya da konağın fizyolojik özelliklerine göre ortaya çıkar. Laktoz intoleransı, galaktozemi gibi metabolik bozuklukların sonucu ortaya çıkan klinikler bu kısma dahildir.

Dünya Alerji Organizasyonu'nun inek sütü alerjisiyle ilgili yayınladığı rehberde (*World Allergy Organization Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA)*) alerji tanımı spesifik immunolojik mekanizmalarla oluşan bir hipersensivite reaksiyonu şeklindedir (6). Yumurta alerjisi de, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin önerdiği tanıma göre, tavuk yumurtası veya proteinlerinin alımı veya teması sonrası tetiklenen immünolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkan bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (9).

Besin alerjileri duyarlı kişilerde IgE bağımlı olan veya IgE bağımlı olmayan immünolojik mekanizmalarla oluşur (10). IgE bağımlı aşırı duyarlılık reaksiyonu besin alerjilerinde en sık karşılaşılan durumdur. Besin alerjileri dünyada kabaca %4 sıklıkla görülerek çocuklar için diyet değişikliklerine ve sosyal zorluklara neden olmaktadır (1). Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, tüm besin alerjileri içinde inek sütü ve yumurta alerjileri çocuklarda en sık görülen besin alerjileridir (1, 11).

Tarihçe. Ters besin reaksiyonları ile ilgili ilk tespitler yaklaşık 2000 yıl önce Hipokrat zamanında yapılmış olup inek sütü ile ilgilidir (12) . Ancak ilk defa 1921 yılında Prausnitz ve Kustner besin alerjilerinin patofizyolojisini ortaya çıkarmaya başlamıştır (12). Balık alerjisi olan Küstner kendi serumunu çimen alerjisi olan, ancak balık alerjisi olmayan Prausnitz' in derisi içine enjekte etmiştir; bir süre sonra duyarlılaşmış deri bölgesine balık ekstresi tekrar enjekte ettiklerinde o bölgede aniden kızarma ve kabarma reaksiyonu gözlemlemişlerdir. Böylece alerjik kişilerin serumunda alerjik duyarlılığa neden olan bir maddenin bulunduğu ortaya konulmuştur. İlk kez plasebo kontrollü test Loveless tarafından 1950'de yapılmıştır ve hastaların öyküleri karşılaştırılmıştır. IgE, ilk kez 1967'de bulunmuştur (12). Alerji

konusundaki esas büyük adımlar IgE'nin bulunmasından sonra başlamıştır. Sonrasında *radioalergosorbent* test ile besin sIgE'ler tespit edilerek alerjik durumların mekanizmaları aydınlatılmaya başlanmıştır.

Epidemiyoloji. Besin alerjileri çocuklarda yetişkinlere göre çok daha sık görülür. Besin alerjilerinin sıklığını saptamak için yapılan çalışmalardaki sonuçlar, çalışmanın yapıldığı yaş aralığı, coğrafi bölge, tanı için kullanılan yöntem ve çalışması yapılan besine göre farklılık göstermektedir (13, 14). Ayrıca besin alerjisi prevelans çalışmaları, doktor tanısı ve provokasyon testleri ile kanıtlanması gerektiğinden zordur. Bundan dolayı çalışmalarda elde edilen verilerin çoğu hasta öyküsüne ve laboratuvar testlerine dayanır ve saptanan prevelans değerleri net değildir (8). Dünya çapında çocuklarda öngörülen besin alerjisi prevelansı %1-10 arasında değişmektedir (15). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocukların %6'ya yakın kısmı yaşamlarının ilk üç yılında herhangi bir besine karşı alerjik reaksiyon göstermektedir. Bu alerjilerin yaklaşık %2,5'luk kısmı inek sütü; %1,5'luk kısmı da yumurta alerjisidir (15).

Tüm dünyada çocuklarda en sık görülen besin alerjisi inek sütü ve tavuk yumurtası alerjisidir (1). Üçüncü besinin ne olduğu ülkeden ülkeye farklılık gösterir: Amerika Birleşik Devletleri'nde yer fıstığı, Almanya'da buğday ve İsrail'de susam ön plandadır (6). Primer besin alerjisi esas olarak çocukluk çağında ve en sık yaşamın ilk bir yılında görülmektedir. Tüm Avrupa'yı kapsayan bir kohort çalışmasında, provokasyonla kanıtlanan inek sütü alerjisi (İSA) 2 yaş altı çocuklarda %1'dir. Ancak inek sütü alerjisi tanı konmuş İSA oranından daha fazladır (6). Avustralya'da yapılan bir çalışmada 1 yaşında değerlendirilen 5276 süt çocuğunda besin provokasyonu ile doğrulanmış yumurta alerjisi sıklığı %10.1 bulunmuştur (16). Yine Avustralya'da daha yeni olarak yapılan başka bir çalışmada 12 aylık 2848 süt çocuğu değerlendirilmiş olup, yumurta alerjisi oranı %8,9, inek sütü alerjisi oranı %5,6 olarak saptanmıştır (17, 18). Türkiye verileri daha kısıtlı olmakla beraber, farklı yaş gruplarında farklı prevelanslar bildirilmiştir (Tablo 1). Orhan ve arkadaşlarının yaptığı ve 6-9 yaşları arasındaki 2739 çocuğu içeren bir prevelans çalışmasında, besin alerjisi prevelansı %5,7 olarak bulunmuştur (13). Zeyrek ve ark. yaşları 1 ay-2 yaş arasında değişen 613 çocukta hikaye, deri prik testi ve/veya besin yükleme testleri ile inek sütü alerjisi sıklığını %0,16 ve yumurta alerjisi sıklığını %1.3 olarak saptamıştır (19). Bu durum coğrafi bölgeye göre besin alerjisi sıklığının değişebilmesi durumuna uygun bir örnektir. Diğer bir çalışmada Küçükosmanoğlu ve ark. İstanbul'da 8-18 ay arası 1015 süt çocuğunda deri prik testi ile yumurta duyarlılığı sıklığını %1.87 olarak bulmuştur (20).

Diğer tüm atopik hastalıklar gibi besin alerjilerinin sıklığı da geçtiğimiz 30 yıl boyunca giderek artmıştır (21, 22). Bu durumun sebebinin besin alerjilerine olan farkındalığın artması, D vitamini eksikliğinin görülme sıklığının artması veya hijyen hipotezi olduğunu belirten kaynaklar vardır (23). Alerjik fenotipin ifadesi iki ana faktör arasındaki etkileşime bağlıdır: genetik yatkınlık ve gen-çevre etkileşimleri (24). Batı ülkelerinde alerjinin artışından gen-çevre etkileşimleri sorumlu tutulmuştur (24). Son yapılan bazı çalışmalar; batılılaşmaya bağlı olarak çocukların karşılaştıkları mikroorganizmalardaki değişimin ve azalmanın atopik hastalıkların sıklığının ve şiddetinin artışına sebep olduğu görüşünü desteklemektedir (25). Bir başka görüşe göre ise D vitamini eksikliği alerjik hastalıkların gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu hipotezi destekleyen 2014 yılında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; doğumdan sonra D vitamini yerine plasebo alan grupta doktor tanımlı besin alerji sıklığı daha fazla saptanmıştır (26). Bunlar hala hipotez olup, çalışmalar devam etmektedir.

2.b.Alerjik Hastalıklarda Anahtar Elemanlar

Alerjenler. Vücuda girdiğinde IgE yapımını uyararak tip I hipersensivite cevabına neden olan, genellikle protein yapıda olan antijenlerdir. Moleküler ağırlıkları 10-70 kDa arasında değişir. Alerjenler çoğu zaman konak dokuda bariyer disfonksiyonuna yol açan ve alerjenlerin penetrasyonunu kolaylaştıran proteazları içerirler (15).

T Hücreleri. Atopik kişiler alerjene maruz kaldıklarında hızlı bir *T-helper* tip 2 (Th2) cevabı gelişir. Bu cevapla interleukin (IL) 4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgılanır, bu sitokinler IgE yapımını ve eozinofiliyi uyarır. IL-4 ve IL-13 IgE cevabının oluşmasında anahtar rol oynar (27). Düzenleyici T hücreleri (Treg), T hücrelerinin bir alt grubudur. Th1 ve Th2 cevaplarını baskılayabilme özelliği vardır. Treg hücreleri CD4+CD25+ yüzey moleküllerini ve IL-10 gibi immünsüpresif sitokinleri salgırlar. CD4+CD25+ Treg hücrelerinin alerjik immün cevabı hafifletmekte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (15).

Antijen sunucu hücreler. Dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, monositler ve makrofajların vücuda giren hücreleri T hücrelerine sunma ve gelişecek olan T hücre tipini belirleyerek alerjik inflamasyonu düzenleme yetenekleri vardır (28). Birincil olarak deride ve lenfoid organlarda bulunurlar. İlk immün yanıttan dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri sorumludur. Monosit ve makrofajlar ise T bellek hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar. Antijen sunucu hücrelerin hücre yüzeylerinde alerjen sIgE bulunması atopiye özgü bir durumdur (29).

İmmünglobülin E (IgE). Akut alerjik cevap IgE'ye ve IgE'nin yüksek afiniteli IgE reseptör I'in alfa zincirine ya da düşük afiniteli IgE reseptör II'ye bağlanma yeteneğine bağlıdır (15). Alerjen ile birleşmiş IgE molekülü, mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli alerjik inflamasyon mediyatörlerinin salınmasına yol açarak karmaşık bir hücre içi sinyal kaskatını başlatır (15).

Eozinofiller. Alerjik hastalıklarda kanda ve dokuda eozinofili görülmesi tipiktir. Eozinofillerin mast hücreleri gibi hücre içi dens granülleri vardır ve bu granüller inflamatuvar proteinler (*major basic protein* (MBP), *eosinophilic peroxidase* (EPX), *eosinophilic cationic protein* (ECP)) içerir. Granül proteinleri epitel hücrelerini hasara uğratar, havayolu aşırı yanıtılılığına neden olur ve bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyonunu indükler (29). Eozinofillerden ayrıca IL-4, IL-5 ve *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) gibi sitokinler de salgılanır. Alerjik hastalarda vücuda alerjen girmesi sonrasında IL-5 üretimi artarak kemik iliğinde eozinofil üretimi artar.

Mast hücreleri. Mast hücreleri kemik iliğinde CD34 hematopoietik kök hücrelerinden farklılaşarak oluşurlar. Dolaşıma girdikten sonra periferel dokulara giderek dokuya özgü maturasyona uğrarlar. Tekrar dolaşıma girmeyip dokularda dururlar (30). Triptaz içeren mast hücreleri akciğer ve ince bağırsak mukozasında bulunurken, triptaz ve kimaz içeren mast hücreleri deri ve kan damarlarının çeperinde bulunur. Mast hücreleri histamin, serin proteazlar ve proteoglikanlar içerir. Prostaglandin D2 mast hücrelerinin en önemli siklooksijenaz, lökotrienler ise en önemli lipooksijenaz ürünleridir. Mast hücreleri aynı zamanda Th2 cevabını artıracak olan IL-4 ve IL-13 sentezleme yeteneğine sahiptir. Mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonu IgE'nin reseptörüne çapraz bağlanması ile olur (31).

2.c.Besin Alerjilerinin Patofizyolojik Mekanizmaları

IgE Aracılı Alerji ve Mukozal İmmünite

Tip I hipersensitivite reaksiyonu ile oluşan besin alerjileri, alerjen sIgE aracılı bir immün yanıttır (32, 33). Besin antijenlerine karşı olması gereken normal cevap; oral tolerans ve sistemik duyarsızlaşmadır. Ancak genetik olarak duyarlı kişilerde, besinlere karşı immün sistemin farklı yanıt vermesinden kaynaklı besin aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur. İmmün cevap, yabancı yapıların konağa girişi veya doku hasarından sonra doğal immün sistemin aktive oluşu ile başlar. Oral toleransın gelişmesinde ortaya çıkan bir yetersizlik veya bozukluk

sonucu, besine özgü IgE antikorlarının aşırı üretimi olur. Bu antikorlar, mast hücreleri ve bazofillerdeki FcεRI reseptörlerine bağlanmada yüksek afinite gösterirler.

Mukozal immün sistem, immün sistemin en büyük parçasıdır ve dış çevreden korunmada büyük role sahiptir. Gastrointestinal, solunum, genitoüriner sistem ve konjonktivanın mukozal yüzeyleri bu sisteme dahildir. Bu yüzeyler antijenik yapılara karşı bariyer görevi görürler; sindirim sistemi yoluyla vücuda alınan patojenler, besinsel antijenler ve intestinal flora arasında ayırım yaparak verilecek yanıtı belirlerler. Mukozal immün sistem; nazofarenks ilişkili lenfoid doku (NALT), bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) ve en büyük bileşeni olan bağırsak ilişkili lenfoid dokudan (GALT) oluşur. Mukozal immün sistemin vereceği yanıt, mukozal yüzeylerin altında bulunan bu özel lenfoid dokularda lokal olarak başlar. Besin alerjenleri, duyarlanmış kişilerde mukozal bariyerlere yayıldıklarında, mast hücre ve bazofil hücre yüzeyine bağlanmış olan IgE molekülleri ile aralarında çapraz bağlanma meydana gelir (15). Bunun sonucunda mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli mediyatörler salgılanır ve ani aşırı duyarlılık belirtileriyle sonuçlanan damar genişlemesi, düz kas kasılması ve mukus sekresyon artışına neden olur (15). Alerjenle karşılaşmadan sonraki dakikalar ile ilk bir-iki saat içinde belirtiler ortaya çıktığı için IgE aracılı alerji sıklıkla ani başlayan hipersensitivite olarak da bilinir (erken tip) (30). Yaşamın ilk yıllarında koruyucu mukozal immün sistem tam gelişmemiş olduğundan, besin alerjileri süt çocuklarında daha sık görülür. Özellikle yaşamın ilk yıllarında immatür olan mikrovillüs membranları antijenin bağlanmasını kolaylaştırarak mukozal epitelyal hücrelerden antijen geçişine zemin hazırlar. Bağırsak proteolitik aktivitesi ancak iki yaşında olgunlaştığından proteinler daha büyük boyutlarda moleküllere yıkılmakta ve kolaylıkla antijen özelliği kazanabilmektedir (34). İnek sütü ve yumurta alerjenleri çoğunlukla oral yoldan olmak üzere, inhalasyon veya deri üzerine temas yoluyla maruz kalındığında da immün sistemi uyarmıştır.

Fetal ve neonatal gastrointestinal immün hücreler, amniyon sıvısı ve yutulan alerjenlerle duyarlaşır. Amniyotik sıvı içinde bulunan alerjenler hem doğrudan solunum sisteminden hem de ciltten emilir. Bununla beraber gebeliğin üçüncü trimesterinde IgG yapısındaki antijenler bebeğe geçerek ve doğum sonrası emzirme ile alerjik duyarlanma sağlanır. Antenatal dönemde Th1'in pro-inflamatuvar ve doku hasarı yapıcı etkisine karşı Th2 koruması söz konusudur. Bu Th2 baskınlığının doğumdan sonra da devam etmesi alerjik durumun oluşmasına katkıda bulunur.

Oral Tolerans

Sağlıklı çocuk ve yetişkinlerde besin antijenleri oral yol ile alınıp dolaşıma katıldığında oral tolerans gelişmektedir. Bu durum daha önceden karşılaşılan antijenlere karşı geliştirilen immünolojik bir yanıtsızlıktır ve dolaşıma katılan besin antijenlerinin bağırsakta bulunan lenfoid doku aracılığıyla işlenerek tolere edilebilir hale getirilmesiyle oluşur (28).

Mukozal yüzeylere ulaşan antijenlere cevaben kontrollü yanıt oluşturularak ya da tolerans geliştirilerek kişinin alınan antijenden ya da antijene verilen yanıtın zarar görmesinin engellenmesi mukozal immün sistemin önemli bir görevidir (28) . Oral tolerans periferik toleransın önemli bir bileşenidir. Oral tolerans, Treg hücreleri ile antijen sunan hücrelerin etkileşmesiyle gelişir. Dendritik hücreler antijenleri mezenterik lenf nodlarına taşıdıktan sonra Treg hücreleri ile etkileşerek onları uyarırlar. Treg hücrelerinden CD8+ (süpresör) olan hücreler ön planda rol alır (35). Tolerans gelişiminde alınan besin antijen miktarı da önem taşır. Yüksek doz antijen alımı antijene özgü yardımcı T hücrelerinde anergi veya klonal delesyona neden olurken, tekrarlayan defalarda düşük dozda antijen alımı antijene özgü süpresör aktivitesi olan Treg hücre uyarımına neden olur.

Oral tolerans; T hücre proliferasyonunun, sitokin yanıtının ve besin antijenlerine karşı olan sistemik hipersensitivitenin azalması sonucu oluşur. Th2 yönünde diferansiyasyon dengelenmiş olur. Düzenleyici B hücreleri (Breg) antiinflamatuvar sitokin oluşumunu ve Treg hücrelerinin aktivasyonunu indükleyici etki gösterirler. Breg hücreleri tarafından üretilen IgG4'ün, plazmada tolerans ve alerjen spesifik immünoterapi durumunda sayısı artar. IgG4 alerjen ile IgE etkileşimini bloke eder ve bazofil aktivasyonunu inhibe eder.

Oral toleransın gelişemediği aşamada dört tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan herhangi biri gelişebilir. Bu reaksiyonlardan tip I yani IgE aracılı reaksiyonlar, gıdalara karşı gelişen alerjik reaksiyonların en kapsamlısı ve en iyi incelenmiş olanıdır.

Nazofarenks İlişkili Lenfoid Doku (NALT)

Waldeyer halkası olarak da adlandırılan bu yapı; nazofarengeal tonsil, tubal tonsiller, palatin tonsiller ve lingual tonsillerden oluşur. Tonsiller foliküler B ve parafoliküler T hücre alanları içeren lenfoid foliküllerden oluşur. Antijenle karşılaşma sonrasında tonsiller solunum sistemi ve intestinal sistem için salgısal IgA sağlarlar. Beraberinde sitotoksik T hücre yanıtı da ortaya çıkar. Aynı zamanda antijenin nazal olarak depolanması henüz net olarak açıklanamamış bir çeşit mukozal tolerans gelişimini sağlar (36).

Bronş İlişkili Lenfoid Doku (BALT)

Bronş ilişkili lenfoid doku adıyla B hücre folikülleri ve beraberinde M hücreleri ile epitelden oluşan yapı 1973 yılında tanımlanmıştır (37). Bu yapılar ana bronşiyal havayollarında havayolu duvarına gömülmüş olarak epitel altında yerleşik yoğun lenfosittik infiltrasyon şeklindedir (38). BALT, B ve T hücre alanlarının stromal hücre ağıyla çevrelenir ve antijenleri pulmoner havayollarından alarak B ve T hücre cevaplarını sağlar.

Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku (GALT)

İntestinal subepitelyal mukozada devamlı olarak bulunan makrofaj, dendritik hücreler ve lenfoid hücreler organize olarak GALT'ı oluşturur (39).

Lenfoid ilişkili epitel, antijenleri bağırsaktan organize lenfoid dokuya taşıyan M hücrelerini içerir. M hücreleri Peyer plaklarının folikül ilişkili epitelinde yerleşik olup sayıları değişkendir. Koruyucu immün cevabın başlaması için yabancı antijenlerin M hücreleri tarafından taşınması gereklidir.

2.d.İnek Sütündeki Alerjenler ve Kimyasal Özellikleri

İnek sütünde antikor yapımını indükleyen en az 20 protein komponenti bulunmaktadır (40). İnek sütüne ait 2 tip protein fraksiyonu tanımlanmıştır: kazein ve whey protein alerjenleri. (tablo 2 ve 3) Kazeinler miçel kompleks oluşturarak inek sütüne kendine özgü rengini verirler. İnek sütü proteininin %76-86'sını oluştururlar (40, 41). Geri kalan kısmı whey proteinlerini kapsar (tablo 2,3).

Kazeinler miçel komplekste bulunurlar ve Peyer plakları aracılığıyla immün sisteme sunulurlar; whey proteinleri ise kolay çözünebildiklerinde intestinal epitele hızlı bir şekilde geçebilirler. Kazeinlerin antikor yanıtını indükleme potansiyeli whey proteinlerine göre daha fazladır. Ancak hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda; whey proteinlerine yeniden maruziyet sonrası sistemik alerjik reaksiyon gelişme olasılığı daha fazladır (41). İmmunblot tekniği ile tekniği ile inek, keçi ve koyun süt proteinleri arasında çapraz reaktivite gösterilmiştir (42). Bazı oral besin yükleme çalışmalarında inek sütü proteini alerjisi olan çocukların büyük kısmının keçi sütüne de reaksiyon verdikleri gözlemlenmiştir (41).

Alfa-laktoalbumin (ASA, Bos d 4), meme bezlerinde üretilir ve tüm sütlerde bol miktarda bulunur. İnek sütü alerjisindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Prevelans

çalışmalarında hastaların %0-80'inden ALA proteinine karşı reaksiyon verdiği raporlanmıştır (6).

Beta-laktoglobulin (BLG, *Bos d 5*), inek sütünde en çok bulunan whey proteindir. İnsan sütünde bulunmaz. Literatürde yapılan çalışmalarda bu proteine karşı alerjik reaksiyon %13-76 olarak bildirilmiştir (43).

Bovin serum albümin (BSA, *Bos d 69*), süt ve et alerjisinde minör alerjendir. İnek sütü proteinlerinin %1'lik kısmını oluşturur (44). Dana eti alerjisinde BSA majör alerjen olmasına rağmen, inek sütü alerjisi olan hastaların yalnız %4'e yakın kısmında BSA sIgE pozitif saptanmıştır (45). Isı ve kimyasal yöntemlerle protein yapısının değiştirilmesi BSA alerjenitesini azaltır (44).

Isıtma ile İnek Sütü Alerjenitesi

Besin alerjenlerinin IgE reseptörleri ile çapraz bağlanma yetenekleri vardır. Birçok alerjen ısı, asit ve proteolize dirençlidir ancak bu özellikler değişkenlik gösterebilir. İnek sütü kullanıcılara sunulmadan önce patojen yükünü azaltmak için bazı işlemlerden geçirilir. Formül mamalarının üretimi için kullanılan UHT (Ultra-High-Temperature) (ani yüksek ısıtma), evaporasyon (kuru harmanlama veya ıslak karışimli sprey yöntemi ile kurutma) gibi yöntemler inek sütü proteinlerinin antijenik/alerjik etkilerini çok az miktarda değiştirebilirler.

İnek sütünü 95°C'de yaklaşık 20 dakika ısıtmak whey proteinlerinin birçoğunu (BSA ve α -laktalbumin gibi) denatüre eder. Rutin pastörizasyon ile bu proteinler denatüre edilemez, hatta β -laktoglobulin gibi bazı proteinlerin alerjenitesi artabilir (42). İnek sütü alerjisi olan çocukların büyük bir kısmı yüksek ısı ile pişirilmiş ya da fırınlanmış besinleri tolere edebilirler. Fırınlanmış süt ürünlerine de reaksiyon gösteren olgular ağır fenotip grubunu oluştururlar ve anafilaksi ihtimalleri yüksektir (46).

Tablo 1. İnek sütü alerjenleri (kazeinler)

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	AA uzunluğu
α S1 kazein	Bos d 9	23.6	199
α S2 kazein	Bos d 10	25.2	207
β -kazein	Bos d 11	24	209
κ -kazein	Bos d 12	19	169

IUIS: International Union of Immunological Societies, AA: aminoasit

Tablo 2. İnek sütü alerjenleri (wheyleyler)

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	AA uzunluğu
α -laktalbümin	Bos d 4	14.2	123
B-laktoglobulin	Bos d 5	18.3	162
Serum albümin	Bos d 6	67	583
İmmünglobülin	Bos d 7	160	-

IUIS: International Union of Immunological Societies, AA: aminoasit

2.e.Tavuk Yumurtasındaki Alerjenler ve Kimyasal Özellikleri

Tavuk yumurtası en az 24 çeşit glikoprotein içerir (3). Ancak bu proteinlerin hepsi alerjenik değildir. Alerjenik proteinlerin çoğu yumurta akında bulunur (Tablo 4). Yumurta akında bulunan proteinler; ovalbümin, ovomukoid, ovotransferrin, ovomüsin, lizozim, ovoglobülin G2, ovoglobülin G3, ovoinhibitör, ovoglikoprotein, flavoprotein, ovomakroglobülin ve avidin sistatindir. Ovomukoid, ovalbümin, ovotransferrin ve lizozim tanımlanan majör yumurta akı alerjenleridir (3). Ovomukoid baskın alerjen olup çoğu yumurta alerjisi olan çocukta kliniğin başlıca sorumlusudur, küçük miktarlarda bile reaksiyona sebep olabilir (47). Bunun yanında; serum albümin (α -livetini), β -livetini, γ -livetini, yolk glikoprotein 42, vitellinler ve fosvitinler tanımlanmış olan yumurta sarısı alerjenleridir (48).

Yumurta akında en sık bulunan alerjen ovalbümindir. Ovalbümin ısıya karşı oldukça duyarlıdır ve kolay denatüre olabilir. Sadece ovalbumine alerjisi olan yumurta alerjili hastalar

çiğ yumurtaya reaksiyon gösterdikleri halde ısıtılmış yumurta ürünlerini herhangi bir reaksiyon olmadan tüketebilmektedirler (49). Yumurta akının diğer bir önemli alerjeni olan ovomukoid ise ısıya ve sindirim enzimlerine karşı oldukça dirençlidir. Yapılan iki farklı çalışmada ovomukoid sIgE düzeyleri; persistan yumurta alerjisi olan çocuklarda, yumurta alerjisine tolerans geliştirmiş çocuklara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (50, 51).

Tavuk yumurtası alerjenleri diğer kuş yumurtaları ile çapraz reaksiyon gösterebilirler. Özellikle bıldırcın, hindi, ördek, kaz ve martı yumurtaları ile çapraz reaksiyon görülebilir (52). Serum tavuk albumini veya α -livetini (*Gal d 5*)'in tavuk etinde de bulunur ancak tavuk etiyle çapraz reaksiyon nadiren görülebilir (53).

Isıtma ile Tavuk Yumurta Alerjenitesi

Tavuk yumurtanın uzun süreli ve yüksek ısıda ısıtılması, yapısal epitoplara yok olmasını sağlayarak alerjeniteyi düşürür (54). Tavuk yumurtası akında en sık bulunan ovalbümin ısıya oldukça duyarlıdır (49). Bunun aksine ovomukoid yoğun ısıtmaya bile dayanıklıdır (55). Deutsch ve Morton yaptıkları çalışmada yumurtanın 100 °C'de bir saat ısıtılması sonucu ovomukoidin hala antikor bağlayıcı özelliğini kaybetmediğini göstermişlerdir (56). Yapılan çalışmalar yumurta alerjisi olan çocukların %63 ila %84'ünün pişmiş yumurta veya pişmiş yumurta ürünlerini tolere ettiğini göstermiştir (57, 58).

Tablo 3. Tavuk yumurtası alerjenleri (34)

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	%	Isının etkisi	Enzim etkisi	Alerjenik aktivite
Ovomukoid	Gal d 1	28	11	Dirençli	Dirençli	+++
Ovalbümin	Gal d 2	45	54	Duyarlı	Duyarlı	++
Ovotransferrin	Gal d 3	76.6	12	Duyarlı	Duyarlı	+
Lizozim	Gal d 4	14.3	3.4	Duyarlı	Duyarlı	++

IUIS: International Union of Immunological Societies

2.f. Erken Tip İnek Sütü ve Yumurta Alerjilerinde Klinik

IgE aracılı besin alerjileri (erken tip) her yaşta ortaya çıkabilmekle beraber en sık yaşamın ilk yılında belirti verirler. Alerji oluşabilmesi için önceden karşılaşma ve duyarlanma

gerekir; duyarlanma fetal dönemde olabilir. Belirtiler genellikle ilgili besinin alımından hemen sonra ya da ilk iki saat içinde ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda daha sık görülen inek sütü ve yumurta alerjisinde; klinik bulgular besinin oral alımı sonrası veya nadiren pişen besinin buharının inhalasyonu veya besinin cilde teması ile ortaya çıkabilmektedir.

Yumurta beyazının daha fazla alerjen içermesi ve bu proteinlerin alerjenik özelliklerinin daha fazla olması nedeniyle yumurta beyazı alerjisi sarısına göre daha sık görülmektedir (3). Ancak yumurta sarısı da alerjiye yol açabilir. Tavuk yumurtasının ve inek sütünün her formu (çiğ, haşlanmış, fırınlanmış) alerjiye neden olabilmektedir.

İnek sütü veya tavuk yumurtası ile karşılaşma sonrasında başta deri olmak üzere, gastrointestinal sistem (GIS), solunum sistemi, kardiyovasküler sistem gibi birçok farklı sisteme ait bulgular tek başına ya da beraber ortaya çıkabilir. En sık deri-mukoza sistemi tutulur. Bu bulgular yalnızca deride kızarma ve kabarma gibi basit bir durumdan, hayatı tehdit eden çoklu sistem tutulumuyla karakterize anafeksiye kadar değişebilir. Hangi hastada hangi tip bulgunun ortaya çıkacağı hastadan hastaya değişebilir ve önceden öngörülemezdir.

Deri ve Mukoza Sistemi Tutulumu

İnek sütü ve yumurta alerjilerinde en sık klinik belirtiler deri ve mukoza tutulumu ile olur. Bu sistemde IgE aracılı en sık görülen bulgular kaşıntı, eritem, ürtiker, anjiyoödemdir (10). Bunlar arasında en sık karşılaşılan akut ürtikerdir. Anjiyoödem genellikle akut ürtikere eşlik eder ancak kaşıntısızdır. Miks tip bir immünolojik cevap olan atopik dermatit (AD) de çocuklarda inek sütü ve yumurta alerjisine bağlı olarak görülebilir. Atopik dermatit erken bebeklik dönemlerinde başlayan bir tür dermatittir. En önemli klinik bulgusu aşırı kaşıntı olup kronik tekrarlayan bir seyir izler. Tsakok ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları ve 66 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, atopik dermatit ile besin alerjileri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (59).

Solunum Sistemi Tutulumu

Her yaşta ortaya çıkabilen rinokonjonktivit besin alerjisinin en sık görülen solunum sistemi belirtilerindendir. Alerjiye yol açan besin alımından sonraki bir saat içinde burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapsirme ve öksürme görülebilir. Daha ciddi olarak laringoödem ve bronkospazm da tabloya eklenebilir. Besin alerjisinin astım ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Sicherer ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları derlemede kronik

astımın besin kaynaklı alerjilere bağı gelişmediğı belirtilse de (31), yayınlanmış astım ile besin alerjisi arasında anlamlı ilişki kurabilen çalışmalar da vardır (60, 61, 62).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Erken tip besin alerjilerinde GIS tutulumu dört şekilde olabilir: oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi, alerjik eozinofilik gastroenteropati ve infantil kolik (63). Oral alerji sendromu bir çeşit kontakt ürtikerdir. Dudak, dil, damak ve boğazda kaşıntı ve anjioödem görülebilir. Besin alımı sonrası çok hızlı başlayarak hızlı düzelir (64). Polen alerjisi olan bireylerde polenlerle çapraz reaksiyon veren taze meyve ve sebze alındığında görülür. Gastrointestinal anafilaksi; sorumlu besin alındıktan sonra ani karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi belirtilerle kendini belli eder (63). Alerjik eozinofilik gastroenteropati; mide ve/veya ince bağırsak duvarında mukoza, kas veya serozada eozinofil infiltrasyonu ve genellikle periferik eozinofili ile karakterizedir (63). IgE aracılı bir reaksiyondur ancak kronik gidişli olabilir. Özellikle beslenme sonrası karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve kilo alamama şeklinde görülebilir. Beraberinde demir eksikliği anemisi görülebilir. İnfantil kolik belirtileri genelde bebek üç-dört haftalıkken başlar, dört aya kadar devam edebilir. Günde özellikle akşamları telkin edilemeyen ağlama atakları ile karakterizedir. Etiyolojisi net olmamakla beraber bazı çalışmalarda olguların %10-15'inde tip I hipersensivite etkili bulunmuştur (65).

Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Kardiyovasküler sistem tutulumu diğer sistem tutulumlarına göre daha nadirdir. Genellikle diğer tutulumlara eşlik ederek anafilaksi tablosunu oluştururlar. En sık hipotansiyon ve taşikardi görülür. Hasta hipotansiyona bağı senkop geçirebilir (8). Anafilaksinin ileri evrelerinde hastada bradikardi de görülebilir.

Anafilaksi

Anafilaksi, ölüme yol açabilecek, alerjik olunan besine maruz kalındıktan sonra hızla gelişen ve sistemik tutulumla giden; bir besine karşı oluşabilecek en şiddetli alerjik reaksiyondur (66). Besin alerjileri anafilaksinin en sık sebebidir (15). Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi rehberine göre anafilaksi tanı kriterleri Tablo 5'te verilmiştir. Özellikle erken çocukluk döneminde inek sütü ve yumurta anafilaksiye en sık yol açan besinlerdendir (67). Cohen ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları bir çalışmada, en sık anafilaksi sebebinin inek sütü olduğu belirtilmiştir (68). Tsuang ve arkadaşlarının 642 hasta ile yaptıkları ve 2018'de yayınlanan bir çalışmada en sık anafilaksi sebebi inek sütüdür (69).

Tablo 4. Anafilaksi tanı kriterleri

1- Ani başlayan (dakikalar veya birkaç saat içinde) cilt, mukoza veya her ikisinin birden tutulduğu durumda (yaygın ürtiker, kaşıntı veya flaşing, dudaklarda, dilde veya uvulada şişlik, konjunktivit gibi) aşağıdakilerden en az birinin olması a) Solunum bulguları (nefes darlığı, bronkospazm, stridor, hipoksi gibi) b) Kardiyovasküler bulgular (hipotansiyon, kollaps gibi)
2- Olası bir alerjenle karşılaşmadan kısa bir süre sonra (dakikalar veya birkaç saat içinde) aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının olması a) Cilt veya mukoza tutulumu (yaygın ürtiker, kaşıntı veya flaşing, dudaklarda, dilde veya uvulada şişlik, konjunktivit gibi) b) Solunum bulguları (nefes darlığı, bronkospazm, stridor, hipoksi gibi) c) Kardiyovasküler bulgular (hipotansiyon, kollaps gibi) d) Persistan gastrointestinal belirtiler (kusma, kramp tarzında karın ağrısı gibi)
3- Bilinen bir alerjenle karşılaşmadan kısa bir süre sonra (dakikalar veya birkaç saat içinde) hipotansiyon olması

Grabenhenrich ve arkadaşlarının 1970 hastayı kapsayan çalışmalarında yaşamın ilk iki yılında en sık anafilaksi sebebi inek sütü ve yumurta iken; diğer yaşlarda yer fıstığı olarak saptanmıştır (70). İngiltere ve İrlanda’da yapılan ve besin alerjisine bağlı reaksiyonlar sebebiyle hastaneye başvuran 10 yaşından büyük 13 milyon çocuğu kapsayan prospektif bir incelemede, 8 çocuğun anafilaksi sebebiyle öldüğü raporlanmıştır (71). Anafilaksi vakalarının yarısından fazlasında inek sütü alerjisi sorumlu bulunmuştur (71).

Sistem tutulumlarından başlıcaları; deri-mukoza sisteminde ürtiker, anjiyoödem; solunum sisteminde ses kısıklığı, öksürük, burun tıkanıklığı, nefes darlığı; kardiyovasküler sistemde taşikardi, hipotansiyon, senkop ve GIS’te ağız içinde kaşıntı, yutmada zorluk, bulantı, kusma şeklinde görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 5. Erken tip besin alerjilerinde sistemlere ait belirti ve bulgular

Sistem	Belirti ve bulgular
Deri-mukoza	• Kaşıntı • Eritem • Ürtiker • Anjiyoödem • Egzema • Morbiliiform döküntü • Gözlerde kaşıntı • Gözlerde hiperemi • Gözlerde sulanma
Üst solunum yolları	• Burun akıntısı • Burun kaşıntısı • Burun tıkanıklığı • Hapşırık • Laringeal ödem • Ses kısıklığı • Kuru öksürük
Alt solunum yolları	• Öksürük • Hışıltı-vizing • Nefes darlığı • Göğüste sıkışma
Gastrointestinal sistem	• Ağızda-damakta-dilde-dudakta kaşıntı • Boğazda kuruluk veya kaşıntı • Dil-dudak-damakta şişlik • Yutmada zorluk • Bulantı • Kusma • Karın ağrısı • Abdominal kramp • İshal
Kardiyovasküler sistem	• Taşikardi (anafilaksi durumunda bradikardi olabilir) • Hipotansiyon • Baş dönmesi • Halsizlik • Senkop

2.g.Besin Alerjilerinde Tanı Yöntemleri

Besin alerjisi tanısı koymak hep olası sağlık problemlerini engellemek hem de hastayı gelişimini engelleyecek gereksiz bir diyet yapmasından kurtarmak adına önemlidir. Besin alerjisi tanısı, uygulanan birçok test yönteminde bulunan yetersizlikler sebebiyle zordur. Tanıda ilk aşama ayrıntılı öykü ve fizik muayenedir. Daha sonrasında herhangi bir spesifik

alerjene karşı IgE immünoreaktivitesini saptamak için in vitro veya in vivo testler yapılır (72). Bazı yeni gelişmelere rağmen çift-kör, plasebo-kontrollü besin yükleme testleri (ÇKPKBYT) besin alerjisi tanısı için hala altın standart yöntemdir (8).

Öykü

Her hastalıkta olduğu gibi ayrıntılı öykü tanının konmasında ve ileri tetkiklerin belirlenmesinde çok önemli bir yer tutar.

Ortaya çıkan belirtiler ters besin reaksiyonun bir alerji mi yoksa intolerans mı olduğunu ayırt etmek açısından sorgulanmalıdır. Sonraki aşamada ise alerjinin IgE bağımlı tip olup olmadığı anlaşılmaya çalışılmalıdır. Besine maruziyetle belirtilerin ortaya çıkması arasında geçen süre, besinin tekrar alınmasıyla aynı belirtilerin tekrar edip etmemesi, besinin çiğ ya da pişmiş (haşlanmış, fırınlanmış) olarak tüketimi ve alınan besin miktarının sorgulanması besin alerjisi tanısının konmasında birinci basamaktır (73).

Beraberinde egzama, astım, alerjik riniti olan ya da başka bir besine alerjisi olan ve aile öyküsünde atopi bulunan hastalar besin alerjisi açısından daha yüksek riskte olduğundan, bu durumların sorgulanması öyküde önemli bir yer tutar.

Akut ateşli hastalık, astım alevlenmesi, egzersiz, alkol kullanımı, gastrik pH'yı artıran ilaçlar ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar alerjik reaksiyonun şiddetini artırabilirler. Görülen belirtilerle ilgili öykü alınırken eşlik eden bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (73).

Uygun ayırıcı tanı yapılarak, besin alerjisini taklit edebilecek diğer durumların tanısının konulması gerekmektedir.

Eliminasyon diyeti

Hastadan alınan öykü besin alerjisi olasılığını dışlamıyorsa ve belirtilen reaksiyon anafilaksi değilse tanı amaçlı hastaya ilk uygulanması gereken diyetten şüpheli besinin uzaklaştırılması ve takiben tekrar diyetine eklenmesidir. Uzak durduğu süre içinde belirtili görülmemesi ve tekrar verildiğinde belirtili oluşması alerjeni saptamada yardımcıdır.

Standart Testler

Besin alerjilerinde belirtiler besin alındıktan birkaç dakika sonra akut ve dramatik olarak ortaya çıktığında tanıdan kuvvetle şüphelenilir. Besin alerjisi tanısının tek bir test

sonucuna göre konulması zordur. Bu sebeple öyküye göre adım adım ilerlenmelidir. Ayrıntılı klinik öyküye ek olarak, besin alerjisi tanısında kullanılan birkaç özel test vardır.

Serum total IgE ölçümü

Serum total IgE konsantrasyonu yaşa göre değişkenlik gösterir. Besin alerjisi tanısı için rutin bakılması önerilmemektedir. Çünkü atopik bireylerde yüksek serum total IgE seviyesi bulunmasına rağmen, total serum IgE düzeylerinin ölçümlerinin besin alerjisi için duyarlı ve spesifik bir test olabileceği önerisini desteklemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (10).

Deri prik testi

IgE aracılı besin alerjilerinde besine karşı duyarlılığı taramak için sık olarak uygulanan kullanışlı ve güvenli bir yöntemdir. Yenidoğan döneminden itibaren her yaşta çocuğa uygulanabilir (74). Antijene sIgE varlığını tespit etmeyi amaçlar (8). Ancak tek başına tanı koydurucu değildir ve erken süt çocukluğu döneminde reaktivitesi beklenenden daha düşük olabilmektedir (75). Deri prik testi (DPT) yapılırken cilt yüzeyi hafifçe delinerek ilgili antijenle temas ettirilir. Kutanöz mast hücrelerinin aktifleşmesi amaçlanarak temastan 15 dakika sonra oluşan kabarıklığın ölçümü yapılır. Kabarıklığın büyüklüğü; yaşa, test için kullanılan vücut bölgesine, kullanılan alete ve alerjen amaçlı kullanılan besinin taze olup olmamasına göre değişebilir. Ayrıca yaygın AD, dermatografizm ve sistemik anti-histaminik kullananlarda yanlış sonuç verebilir ve tercih edilmez. Negatif kontrolün çapından 3 mm ya da daha fazla çapta kabarıklık oluşmuşsa test pozitif kabul edilir (76). Testin doğru değerlendirilebilmesi için negatif kontrolün (%0.9 serum fizyolojik) negatif, pozitif kontrolün (10mg/ml histamin) pozitif olması gereklidir. Testin negatif prediktif değeri ve duyarlılığı %90'ın üzerinde olduğundan, alerji öyküsü güçlü olmayan bir hastada hastalığı dışlamak açısından çok faydalıdır (10). Kesim değerleri inek sütü alerjisi için 2 yaşın üzerinde 8 mm ve 2 yaşın altında 6 mm; yumurta alerjisi için de 2 yaşın üzerinde 7 mm ve 2 yaşın altında 5 mm olarak saptanmıştır (77). Test %50 oranında yanlış pozitiflik verebilir (78). Yirmi yıl arayla yapılan iki çalışmada DPT'nin tavuk yumurtası alerjisi için pozitif prediktif değeri sırasıyla 0,61 ve 0,92; negatif prediktif değeri sırasıyla 0,82 ve 0,50 olarak verilmiştir (79) (80). Ticari besin alerjen ekstraktlarının stabil olmaması nedeniyle taze meyve ve sebzeler kullanılarak prik to prik test yapılması daha doğru sonuçlar verir (10).

Serumda alerjen spesifik IgE ölçümü

Serum alerjen sIgE ölçümünün besin alerjisi için duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (81). Serumda yüksek sIgE saptanması doğrudan tanıyı koydurmaz ama takiplerde değerin artması ya da azalması prognoz hakkında bilgi verebilir. 2010 yılında yayınlanan rehberde (10) potansiyel olarak alerjik reaksiyona yol açan besinin tanımlanabilmesi için serum sIgE ölçümü önerilmektedir, ancak testin tek başına tanı koydurmadığı da belirtilmiştir. Tutarlı bir öyküyle birlikte serum sIgE düzeylerinin pozitif olması alerji tanısını kuvvetle desteklemektedir (82). Buna rağmen Sampson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %10-25'inde düşük sIgE'ye rağmen alerjik belirtilerinin olduğu gösterilmiştir (82).

Serumda alerjen sIgE düzeyleri günümüzde sensitif olan ve kantitatif bir ölçüm veren immunoassay yöntemleri (Phadia Immucap assay, ImmunoCAP veya UniCAP, fluor enzyme immunoassay-FEIA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile ölçülmektedir (75) (83). Ölçümler kUA/L biriminde verilir ve 0.35 kUA/L'nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilir. Besin sIgE düzeyleri genel olarak 6 sınıfta derecelendirilir (Klas 1-6). Buna göre 0.35 kUA/L ve altındaki değerler klas 0; 0.35-0.69 kUA/L klas 1; 0.70-3.49 kUA/L klas 2; 3.50-17.49 kUA/L klas 3; 17.50-49.99 kUA/L klas 4; 50-99.99 kUA/L klas 5 ve 100 kUA/L ve üzerindeki değerler klas 6'dır. Serum tIgE düzeyinin çok yüksek olduğu durumlarda sIgE düzeylerinde yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir (84). Kesim değerleri inek sütü alerjisi için 2 yaşın üzerinde 15 kUA/L ve 2 yaşın altında 5kUA/L; yumurta alerjisi için de 2 yaşın üzerinde 7 kUA/L ve 2 yaşın altında 2 kUA/L olarak saptanmıştır (77).

Besin alerjisi kuvvetle düşünülen fakat sIgE negatif olan olgularda, besin alerjisinin olmadığı besin yükleme testi ile gösterilmelidir (6, 8).

Bazofil aktivasyon testi

Bazofil aktivasyon testi (BAT) alerjene karşı sIgE'nin bağlanma yeteneğini saptamak için tam kandaki canlı bazofilleri kullanan fonksiyonel bir testtir (85). Alerji durumunda sIgE fonksiyonu sadece düzeye değil; aynı zamanda IgE epitop özgüllüğüne, afiniteye ve klonaliteye de bağlıdır (85). Alerjik hastaların bazofilleri alerjenle karşılaşmaya tipik olarak CD63 veya CD203c gibi aktivasyon markerlerinin ekspresyonunda artış olarak cevap verirken, duyarlı hale gelmiş olan hastaların bazofilleri alerjen ile uyarıldıklarında ekspresyon ya çok daha düşük olur ya da hiç olmaz. (86). Besin alerjileri için BAT'ın duyarlılığı %77-%98 arasında, özgüllüğü ise %75-%100 arasında değişmektedir (87).

BAT'ın çalışılabilmesi için taze kan örneği gereklidir. Numune alındıktan sonra 24 saat içerisinde testin yapılması gerekir. Alerjenle stimüle edilmiş bazofillerin yüzeylerindeki CD63 ve CD203c aktivasyon markerlarını akım sitometrisi tespit edebilir (87). Bu nedenle uygun ekipman ve eğitilmiş personel şarttır. Provokasyon testlerine göre gerekli kaynaklar daha azdır ve tekrarlanarak uygulanabilir (87). Aynı zamanda hasta için daha az stresli olduğu ve anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyon riski ortadan kalktığı için literatürde BAT'ın provokasyon testlerinden önce yapılarak, oral provokasyon testlerinin azaltılmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür (88, 89, 90).

Bununla beraber BAT; immünoterapi uygulanan, anti-IgE tedavisi alan veya alerjinin doğal seyri ile azaldığı hastaları izlemek için kullanılabilir (87). Yine yapılan bir çalışmada nedeni belli olmayan anafilaksilerin tanımlanmasında da yararlı olacağı gösterilmiştir (91). Yukarıda belirtilen çalışmalara göre BAT, alerjinin tanısallı doğruluğunu potansiyel olarak artırabilir, ancak daha fazla araştırma çalışması gereklidir.

Besin yükleme testleri (oral provokasyon testleri)

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri (ÇKPKBYT) tüm besin alerjileri için olduğu gibi inek sütü ve yumurta alerjisi tanısı için altın standarttır (6, 10, 92). Ancak uygulamak uzun süre ve yoğun bir emek gerektirdiğinden daha sık olarak açık besin yükleme testleri yapılmaktadır (93).

Besin yükleme testi (BYT) kararı, hastanın yaşı, öyküsü, deri prik testi ve/veya sIgE sonuçlarına göre deneyimli klinisyenler tarafından verilir (93). Eğer öykü ve diğer tanısallı testler şüpheli besinin alerjik reaksiyona sebep olduğunu kesin olarak gösteriyorsa BYT gerekliliğı yoktur (92). Ancak şüpheli durumlarda besin yükleme testi sonucu çıkan pozitif sonuç ebeveynleri besinin diyetten çıkarılması için daha kolay ikna ederken; negatif sonuç ise gereksiz bir eliminasyonu önler (93). Daha önce bilinen bir besine karşı şiddetli reaksiyon göstermiş çocuklara en az iki yıl süreyle o besinle BYT yapılmamalıdır (8). Hastanın besine karşı olan alerjisinin azaldığı ya da geçtiğı düşünüüyorsa da BYT yapılabilir (92). Bu test, anafilaksi riski bulunduğundan, eğitilmiş personellerin ve yeterli ekipmanın bulunduğu, resüsitasyon imkanının bulunduğu özellikle merkezlerde ve mutlaka doktor gözetiminde yapılmak zorundadır (93). Son bir yıl içinde geçirilmiş anafilaksi öyküsünde, kontrolsüz astım gibi anafilaksi riskini artıran durumların varlığında, kontrol altında olmayan egzama, ürtiker ya da ağır alerjik rinit gibi besin yükleme testinin yorumlanmasını güçleştirecek durumlarda testi yapmak kontrendikedir (93). Laboratuvar testleri BYT için endikasyon veya

kontrendikasyon değildir (93). Sistemik steroid tedavisinden sonraki 7-14 gün içerisinde BYT yapılmamalıdır.

Besin yükleme testleri, şüpheli besinin giderek artan dozlarda hastaya yedirilerek, hastanın reaksiyon gelişimi açısından gözlenmesi prensibine dayanılarak yapılan testlerdir. Test yapılmadan önce olası risk ve beklentiler ebeveynlere anlatılarak mutlaka yazılı onam alınmalıdır. Hastanın genel sağlık durumu iyi ve alerjik hastalıkları kontrol altında olmalıdır. Testten yaklaşık 10-14 gün kadar önce şüpheli besin diyetten çıkarılmalıdır.

Besin yükleme testi öncesinde hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapılarak vital bulguları kaydedilmelidir. Kural olarak yüksek riskli olgularda BYT öncesi damar yolu açılmalıdır. Açık besin yükleme testlerinde besinleri hastanın kendisi getirebilir. Çocuklara genel olarak açık besin yükleme testi uygulanır.

Son yıllarda özellikle inek sütü ve yumurta alerjilerinde, reaksiyon riskini azaltmak için yapılacak olan ilk BYT besinin yoğun ısıtılmış haliyle yapılır (54). Böylece fırınlanmış süt veya yumurta ile pozitif sonuç alındığında, besinin doğal haliyle test yapılması ertelenir ve olası bir sistemik reaksiyon riski azaltılmış olur (93).

Test uygulanırken besin hastaya reaksiyon verme ihtimalinin en düşük olduğu doz ile başlanarak verilir (93). Çok duyarlı hastalarda çok düşük dozlarda başlanır. Erken tip besin alerjisi için yapılan BYT'lerde başlangıç dozu inek sütü için 0.1 ml ve yumurta için 1 mg'dır . Reaksiyon gözlenmediği takdirde doz artırılarak devam edilir. İki doz arasında yaklaşık 15-20 dakika beklenmelidir. Fizik muayene ve vital bulguların takibi her doz öncesinde tekrarlanır. Toplam doz 6-8 basamakta verilir. Test ilk alerjik bulgular ortaya çıktığı anda sonlandırılır ve pozitif kabul edilir. Hastanın ailesine besinin diyetten çıkarılması gerektiği anlatılarak hastaya epinefrin oto-enjektör reçetesi ve kullanma eğitimi verilir. Düzenli aralıklarla izleme devam edilir. Test sırasında herhangi bir belirti görülmezse test negatif olarak kabul edilir ve hasta test bitiminden sonra en az iki saat izlenmelidir (93). Hasta evine gönderilirken ailesi geç reaksiyonların (astım, gastrointestinal belirtiler, egzama) takibi açısından bilgilendirilmelidir. Testi takip eden günde ya da iki gün sonra, test edilen besin hastaya günde yaşına uygun tüketilmesi gereken miktarda tekrar verilmelidir. Herhangi bir reaksiyon gözlenmemesi halinde test edilen besin diyetle alınabilir.

Genetik yaklaşımlar. Derinin bariyer fonksiyonunda bozulmayla beraber egzamaya neden olduğu düşünülen Filaggrin geninin besin alerjilerinden de sorumlu olabileceğine dair

hipotezleri olan çalışmalar vardır. Ancak besin alerjisinden ziyade besin duyarlılığı ile daha çok bağlantısı olabileceği ne sürülmüştür (94).

2.h.Besin Alerjilerinin Yönetimi ve Tedavisi

Besin alerjilerinde tedavi akut reaksiyonların tedavisi ve ileride oluşabilecek reaksiyonları engellemek için uzun süreli tedavi yöntemleri olmak üzere ikiye ayrılır. Kr sağlayacak herhangi bir tedavisi henüz yoktur (73). Tedavideki temel prensipler; sorumlu besinden kaçınacak şekilde diyetin düzenlenmesi, hasta ve ailenin eğitimi, kazara alımların önlenmesi, oluşan reaksiyonların tedavisi, acil durumların tedavisi (adrenalin oto-enjektörü kullanımı), büyüme ile ilgili komplikasyonların izlenmesi, immünoterapi ve korunma (anne sütü ve tamamlayıcı beslenmeye geçiş) şeklinde dir.

Eliminasyon Diyeti

Sorumlu besinin diyetten çıkarılması tedavide en güvenilir yaklaşım olarak kabul edilse de, randomize kontrollü çalışmalar sonucunda etkinliği kanıtlanamamıştır. Çünkü besin alerjenlerinden tamamen kaçınmak zordur ve kazara oluşabilecek ciddi reaksiyon riski çocuklarda ve ailelerde kaygı yaratabilir (95) (96). Bu sebeple tedavi sorumlu besin alerjenlerinden kaçınmak için belirli taktikler üzerinde hasta ve ailenin eğitimini de içermelidir. Hem inek sütü hem yumurta proteinleri pek çok besinde bulunabilmektedir. Anne ve babalara gıda paketlerinin etiketlerini uygun şekilde okuma öğretilmelidir. Sorumlu besinin diyetten çıkarılmasına ek olarak, çocuğun sağlıklı büyüyüp gelişmesi için yerine geçebilecek besinlerle diyetin desteklenmesi gerekir (97). Diyetteki protein ve aminoasit bileşimi ve kalsiyum içeriği yeterli ve dengeli olmalıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde, annenin diyetinden sorumlu besin çıkarılmalıdır. İnek sütü alerjisi olan ve anne sütü alamayan bebeklerde için ilk seçenekler yoğun hidrolizatlı ve aminoasit bazlı mamalardır.

Diyetin günlük hayatta uyulmasının zor olması, kalıcı vakalardaki düşük yaşam kalitesi ve anafilaksi riski nedeniyle hastalığın seyrini düzeltebilecek bazı tedavi yöntemleri ortaya konmuştur.

Oral İmmünoterapi (Desensitizasyon)

Oral tolerans, ilk kez yenilen veya uzun süredir yenilmeyen veya düzenli aralıklarla tüketilen bir besinin yenildiğinde klinik olarak herhangi bir belirti gelişmeden sorunsuz tketilebilmesidir. Besin alerjisi tedavisinde temel hedef oral toleransın sağlanmasıdır. Oral desensitizasyon için örnek olabilecek ilk vaka 1900'l yılların başında yumurta alerjisi olan

bir erkek çocuğunda bildirilmiştir (98). Desensitizasyon (uzamış yanıtızlık); alerjiden sorumlu olan besinin düzenli olarak yenildiğinde, belirli bir miktardaki besine karşı gelişen yanıtızlık halidir. Bu yöntemde alerjiden sorumlu olan besin çocuğa ağızdan çok az miktarda verilmeye başlanır ve belirli bir düzende doz giderek artırılır (98). Amaç alerjik reaksiyonu tetikleyen besin eşik dozunun artırılmasıdır (99). Hedef miktara ulaşıldığında uzamış yanıtızlığın devam edebilmesi için aynı miktarda besin hastaya yıllarca günlük olarak yedirilir (100). Eğer hasta sorumlu besinle kazara karşılaştığında reaksiyon vermiyorsa tedavi başarılı olarak değerlendirilir.

Omalizumab (Anti IgE) Tedavisi

Omalizumab, refrakter alerjik astım ve kronik ürtiker tedavisi için onaylanmış bir insan rekombinan monoklonal Ig G antikorudur. IgE'nin Fcε kısmına bağlanarak total IgE seviyesinin düşmesini sağlar. Besin alerjileri için standart tedavide ilk başta kısıtlayıcı diyet ve acil durumların yönetilmesi gelir ancak; özellikle yer fıstığı alerjisi için yapılan bazı çalışmalar omalizumabın oral immunoterapiye yardımcı olabileceğini öne sürmüştür (101).

2.i. Erken Tip İnek Sütü ve Yumurta Alerjisinde Doğal Seyir

Besin alerjisine sahip çocukların çoğunluğu ilk 5 yıl içerisinde alerjik oldukları besine karşı tolerans geliştirebilirler. İki yaşına kadar inek sütü alerjisi tanısı alan çocukların yaklaşık %85'i üç yaşına kadar; yumurta alerjisi tanısı alan çocukların da yaklaşık %80'i beş yaşına kadar tolerans geliştirebilmektedir (102). Ancak literatüre göre geçtiğimiz 20 yıl içinde inek sütü ve yumurtaya karşı tolerans geliştirme oranları azalmıştır. 1994 yılında yapılan bir çalışmada; inek sütüne tolerans geliştirme oranları ilk bir yaş için %45-50, ikinci yaş için %60-75 ve üçüncü yaş için %85-90 olarak verilirken (103); 2007'de yapılan benzer bir çalışmada hastaların %21'inin 16 yaşında hala tolerans geliştirmediği bildirilmiştir (104).

Benzer bir durum yumurta alerjisi için de görülmüştür. 2007 yılında yapılan bir çalışmada; yumurtaya olan tolerans gelişiminin ilk dört yaş için %4, ilk altı yaş için %12, ilk 10 yaş için %37 ve ilk onaltı yaş için %68 olduğu raporlanmıştır (105). Yumurta sIgE düzeyleri 50 kUA/L'den yüksek olan çocukların tolerans geliştirme olasılığının düşük olduğu görülmüştür (105).

Besin alerjileri atopik hastalıklar içinde ilk ortaya çıkanlardan biridir. Besin alerjisi öyküsüyle başvuran atopik çocukların çoğunun takibinde başka alerjik hastalıklar özellikle de solunum yolu alerjileri geliştirdiği de görülmektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.a.Olguların Seçimi

Çocukluk çağı erken tip inek sütü ve yumurta alerjilerinin değerlendirildiği bu çalışmada Ocak 2013 – Aralık 2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Polikliniği'ne inek sütü ve/veya yumurta alerjisi şüphesi ile başvuran ve besin yükleme testi yapılması planlanan hastaların dosyaları, hazırlanan anket formuna göre retrospektif olarak incelendi. Çalışmada ön tanı olarak inek sütü ve/veya yumurta alerjisini düşündürecek semptomları olan ve besin yükleme testi için randevu verilen 124 hastanın dosyası incelendi. Polikliniğe bir kez gelen ve sonra takibe gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya toplam 87 adet 0-18 yaş arası hasta dahil edildi.

Belirtilen tarih aralığında erken tip besin alerjisi semptomlarına benzer semptomlarla polikliniğimize başvuran ancak öykü ve fizik muayene sonucunda inek sütü ve/veya yumurta alerjisi düşünülmendiğinden besin yükleme testi yapılması için uygun bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ait demografik özellikler, biyokimyasal değerler ve klinik bulguları belirlemek için belirtilen başlıklar incelendi;

- Adı
- Soyadı
- Cinsiyeti
- Başvuru anındaki yaşı
- Doğum kilosu
- Doğum zamanı
- Annenin gebelikte sigara içme öyküsü
- Evde sigara içimi
- Anne sütü ile beslenme süresi
- Tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı
- Semptomların başlama yaşı
- Şüpheli gıdaya karşı oluşan reaksiyon şekli (başvuru şikayeti)
- Şüpheli besin
- Ek alerjik hastalık varlığı
- Ailede atopi varlığı

- Akriba evliliği
- Total IgE düzeyi
- Serum eozinofil düzeyi
- Besin spesifik IgE düzeyi
- Alerji deri testi sonucu
- Besin yükleme testi sonuçları
- Takip eden 1., 2. ve 3. yıllarda tolerans gelişimi

3.b.İstatistiksel İncelemeler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak belirtildi. İnek sütü veya yumurtaya duyarlılık geliştiren ve gelişmeyen hasta grupları arasında kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi; sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi (Student's T testi), varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İnek sütü veya yumurtaya tolerans gelişmesini belirlemede kullanabilecek ölçümleri saptamada Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. İnek sütü veya yumurta alerjisinin kalıcı olmasına sebep olabilecek risk faktörlerini belirlemek için önce Univaryant Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Bunun sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler üzerinden Multivaryant Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

3.c.Etik Kurul Onayı

Çalışma ile ilgili İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nda 2018/1371 numaralı dosya olarak değerlendirilmiş olup, 12.10.2018 tarih ve 17 sayılı toplantıda etik yönden uygun bulunmuştur.

4.BULGULAR

4.a.Demografik Veriler

“Çocukluk çağı erken tip inek sütü ve yumurta alerjilerinin değerlendirilmesi”nin yapıldığı çalışmamızda ortalama $2,27 \pm 1,37$ yıl takip edilen toplam 87 hastanın dosyaları taranmıştır. Tüm gruplarda; 30 hasta (%32,3) 1 yıl, 34 hasta (%36,5) 2 yıl, 29 hasta (%31,1) 3 yıl ve üzeri süre takip edilmişti.

Şüpheli besin. Hastaların 46'sının sadece inek sütüne (%52,8), 14'ünün (%16) sadece yumurtaya, 27'sinin (%31) ise inek sütü ve yumurtaya karşı reaksiyon geliştirmiş olduğu saptandı.

Cinsiyet. Hastaların 57'si (%65,5) erkek, 30'u (%34,5) kız olarak saptandı.

Doğum tartısı. Hastaların 5'inin (%5,7) doğum tartısı 2500 gramın altında, 71'inin (%81,6) doğum tartısı 2500 gramın üstündeydi.

Gestasyonel hafta. Hastaların 68'i (%87,1) term iken, 10'u (%12,9) pretermdi.

Gebelikte sigara. Hastaların 82'sinin (%93,5) annesinde gebelikte sigara içme öyküsü olmadığı saptandı. Gebelikte sigara içen anne sayısı 5 (%6,5) olarak saptandı. Gebelikte sigara kullanımı oranı inek sütü ve yumurta alerjisi birlikteliği grubunda en yüksekti.

Evde sigara içilmesi durumu. Hastaların 60'ının (%68,9) evinde sigara içilmediği, 27'sinin (%31,0) evinde sigara içildiği saptandı.

Akraba evliliği. Hastaların 80'inin (%91,9) anne ve babası arasında akrabalık olmadığı, 7'sinin (%8,0) ise akrabalık olduğu belirlendi.

4.b.Tanı Anında Hastaların Özellikleri

Başvuru yaşı. Hastaların başvuru yaşları $53,3 \pm 29,9$ ay olup ortanca değer 47 (12-126) aydı..

İlk reaksiyon yaşı. Dosyalardaki anamnez notlarına göre hastaların ilk başvuru yaşları 0-36 ay ($5,0 \pm 4,3$) ay arasında değişmekteydi. Gruplar için değerlendirildiğinde inek sütü alerjisi birlikteliği hastaların ortalama ilk reaksiyon yaşlarının yumurta grubundaki hastalardan 2,2 ay ve inek sütü-yumurta alerjisi grubundaki hastalardan 0,2 ay daha erken olduğu görüldü.

Tamamlayıcı beslenmeye geçiş yaşı. Hastaların tamamlayıcı beslenmeye geçiş yaşları 0-10 ($4,8 \pm 2,0$) ay olarak saptandı.

Toplam anne sütü ile beslenme süresi. Hastaların toplam anne sütü ile beslenme süreleri 0-30 ($11,4 \pm 10,3$) (ortanca 18) ay olarak saptandı.

Ek alerjik hastalık. Hastaların 33'ünde (%35,5) başvuru anında ya da takipleri sırasında ek alerjik hastalık gözlemlenirken, 60'ında (%64,5) başka bir alerjik hastalık yoktu. En sık görülen alerjik hastalık atopik dermatit ($n=14$, %14) olarak saptandı.

Ailede alerjik hastalık. Hastaların 29'unun (%31,2) birinci derece akrabalarında ek alerjik hastalık bulunduğu saptanırken, 64'ünde (%68,8) saptanmadı. En sık görülen durum ise annede egzama ($n=6$, %6,5) olarak saptandı. Ailede atopik hastalık oranı inek sütü ve yumurta alerjisi birlikteliği grubunda en yüksekti.

Başvuru şikayeti. Hastaların 44'ünde (%47,3) ürtiker, 15'inde (%16,1) egzama, 26'sında (%28) döküntü, 18'inde (%19,4) öksürük, 8'inde (%8,6) ishal, 1'inde (%1,1) kabızlık, 7'sinde (%7,5) dışkıda kan, 7'sinde (%7,5) dışkıda mukus, 14'ünde (%15,1) kusma, 14'ünde (%15,1) anafilaksi başvuru şikayeti olarak saptandı (Tablo 8).

Total IgE düzeyi. Dosya taramaları ile hastaların 81'inin (% 93,1) başvuru sırasındaki total IgE düzeylerine ulaşılabildi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama total IgE düzeyleri $251,0 \pm 875,1$ (1-7650) kU/ml olarak saptandı.

Eozinofil düzeyi. Hastaların başvuru anındaki ortalama eozinofil düzeyleri $\%4,8 \pm 3,9$ (0-20,5) olarak saptandı.

Deri prik testi. Tüm hastalara yapılan DPT'lere bakıldığında; 64 (%73,5) hastanın inek sütü ile prik testi sonuçlarına ulaşıldı. İnek sütü ile yapılan DPT'lerin 42 (%65,6) hastada negatif, 5 (%7,8) hastada 3-6 mm, 13 (%20,3) hastada 5-10 mm, 3 (%4,6) hastada 10-15 mm, 1 (%1,5) hastada 15-20 mm olarak sonuçlandığı görüldü. Toplam 15 (%17,2) hastanın yumurta sarısı ile yapılan prik testi sonuçlarına ulaşıldı. Bu hastalardan 6'sının (%40,0) negatif, 3'ünün (%20,0) 3-6 mm, 5'inin (%33,3) 5-10 mm, 1'inin (%6,6) 10-15 mm DPT testi sonucu olduğu görüldü. Toplam 33 (%37,9) hastanın yumurta beyazı ile yapılan prik testi sonuçlarına ulaşıldı. DPT bu hastalardan 16'sında (%48,4) negatifti, 10'unda (%30,3) 3-6 mm, 5'inde (%15,1) 5-10 mm, 2'sinde (%6,0) 15-20 mm olarak saptandı.(Tablo 9, 10, 11).

İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan hastalar yaşlarına göre ayrılarak daha önce literatürde

verilen DPT kesim değeri açısından karşılaştırıldılar (77). Buna göre 2 yaşın üzerinde inek sütü alerjisi olan hastalar DPT sonuçları 8 mm'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak, inek sütü veya ürünleriyle yapılmış BYT sonuçları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,016$). İki yaşın altında olup inek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan hastaların hepsinin 1.BYT sonuçlarının pozitif olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan hastalar yaşlarına göre ayrılarak daha önce literatürde verilen DPT kesim değeri açısından karşılaştırıldılar (77). Buna göre 2 yaşın üzerinde yumurta alerjisi olan hastalar DPT sonuçları 7 mm'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak, yumurta beyazı ve sarısıyla yapılmış BYT sonuçları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$, $p=0,5$). İki yaşın altında olup yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan hasta olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

İnek sütü spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 73'ünün (% 83,9) başvuru sırasındaki inek sütü sIgE düzeylerine ulaşılabilirdi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama inek sütü sIgE düzeyleri $12,3 \pm 25,9$ (0,01-150) kUA/L olarak saptandı.

Kazein spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 18'inin (% 20,6) başvuru sırasındaki kazein sIgE düzeylerine ulaşılabilirdi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama kazein sIgE düzeyleri $17,9 \pm 25,1$ (0,35-100) kUA/L olarak saptandı.

Alfa laktalbümin spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 11'inin (% 12,6) başvuru sırasındaki α -laktalbümin sIgE düzeylerine ulaşılabilirdi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama α -laktalbümin sIgE düzeyleri $8,4 \pm 9,6$ (0,21-29) kUA/L olarak saptandı

Beta laktoglobulin spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 12'sinin (% 13,7) başvuru sırasındaki β -laktoglobulin sIgE düzeylerine ulaşılabilirdi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama β -laktoglobulin sIgE düzeyleri $4,6 \pm 14,2$ (0,25-50) kUA/L olarak saptandı.

Bovin serum albümin spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 8'inin (% 9,1) başvuru sırasındaki BSA sIgE düzeylerine ulaşılabilirdi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama BSA sIgE düzeyleri $27,2 \pm 24,1$ (0,60-66) kUA/L olarak saptandı.

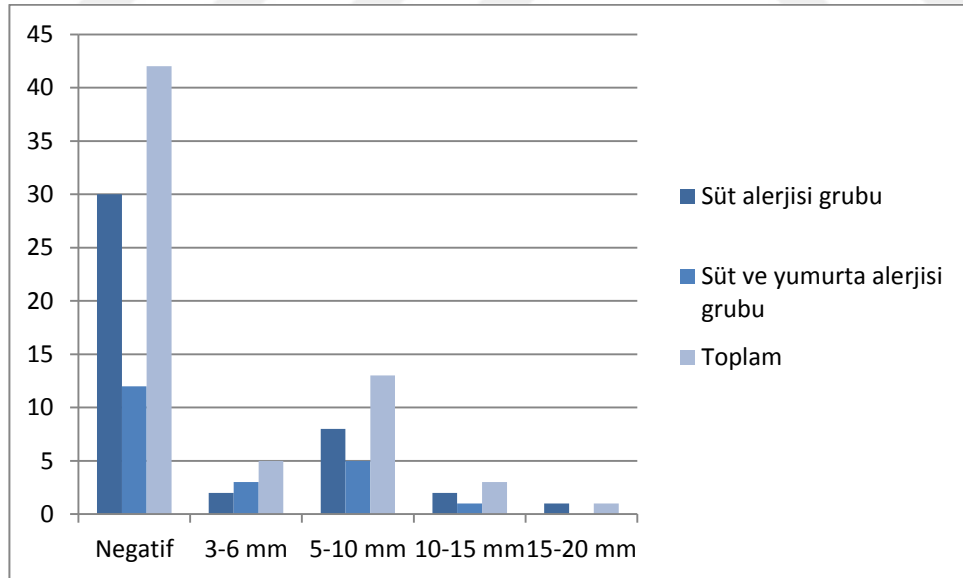
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri

<i>Demografik veriler</i>		<i>İnek sütü alerjisi grubu</i>	<i>Yumurta alerjisi grubu</i>	<i>İnek sütü ve yumurta alerjisi grubu</i>	<i>Tüm hastalar</i>
Hasta sayısı <i>n</i> (%)		46(52,8)	14(16)	27(31)	87
Cinsiyet <i>n</i> (%)	Kız	17(37,0)	4(28,6)	9(33,3)	30(34,5)
	Erkek	29(63,0)	10(71,4)	18(66,7)	57(65,5)
Gestasyonel hafta <i>n</i> (%)		41	12	25	78
	Preterm	6(14,6)	0	4(16)	10(12,8)
	Term	35(85,3)	12(100)	21(84)	68(87,1)
Doğum tartısı <i>n</i> (%)		40	12	24	76
	<2000gr	1(2,5)	0	1(4,1)	2(2,6)
	2001-2500gr	1(2,5)	0	2(8,3)	3(3,9)
	2501-3000gr	7(17,5)	1(8,3)	3(12,5)	11(14,4)
	3001-3500gr	20(50)	9(75)	7(29,1)	36(47,3)
	3501-4000gr	9(22,5)	2(16,6)	8(33,3)	19(25)
	>4000gr	2(5,0)	0	3(12,5)	5(6,5)
Akraba evliliği <i>n</i> (%)		46	14	27	87
	Yok	44(95,7)	12(85,7)	24(%88,9)	80(91,9)
	1.derece	1(2,1)	2(14,2)	2(%7,4)	5(5,7)
	2.derece	0	0	1(%3,7)	1(1,1)
	3.derece	1(2,1)	0	0	1(1,1)
Gebelikte sigara içimi <i>n</i> (%)		46	14	27	87
	Evet	2(4,3)	0	3(11,1)	5(5,7)
	Hayır	44(95,7)	14(100)	24(88,9)	82(94,3)

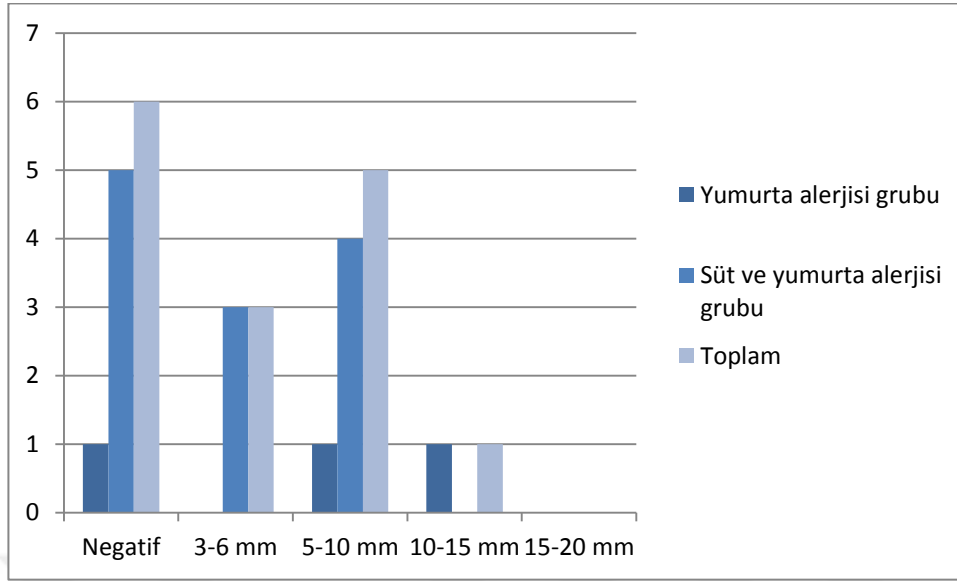
Tablo 7. Hastaların gruplara göre tanı anındaki klinik bulguları

<i>Tanı anında klinik bulgular n (%)</i>	<i>İnek sütü alerjisi grubu</i>	<i>Yumurta alerjisi grubu</i>	<i>İnek sütü ve yumurta alerjisi grubu</i>	<i>Tüm hastalar</i>
Ürtiker	21(45,7)	6(42,9)	15(55,6)	42(48,3)
Anjiyoödem	4(8,7)	1(7,1)	10(37,0)	15(17,2)
Dermatit	6(13,0)	1(7,1)	7(25,9)	14(16,1)
Döküntü	13(28,3)	5(35,7)	7(25,9)	25(28,7)
Öksürük-hışıltı	9(19,6)	2(14,3)	7(25,9)	18(20,7)
Kusma	8(17,4)	1(7,1)	5(18,5)	14(16,1)
İshal	6(13,0)	2(14,3)	0	8(9,2)
Kabızlık	0	0	1(3,7)	1(1,1)
Dışkıda kan	6(13,0)	0	1(3,7)	7(8,0)
Dışkıda mukus	5(10,9)	1(7,1)	1(3,7)	7(8,0)
Anafilaksi	7(15,2)	2(14,3)	1(3,7)	10(11,5)

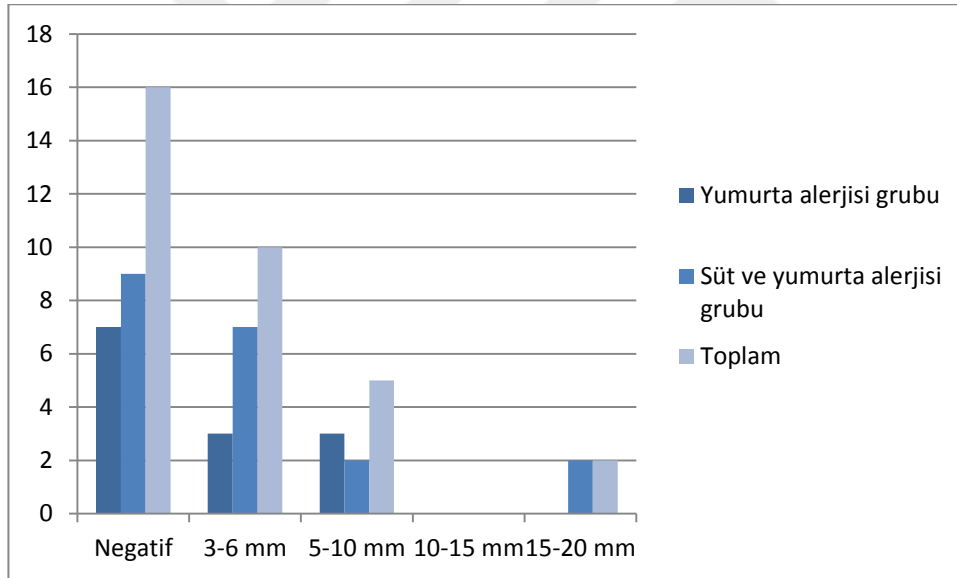
Tablo 8.İnek sütü ile deri prik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı



Tablo 9.Yumurta sarısı ile deri prik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı



Tablo 10. Yumurta beyazı ile deri prik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı



Yumurta sarısı spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 22'sinin (% 25,2) başvuru sırasındaki yumurta sarısı sIgE düzeylerine ulaşılabildi. Bu hastaların başvuru anındaki ortalama yumurta sarısı sIgE düzeyleri $5,5 \pm 21,1$ (0,04-100) kUA/L olarak saptandı.

Yumurta beyazı spesifik IgE. Dosya taramaları ile hastaların 37'sinin (% 42,5) başvuru sırasındaki yumurta beyazı sIgE düzeylerine ulaşılabildi. Bu hastaların başvuru

anındaki ortalama yumurta beyazı sIgE düzeyleri $9,0 \pm 20,5$ (0,01-100) kUA/L olarak saptandı.

Vitamin D düzeyi. Dosya taramaları ile hastaların 47'sinin (% 54,0) başvuru sırasındaki vitamin D düzeylerine ulaşılabildi. Bu hastaların takip sırasındaki ortalama vitamin D düzeyleri $29,7 \pm 12,9$ (5,9-50,7) ng/ml olarak saptandı.

4.c.Takip Sonunda Hastaların Durumu

Besin yükleme testleri

Çalışmamıza dahil olan 87 hastaya toplam 145 adet açık BYT yapılmıştı. Testlerden 75'i (%51,7) inek sütü alerjisi grubuna, 15'i (%10,3) yumurta alerjisi grubuna ve 55'i (%37,9) inek sütü ve yumurta alerjisi birlikteliği grubuna uygulanmıştı.

Toplam 34 hastaya (%36,5) birden fazla BYT yapılması gerekmişti. İnek sütü alerjisi grubundan 16 (%34,7), yumurta alerjisi grubundan 1 (%7,1), inek sütü ve yumurta alerjisi birlikteliği grubundan 17 (%62,9) hastaya birden fazla BYT uygulanmıştı.

Toplam 32 (%22,0) adet pozitif, 113 (%78,0) adet negatif BYT kaydedildi (Tablo 13).

İlk yapılan BYT pozitif olan toplam 20 (%22,9), negatif olan toplam 67 (%77,0) hasta vardı. İnek sütü alerjisi grubundan 13 (%28,2), yumurta alerjisi grubundan 3 (%21,4), inek sütü- yumurta alerjisi grubundan 4 (%14,8) hastanın ilk BYT'leri pozitif.

Tüm gruplarda birinci BYT pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar; cinsiyet, doğum tartısı, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, ek alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldı. İlk reaksiyon yaşı daha büyük olan hastaların birinci BYT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif olduğu görüldü ($p=0,04$). Birinci BYT pozitif olan hastaların anafilaksi ile başvuru oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Biyokimyasal veriler açısından hastalar kıyaslandığında; 1.BYT pozitif olan hastaların inek sütü sIgE, yumurta sarısı sIgE, kazein sIgE ve eozinofil değerlerinin anlamlı olarak daha sık yüksek olduğu görüldü ($p=0,003$, $p=0,000$, $p=0,013$, $p=0,05$). Diğer veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 11. Hastaların gruplara göre tanı anındaki özellikleri

<i>Tanı anında vakaların özellikleri</i>		<i>İnek sütü alerjisi grubu(46)</i>	<i>Yumurta alerjisi grubu (14)</i>	<i>İnek sütü ve yumurta alerjisi grubu (27)</i>	<i>Tüm hastalar (87)</i>
Başvuru yaşı(ay)	(min-mak) (ort±SS) (Ortanca)	12-216 54,5±31,4 48	27-114 59,3±31,7 47	19-148 51,5±29,4 46	12-216 54,3±30,6 47
İlk reaksiyon yaşı(ay)	(min-mak) (ort±SS) (Ortanca)	1-18 4,7±3,2 5	0-36 6,9±8,6 6	0-9 4,9±2,4 6	0-36 5,1±4,3 6
Tamamlayıcı beslenmeye geçiş (ay)	(min-mak) (ort±SS) (Ortanca)	0-7 4,5±2,1 6	2-6 4,7±1,4 5	0-10 5,5±2,1 6	0-10 4,9±2,0 6
Toplam anne sütü ile beslenme (ay)	(min-mak) (ort±SS) (Ortanca)	0-30 11,0±10,1 12	0-26 12,2±10,7 21	0-30 12,4±11,0 24	0-30 11,6±10,4 18
Ek alerjik hastalıkların (%)	Yok AD* RHY* Astım AR* BA* DOCK-8	34(73,9) 4(8,7) 4(8,7) 3(6,5) 0 1(2,2) 0	9(64,3) 2(14,3) 2(14,3) 1(7,1) 0 0 0	14(51,9) 6(22,2) 0 0 3(11,1) 3(11,1) 1(3,7)	57(65,5) 12(13,8) 6(6,9) 4(4,6) 3(3,4) 4(4,6) 1(1,1)
Ailede alerjik hastalıkların (%)	Yok Anne astım Anne AR Anne BA Anne dermatit Baba astım Baba AR Baba BA Baba arı alerjisi Kardeş astım Kardeş BA Kardeş AR	35(76,1) 1(2,2) 2(4,3) 0 1(2,2) 0 1(2,2) 0 1(2,2) 2(4,3) 2(4,3) 1(2,2)	9(64,3) 0 2(14,3) 1(7,1) 1(7,1) 0 0 0 0 0 1(7,1) 0	15(55,6) 1(3,7) 1(3,7) 0 4(14,8) 1(3,7) 2(7,4) 2(7,4) 0 1(3,7) 0 0	59(67,8) 2(2,3) 5(5,7) 1(1,1) 6(6,9) 1(1,1) 3(3,4) 2(2,3) 1(1,1) 3(3,4) 3(3,4) 1(1,1)

*AD:atopik dermatit, RHY: reaktif havayolu, AR: alerjik rinit, BA: besin alerjisi

İnek sütü alerjisi grubunda birinci BYT'ler en sık fırınlanmış süt (kek) ile yapılmıştı (%43,4). Sonrasında sırasıyla çiğ süt (%41,3), yoğurt (%13,0) ve yoğurt çorbası (%2,1) ile ilk BYT uygulanmıştı. İnek sütü alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olarak sonuçlanan 13 hastanın 8'ine (%61,5) çiğ süt, 4'üne (%30,7) fırınlanmış kek, 1'ine (%7,6) yoğurt ile test

uygulanmıştı. İnek sütü alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olan hastaların ortalama total IgE düzeyleri $192,2 \pm 295,5$ (14-934) kU/L olup, 6 (%46,1) hastada yaşına göre yüksek saptandı. Bu hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri $5,4 \pm 3,2$ (1-13,7) olarak saptandı. Hastaların ortalama inek sütü sIgE düzeyleri $31,6 \pm 47,1$ (1,1-150) kUA/L olup sadece 1 (%7,6) hastanınki yaşına göre negatifti. Dosya kayıtlarında ilk BYT pozitif olan 5 hastanın (%38,4) kazein sIgE, 3 hastanın (%23,0) alfa laktalbümin sIgE ve 3 hastanın (%23,0) beta laktoglobülin sIgE sonuçlarına ulaşıldı. Bu hastaların ortalama kazein spesifik IgE düzeyleri $29,0 \pm 42,8$ (0,52-100) kUA/L, ortalama alfa laktalbümin sIgE düzeyleri $8,8 \pm 8,9$ (2,1-19) kUA/L ve ortalama beta laktoglobülin sIgE düzeyleri $0,78 \pm 0,61$ (0,43-1,5) kUA/L olarak saptandı.

İnek sütü alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar kıyaslandığında; test pozitif olarak sonuçlanan hastalarda inek sütü sIgE düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,031$). Başvuru şikayeti anjiyoödem veya anafilaksi olan hastaların 1.BYT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif sonuçlandığı görüldü ($p=0,001$, $p=0,006$). Bu grupta inek sütü ile yapılan DPT'lerin 1.BYT pozitif olanlarda anlamlı olarak daha sık pozitif olduğu görüldü ($p=0,04$). Birinci BYT pozitif olarak sonuçlanan hastaların yaşlarının negatif olarak sonuçlananlara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$). Diğer özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Yumurta alerjisi grubunda birinci BYT'ler en sık fırınlanmış yumurta (kek) ile yapılmıştı (%50). Sonrasında sırasıyla haşlanmış yumurtanın beyazı (%42,8) ve haşlanmış yumurtanın sarısıyla (%7,1) ilk BYT uygulanmıştı. Yumurta alerjisi grubunda sadece bir hastaya (%7,1) birden fazla kez BYT uygulanması gerekmişti. Yumurta alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olarak sonuçlanan 3 hastanın 2'sine (%66,6) haşlanmış yumurtanın beyazı, 1'ine (%33,3) fırınlanmış yumurta (kek) ile test uygulanmıştı. Yumurta alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olan hastaların ortalama total IgE düzeyleri $57,3 \pm 80,3$ (7,6-150) kU/L olarak saptandı. Sadece bir hastanın (%7,1) total IgE düzeyi yaşına göre yüksekti. Bu hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri $5,2 \pm 5,8$ (1,3-12)'di. Hastaların ortalama yumurta beyazı sIgE düzeyleri $1,77 \pm 1,56$ kUA/L ve medyan düzey 2,3 (0,01-3)kUA/L'ydi. Yumurta alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olan hastaların sadece birinin yumurta sarısı sIgE değeri dosya kayıtlarında bulunabildi. Bu hastaya haşlanmış yumurta beyazıyla BYT yapılmış ve pozitif saptanmıştı. Hastanın yumurta sarısı sIgE düzeyi 1,4 kUA/L olarak kaydedilmişti.

Yumurta alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar kıyaslandığında; sadece başvuru şikayeti anafilaksi olan hastaların 1.BYT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif sonuçlandığı görüldü ($p=0,033$). Diğer özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

İnek sütü-yumurta alerjisi grubunda birinci BYT'ler en sık fırınlanmış yumurta (kek) ile yapılmıştı (%33,3). Sonrasında sırasıyla çiğ süt (%29,6), fırınlanmış inek sütü (kek) (%22,2), haşlanmış yumurta beyazı (%11,1) ve yoğurt çorbası (%3,7) ile ilk BYT uygulanmıştı. İnek sütü ve yumurta alerjisi birlikteliği grubunda birinci BYT pozitif olarak sonuçlanan 4 hastanın 3'üne (%75) çiğ süt, 1'ine (%25) fırınlanmış yumurta (kek) ile test uygulanmıştı. Birinci BYT pozitif olanların ortalama total IgE düzeyleri $545,2 \pm 740,4$ (44-1643) kU/L olup, 3 hastada (%75) yaşına göre yüksek saptandı. Bir hastanın (%25) total IgE düzeyi 1500 kU/L'nin üzerindeydi. Bu hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri $9,8 \pm 7,9$ (2,1-20,5) olup, 3 hastaninkisi (%75) %5'in üzerindeydi. Hastaların ortalama inek sütü sIgE düzeyleri $6,5 \pm 5,3$ (0,43-13,4) kUA/L olup tüm hastalarınki yaşlarına göre pozitif. Hastaların ortalama yumurta beyazı sIgE düzeyleri $41,0 \pm 48,6$ (0,67-100) kUA/L ve ortalama yumurta sarısı sIgE düzeyleri $26,6 \pm 48,9$ (0,1-100) kUA/L olarak saptandı.

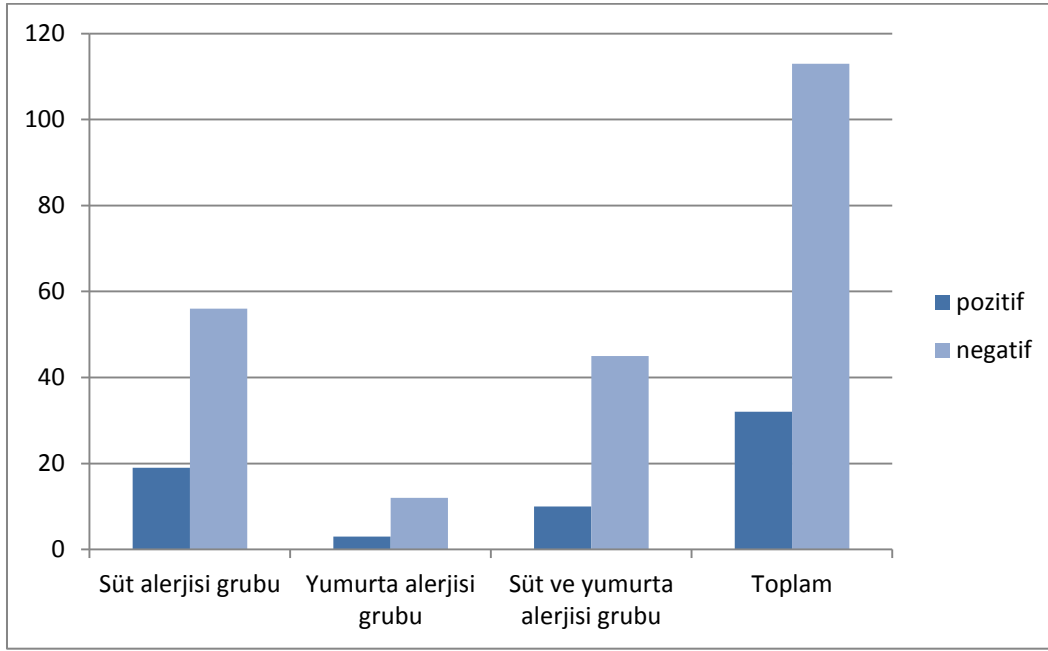
İnek sütü-yumurta alerjisi grubunda birinci BYT pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar kıyaslandığında; test pozitif olarak sonuçlanan hastalarda yumurta sarısı sIgE ve kazein sIgE düzeylerinin anlamlı olarak daha sık yüksek olduğu görüldü ($p=0,036$, $p=0,037$). Başvuru şikayeti ürtiker veya döküntü olan hastaların 1.BYT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif sonuçlandığı görüldü ($p=0,01$, $p=0,001$). Diğer özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

İnek sütü alerjisi ve inek sütü- yumurta alerjisi gruplarındaki hastalar ortak olarak 1.BYT sonucu açısından kıyaslandığında; 1.BYT pozitif olan hastaların inek sütü ile yapılan DPT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif olduğu ve 1.BYT negatif olanların DPT'lerinin anlamlı olarak daha sık negatif olduğu görüldü ($p=0,009$). Bu hastalar yaşlarına göre ayrılarak daha önce literatürde verilen sIgE kesim (*cut-off*) değeri açısından karşılaştırıldılar (77). Buna göre 2 yaşın üzerinde inek sütü alerjisi olan hastalar inek sütü sIgE değerleri 15 kUA/L'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak, inek sütü veya ürünleriyle yapılmış BYT sonuçları açısından karşılaştırıldıklarında fark anlamlı bulunmadı ($p=0,09$).

Yumurta alerjisi ve inek sütü-yumurta alerjisi gruplarındaki hastalar ortak olarak 1.BYT açısından kıyaslandığında; yumurta sarısı ve yumurta beyazı ile yapılan DPT'ler için

anlamli fark gorulmedi ($p=0,85$, $p=0,17$). Bu hastalar da yaslarina gore ayrilarak daha once literatürde verilen sIgE kesim değeri acısından karşılaştırdılar (77). Buna göre 2 yaşıin üzerinde yumurta alerjisi olan hastalar yumurta beyazı sIgE ve yumurta sarısı sIgE değerleri 7 kUA/L'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrilarak, yumurta ile yapılmış BYT sonuçları acısından karşılaştırdıklarında fark anlamlı bulunmadı ($p=0,3$, $p=0,5$). İki yaşıin altında olan yumurta alerjisi hastası olmadığından karşılaştırma o grup için yapılamadı.

Tablo 12. Tüm besin yükleme testi sonuçlarının dağılımı



Besin toleransı

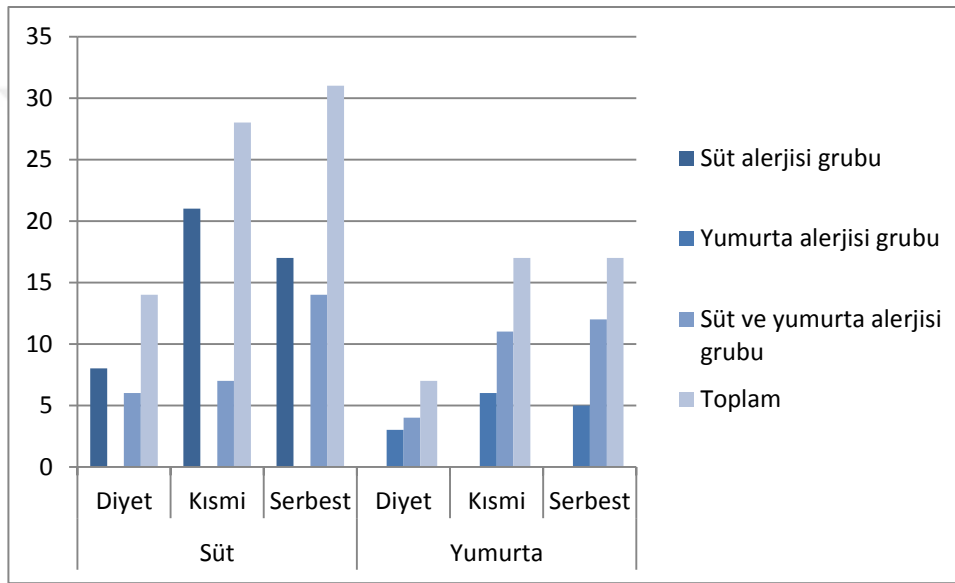
Üç yıllık izlem süresince 48 hastanın (%55,1) alerjik oldukları besinlere karşı tolerans geliştirdiği görüldü (Tablo 14).

İnek sütü alerjisi grubundaki hastaların son muayenelerine göre; hastaların 8'inin (%17,3) süt eliminasyon diyeti uyguladığı, 21'inin (%45,6) sütü kısmi tüketebildiği, 17'sinin (%36,9) sütü serbest olarak tüketebildiği görüldü.

Yumurta alerjisi grubundaki hastaların yapılmış olan son muayenelerine göre, 3'ünün (%21,4) yumurta eliminasyon diyeti uyguladığı, 6'sının (%42,8) yumurtayı kısmi tüketebildiği, 5'inin (%35,7) yumurtayı serbest olarak tüketebildiği görüldü.

İnek sütü-yumurta alerjisi grubundaki hastaların 6'sının (%18,5) süt eliminasyon diyeti uyguladığı, 7'sinin (%29,6) sütü kısmi tüketebildiği, 14'ünün (%51,8) sütü serbest olarak tüketebildiği görüldü. Bu gruptaki 4 hastanın (%14,8) yumurta eliminasyon diyeti uyguladığı, 11 hastanın (%40,7) yumurtayı kısmi tüketebildiği, 12 hastanın (%44,4) yumurtayı serbest olarak tüketebildiği görüldü. Bu grupta hem sütü hem yumurtayı tüketebilen 8(%29,6), hem süt hem de yumurta eliminasyon diyeti uygulayan 2 (%7,4) hasta olduğu görüldü.

Tablo 13.Hastaların gruplara göre besin tolerans durumları



Tablo 14. İSA olan hastalarda yıllara göre tolerans oranları (kümülatif)

1.Yıl sonunda tolerans

Evet	4 (%8,6)
Hayır	42 (%91,3)

2.Yıl sonunda tolerans

Evet	12 (%26,0)
Hayır	34 (%74,0)

3.Yıl sonunda tolerans

Evet	17 (%36,9)
Hayır	29 (%63)

Tablo 15.Yumurta alerjisi olan hastalarda yıllara göre tolerans oranları (kümülatif)

1.Yıl sonunda tolerans	
Evet	2 (%14,3)
Hayır	12 (%85,7)
2.Yıl sonunda tolerans	
Evet	4 (%28,6)
Hayır	10 (%71,4)
3.Yıl sonunda tolerans	
Evet	5 (%35,7)
Hayır	9 (%64,3)

Tablo 16. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan hastaların yıllara göre tolerans oranları (kümülatif)

	İnek sütü	Yumurta
1.Yıl sonunda tolerans		
Evet	3 (%11,1)	4 (%14,8)
Hayır	24 (%88,9)	23 (%85,1)
2.Yıl sonunda tolerans		
Evet	10 (%37)	8 (%29,6)
Hayır	17 (%62,9)	19 (%70,3)
3.Yıl sonunda tolerans		
Evet	14 (%51,8)	12 (%44,4)
Hayır	13 (%48,1)	15 (%55,5)

Bu verilere bakıldığında yıllara göre tolerans oranlarının gruplar arasında benzerlik gösterdiği görüldü. Buna göre besin alerjilerine sahip 3 hastadan 1'i 2.yılın sonunda tam tolerans geliştirmişti (Tablo 15, 16, 17).

Birinci, 2. ve 3. yılın sonunda inek sütü ± yumurta alerjisi olan ve inek sütünü tüketebilmeye başlayan hastaların yaşları sırasıyla $26 \pm 7,4$ ay, $48 \pm 32,6$ ay ve $51,6 \pm 28,9$ aydı. Yumurta alerjisi için de sırasıyla $32,1 \pm 6,9$ ay, $58,1 \pm 37,5$ ay ve $58,8 \pm 32$ aydı.

Birinci Yıl Sonunda Tolerans Geliştiren Hastaların Özellikleri

İnek sütüne tolerans. İnek sütü ± yumurta alerjisi gruplarında, 1.yılın sonunda inek sütünü tüketebilen toplam 7 hasta (%9,5) vardı. Hastaların ortalama yaşları $26 \pm 7,4$ aydı.

İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi grubundan inek sütünü 1.yılın sonunda tüketebilen hastalarla; inek sütünü tüketemeyen, kısmi tüketebilen ve 2. veya 3. yılın sonunda tüketebilen hastalar; cinsiyet, doğum tartısı, gestasyonel hafta, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, ek alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldı. Bu verilere göre 1. yıl sonunda tolerans geliştirmeyen hastaların başvuru yaşlarının, inek sütü sIgE ve total IgE düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,007$, $p=0,017$, $p=0,05$). Diğer veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 17. İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan 1.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olan verileri

	İnek sütü tüketebiliyor (n=7)	İnek sütü tüketemiyor (n=66)	P
Başvuru yaşı (ay) (Ort. $\pm$ SS)	26,0 $\pm$ 7,4	59,5 $\pm$ 29,9	0,007
Total IgE (ort.) (kU/L)	6,75	14,73	0,05
İnek sütü sIgE (kUA/L) (Ort. $\pm$ SS)	0,7 $\pm$ 0,8	11,0 $\pm$ 18,5	0,017

Yumurtaya tolerans. Yumurta $\pm$ inek sütü gruplarında, 1.yılın sonunda yumurtayı tüketebilen toplam 6 hasta (%14,6) vardı. Hastaların ortalama yaşları 32,1 $\pm$ 6,9 aydı.

Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi grubundan yumurtayı 1.yılın sonunda tüketebilen hastalarla; yumurtayı tüketemeyen, kısmi tüketebilen ve 2. veya 3. yılın sonunda tüketebilen hastalar; cinsiyet, doğum tartısı, gestasyonel hafta, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, ek alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldı. Bu verilere göre 1. yıl sonunda tolerans geliştirmeyen hastaların başvuru yaşlarının ve eozinofil yüzdelerinin; geliştirenlere göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,006$, $p=0,044$). Ayrıca başvuruda solunumsal şikayetleri olmayan hastaların yumurtaya 1. yıl sonunda daha sık tolerans geliştirdiği görüldü ($p=0,04$) (Tablo 19).

Tablo 18. Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan, 1.yılın sonunda yumurtaya tolerans geliştiren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olan verileri

	Yumurta tüketebiliyor (n=6)	Yumurta tüketemiyor (n=35)	P
Başvuru yaşı (ay) (Ort. $\pm$ SS)	32,1 $\pm$ 6,9	73,4 $\pm$ 30,9	0,006
Eozinofil yüzdesi (Ort. $\pm$ SS)	2,2 $\pm$ 2,1	5,6 $\pm$ 3,3	0,044
Solunum şikayeti n (%)	6 (14,6)	35(85,4)	
Var	0	6(17,1)	0,043
Yok	6 (100)	5(14,2)	

Birinci yıl sonunda yumurtaya tolerans geliştiren hastaların yumurta sarısı sIgE düzeylerinin ($0,27 \pm 0,12$), geliştirmeyenlere kıyasla ($0,58 \pm 0,56$) daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,38$).

İkinci Yıl Sonunda Tolerans Geliştiren Hastalıkların Özellikleri

İnek sütüne tolerans. İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi gruplarında, 2.yılın sonunda inek sütünü tüketebilen toplam 22 hasta (%30,1) vardı. Hastaların ortalama yaşları $48 \pm 32,6$ aydı.

İkinci yılın sonunda inek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan hastalar cinsiyet, doğum tartısı, gestasyonel hafta, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, ek alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldı. Bu verilere göre 2.yıl sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastalarla geliştirmeyenler kıyaslandığında başvuru yaşı, gebelikte sigara kullanımı, ilk başvuru şikayeti olarak solunumsal bulgulara sahip olma, akraba evliliği, eozinofil yüzdesi, inek sütü sIgE düzeyi, DPT sonucu ve 1.BYT sonucu açısından anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,041$, $p=0,012$, $p=0,018$, $p=0,048$, $p=0,016$, $p=0,010$, $p=0,012$, $p=0,002$) (Tablo 20).

Yumurtaya tolerans. Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olanlarda, 2.yılın sonunda yumurtayı tüketebilen toplam 12 hasta (%29,2) vardı. Hastaların ortalama yaşları $58,1 \pm 37,5$ aydı.

Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olanlarda yumurtayı 1. ve 2. yılın sonunda tüketebilen hastalarla; tüketemeyen, kısmi tüketebilen ve 3. yılın sonunda tüketebilen hastalar; cinsiyet, doğum tartısı, gestasyonel hafta, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, ek alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 19. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan, 2.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olan verileri

	İnek sütü tüketebiliyor (n=22)	İnek sütü tüketemiyor (n=51)	P
Başvuru yaşı (ay) (<i>Ort. ± SS</i>)	42,3 ± 23,9	58,2 ± 32,0	0,041
Gebelikte sigara kullanımı n(%)			
Var	4 (5,4)	1 (1,3)	0,012
Yok	18 (24,6)	50 (68,4)	
Solunum şikayeti n(%)	22 (30,1)	51 (69,9)	
Var	1 (1,3)	15 (20,5)	0,018
Yok	21 (28,7)	36 (49,3)	
Akraba evliliği n(%)			
Var	4 (5,6)	2 (2,8)	0,048
Yok	18 (25,3)	47 (66,1)	
Eozinofil (%) (<i>Ort. ± SS</i>)	3,6 ± 2,4	5,6 ± 4,4	0,016
İnek sütü sIgE (<i>Ort ± SS</i>)	3,8 ± 8,6	16,2 ± 30,1	0,010
Deri prick testi (süt) n(%)			
Pozitif	2 (3,1)	20 (31,7)	0,012
Negatif	16 (25,3)	25 (39,6)	
1.BYT sonucu n(%)			
Pozitif	0 (0)	17 (23,2)	0,002
Negatif	22 (30,1)	34 (46,5)	

İkinci yılın sonunda yumurtayı tüketebilen hastaların ortalama yumurta sarısı sIgE düzeyleri $0,47 \pm 0,58$ kUA/L olup, yumurtayı tüketemeyen hastalarinkinden ($7,0 \pm 23,9$ kUA/L) daha düşüktü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,5$).

Üçüncü Yıl Sonunda Tolerans Geliştiren Hastaların Özellikleri

İnek sütüne tolerans. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan grupta, 3.yılın sonunda inek sütünü tüketebilen toplam 31 hasta (%42,4) vardı. Hastaların ortalama yaşları $51,6 \pm 28,9$ aydı.

Üçüncü yıl sonunda inek sütüne tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastalar cinsiyet, doğum tartısı, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, ek alerjik hastalık, ailede atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında akraba evliliği, kazein sIgE düzeyi, DPT sonucu, 1.BYT sonucu ve D vitamini düzeyi açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,023$, $p=0,025$, $p=0,05$, $p=0,005$, $p=0,03$) (Tablo 21, 22).

Tablo 20. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan, 3.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	İnek sütü tüketebiliyor (n=31)	İnek sütü tüketemiyor (n=42)	P
Cinsiyet n(%)	31(42,4)	42(57,5)	
Erkek	19(26)	29(39,7)	0,6
Kız	12(16,4)	13(17,8)	
Tamamlayıcı beslenmeye geçiş yaşı (ay) (Ort ± SS)	4,7 ± 2,4	5,1 ± 1,9	0,4
Toplam anne sütü alma süresi (ay)	13,0 ± 10,7	10,8 ± 10,1	0,3
İlk reaksiyon yaşı (ay) (Ort)	35,9	36,8	0,8
Başvuru yaşı (ay) (Ort ± SS)	51,4 ± 29,9	54,5 ± 31,6	0,6
Başvuru şikayeti n(%)			
Ürtiker	17(23,2)	18(24,6)	0,1
Anjiyoödem	4(5,4)	10(13,6)	0,3
Dermatit	4(5,4)	9(12,3)	0,4
Döküntü	8(10,9)	12(16,4)	0,9
Öksürük	5(6,8)	10(13,6)	0,5
İshal	3(4,1)	3(4,1)	0,6
Kabızlık	0	1(1,3)	0,5
Gaytada kan	2(2,7)	5(6,8)	0,4
Gaytada mukus	2(2,7)	4(5,4)	0,7
Kusma	6(8,2)	7(9,5)	0,6
Anafilaksi	1(1,3)	7(9,5)	0,08
Ek alerjik hastalık n(%)			
Var	9(12,3)	17(23,2)	0,4
Yok	22(30,1)	25(34,2)	
Ailede atopi n(%)			
Var	11(15,7)	12(17,1)	0,3
Yok	17(24,2)	30(42,8)	
Gebelikte sigara kullanımı n(%)			
Var	4(5,4)	1(1,3)	0,06
Yok	27(36,9)	41(56,1)	
Evde sigara kullanımı n(%)			
Var	15(20,5)	15(20,5)	0,2
Yok	16(21,9)	27(36,9)	
Akraba evliliği n(%)			
Var	5(7,1)	1(1,4)	0,023
Yok	23(32,8)	41(58,5)	

Yumurta tolerans. Yumurta ± inek sütü alerjisi gruplarında, 3.yılın sonunda yumurtayı tüketebilen toplam 17 hasta (%41,4) vardı. Hastaların ortalama yaşları $58,8 \pm 32$ aydı.

Üçüncü yıl sonunda inek sütü ± yumurta alerjisi grubundan hastalar cinsiyet, doğum tartısı, gebelikte sigara kullanımı, sadece anne sütü ile beslenme süresi, toplam anne sütü alma süresi, şikayetlerin başlama yaşı, başvuru şikayeti, başvuru yaşı, ek alerjik hastalık, ailede

Tablo 21. İnek sütü ± yumurta alerjisi olan, 3.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	İnek sütü tüketebiliyor (n=31)	İnek sütü tüketemiyor (n=42)	P
Total IgE (kU/L) (Ort)	32,0	34,4	0,6
İnek sütü sIgE (kUA/L) (Ort ± SS)	8,5 ± 16,7	15,2 ± 31,1	0,2
Kazein sIgE (kUA/L) (Ort ± SS)	3,3 ± 4,1	22,1 ± 27,1	0,025
α laktalbümin sIgE (kUA/L) (Ort)	5,5	6,0	0,8
β laktoglobülin sIgE (kUA/L)(Ort ± SS)	0,35 ± 0,0	5,4 ± 15,6	0,6
BSA sIgE (kUA/L)(Ort ± SS)	18,2 ± 20,8	30,2 ± 26,1	0,5
Eozinofil yüzdesi (Ort ± SS)	5,0 ± 4,7	5,0 ± 3,5	0,9
D vitamini (ng/ml) (Ort)	7,8	15,7	0,031
Deri prik testi (süt) n(%)	24(38,7)	38(61,2)	0,05
Pozitif	5(8,0)	17(27,4)	
Negatif	19(30,6)	21(33,8)	
Birinci BYT n(%)	31(42,4)	42(57,5)	0,005
Pozitif	2(2,7)	15(20,5)	
Negatif	29(39,7)	27(36,9)	

atopi öyküsü, akraba evliliği, evde sigara kullanımı ve tanısal testler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında ailede atopi öyküsü ve ilk başvuru şikayeti olarak solunumsal semptoma sahip olma açısından anlamlı fark bulundu (p=0,015, p=0,03) (Tablo 23, 24).

Tablo 22. Yumurta ± inek sütü grubundan olan, 3.yılın sonunda yumurtaya tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	Yumurta tüketebiliyor (n=17)	Yumurta tüketemiyor (n=24)	P
Cinsiyet n(%)	17(41,4)	24(58,5)	
Erkek	10(24,3)	19(46,3)	0,1
Kız	7(17,0)	5(12,1)	
Tamamlayıcı bes. geçiş yaşı (ay)	5,2 ± 2,6	5,3 ± 1,4	0,8
Toplam anne sütü alma süresi (ay)	13,2 ± 10,9	11,1 ± 10,7	0,5
İlk reaksiyon yaşı (ay) (Ort)	20,2	20,6	0,9
Başvuru yaşı (ay) (Ort ± SS)	58,8 ± 32,0	51,4 ± 29,3	0,4
Başvuru şikayeti n(%)			
Ürtiker	8(19,5)	12(29,2)	0,7
Anjiyoödem	6(14,6)	5(12,1)	0,3
Dermatit	3(7,3)	5(12,1)	0,7
Döküntü	3(7,3)	9(21,9)	0,1
Öksürük	6(14,6)	2(4,8)	0,03
İshal	1(2,4)	1(2,4)	0,8
Kabızlık	0	1(2,4)	0,2
Gaytada kan	0	1(2,4)	0,3
Gaytada mukus	0	2(4,8)	0,2
Kusma	3(7,3)	3(7,3)	0,6
Anafilaksi	0	3(7,3)	0,1
Ek alerjik hastalık n(%)			
Var	8(19,5)	10(24,3)	0,8
Yok	9(21,9)	14(34,1)	
Ailede atopi n(%)			
Var	11(26,8)	7(17,0)	0,015
Yok	6(14,6)	17(41,4)	
Gebelikte sigara kullanımı n(%)			
Var	2(5)	1(2,5)	0,3
Yok	15(37,5)	22(55)	
Evde sigara kullanımı n(%)			
Var	8(19,5)	11(26,8)	0,9
Yok	9(21,9)	13(31,7)	
Akraba evliliği n(%)			
Var	2(4,8)	3(7,3)	0,9
Yok	15(36,5)	21(51,2)	

Lojistik regresyon analizi sonucunda inek sütü veya yumurta alerjisinde prognozu etkileyen risk faktörleri; ailede atopi öyküsü ve pozitif besin yükleme olarak belirlendi (Tablo 25).

Tablo 23. Yumurta ± inek sütü grubundan olan, 3.yılın sonunda yumurtaya tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Yumurta tüketebiliyor (n=17)	Yumurta tüketebiliyor (n=24)	P
Total IgE (kU/L) (Ort)	22,8	17,3	0,1
Y. sarısı sIgE (kUA/L) (Ort ± SS)	0,48 ± 0,47	9,1 ± 27,3	0,3
Y. beyazı sIgE (kUA/L) (Ort ± SS)	17,6	20,0	0,5
Eozinofil yüzdesi (Ort ± SS)	4,4 ± 3,3	5,6 ± 4,8	0,3
D vitamini (ng/ml) (Ort)	3,0	5,2	0,6
Deri prik testi (y.sarı) n(%)			
Pozitif	4(33,3)	2(16,6)	1,0
Negatif	2(16,6)	4(33,3)	
Deri prik testi (y.beyazı) n(%)			
Pozitif	7(31,8)	9(40,9)	1,0
Negatif	7(31,8)	9(40,9)	
Birinci BYT n(%)			
Pozitif	1(2,4)	7(17,0)	0,08
Negatif	16(39,0)	17(41,4)	

Tablo 24. Besin alerjisi için prognozu belirleyici risk faktörleri

	Univaryant Regresyon Analizi			Multivaryant Regresyon Analizi		
	uOR	CI (%95)	P	aOR	CI(%95)	P
Cinsiyet	1,7	0,7-4,3	0,22			
Başvuru yaşı	0,99	0,98-1	0,49			
Gestasyon haftası	1	0,27-4,1	0,91			
Gebelikte sigara kullanımı	0,13	0,01-1,2	0,08			
Tamamlayıcı bes. geçiş	0,98	0,7-1,2	0,88			
Toplam anne sütü alma	1	0,96-1	0,64			
Başvuru yaşı	1	0,9-1,1	0,25			
Başvuru şikayeti						
Ürtiker	0,98	0,41-2,3	0,97			
Anjiyoödem	0,97	0,28-2,8	0,85			
Dermatit	1,6	0,47-5,7	0,43			
Döküntü	1,1	0,42-2,9	0,81			
Solunum	0,71	0,24-2	0,52			
İshal	0,58	0,13-2,4	0,46			
Kusma	1,1	0,34-3,6	0,85			
Gaytada kan	1,5	0,28-8,6	0,59			
Anafilaksi	6,4	0,77-53	0,08			
Ek hastalık varlığı	1,1	0,47-2,9	0,72			
Ailede atopi varlığı	0,35	0,14-0,91	0,032	0,36	0,13-0,99	0,049
Akraba evliliği	0,42	0,08-2	0,27			
Total IgE	1	0,9-1	0,57			
Eozinofil	0,97	0,86-1	0,63			
D vitamini			0,053			
İnek sütü sIgE	0,98	0,96-1	0,3			
DPT (inek sütü)	0,65	0,19-1,8	0,38			
1. BYT	0,12	0,02-0,58	0,008	0,13	0,02-0,6	0,009

4.d.Anafileksi ile başvuran hastaların değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil olan toplam 10 hastanın (%11,6) ilk başvuru şikayeti anafileksiydi. Bu hastaların 7'si (%70) inek sütü alerjisi grubundan, 2'si (%20) yumurta alerjisi grubundan ve 1'i (%10) inek sütü ve yumurta alerjisi birlikteliği grubundandı. Hastaların 1'i kız (%10), 9'u (%90) erkekti. Ortalama yaşları $80,3 \pm 52,4$ (31-216) ay olup, medyan yaş 67 ay olarak saptandı. Hastaların anafileksi nedeniyle polikliniğimize ilk başvuru yaşlarının ortalaması $6,5 \pm 4,3$ (2-18) ay olarak saptandı.

Anafileksi ile başvuran hastaların ortalama total IgE düzeyleri $267,3 \pm 313,0$ (7,6-934) kU/L olup, medyan değer 143,5 kU/L olarak saptandı. Total IgE hastaların 7'sinde (%70) yaşa göre yüksekti. Hastaların ortalama eozinofil yüzdeleri $4,77 \pm 3,6$ (0-12) olarak saptandı ve 5 hastada (%50) %5'in üzerindeydi. İnek sütü sIgE düzeyleri $40,2 \pm 54,4$ (4,5-150) kUA/L olarak saptandı. Tüm hastalarındaki yaşa göre sınırın stndeysi.

İki hastanın yumurta sarısı sIgE düzeylerine bakılmıştı. Bu hastaların biri yumurta alerjisi grubunda, diğeri inek sütü-yumurta alerjisi grubundaydı ve sIgE değerleri sırasıyla 1,4 ve 4,2 kUA/L idi . Üç hastanın (%30) yumurta beyazı sIgE düzeyine bakılmıştı. Hastaların 2'si yumurta alerjisi grubunda; 1'i inek sütü-yumurta alerjisi grubundaydı.

Anafileksi ile başvuran bu 10 hastaya toplam 21 kere BYT yapılmıştı. Bir hastaya 5; 3 hastaya 3 ve 1 hastaya 2 kere BYT uygulanmıştı. Uygulanan BYT'lerin 11'i (%52,3) pozitif sonuçlanmıştı. Toplam 8 (%80) hastanın birinci BYT sonucu pozitifti. Bu gruptan inek sütü alerjisi grubuna dahil olan sadece 1 (%10) hasta alerjik olduğu besine tolerans geliştirebilmişti.

İlk başvuru şikayeti anafileksi olan hastalarla diğerleri karşılaştırıldığında cinsiyet, gestasyonel hafta, tamamlayıcı beslenmeye geçiş yaşı, gebelikte sigara kullanımı, total IgE düzeyi, inek sütü için DPT sonucu ve 1. BYT sonucuna göre gruplar arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 27).

Tablo 25. İlk başvuru şikayeti anafilaksi olan hastalarla diğer hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	İlk başvuru şikayeti anafilaksi olan hastalar (n=10)	Diğer hastalar (n=77)	P
Cinsiyet n(%)			
Erkek	9 (90)	48(62,3)	0,00
Kız	1(10)	29(37,6)	
Gestasyonel hafta n(%)			
Term	7(100)	61(85,9)	0,01
Preterm	0	10(14)	
Doğum ağırlığı n(%)			
<2500gr	0	5(7,2)	
>2500 gr	7(100)	64(92,7)	
Tamamlayıcı bes. geçiş yaşı (ay)			
Ort. $\pm$ SS	6 $\pm$ 0	4,7 $\pm$ 2,1	0,00
Min.-mak	6-6	0-10	
Toplam anne sütü alma süresi (ay)			
Ort. $\pm$ SS	17,3 $\pm$ 7,1	15,9 $\pm$ 9	0,4
Min.-mak.	9-30	1-30	
İlk reaksiyon yaşı (ay)			
Ort. $\pm$ SS	6,5 $\pm$ 4,3	4,8 $\pm$ 4,4	0,3
Min.-mak	2-18	0-36	
Başvuru yaşı (ay)			
Ort. $\pm$ SS	74,4 $\pm$ 54,1	50,6 $\pm$ 25,5	0,1
Min.-mak.	5-216	2-148	
Ek alerjik hastalık n(%)			
Var	2(20)	29(37,6)	0,4
Yok	8(80)	48(62,3)	
Ailede atop n(%)			
Var	3(30)	25(32,4)	0,5
Yok	7(70)	52(67,5)	
Gebelikte sigara kullanımı n(%)			
Var	0	5(6,4)	0,00
Yok	10(100)	72(93,5)	
Evde sigara kullanımı n(%)			
Var	3(30)	30(39)	0,7
Yok	7(70)	47(61)	

Tablo 26. İlk başvuru şikayeti anafilaksi olan hastalarla diğer hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılması

	İlk başvuru şikayeti anafilaksi olan hastalar (n=10)	Diğer hastalar (n=77)	P
Total IgE (kU/L)			
Ort ± SS	267,3 ± 313	266 ± 944,1	0,05
Min.-mak.	7,6-934	1-7650	
İnek sütü sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	40,2 ± 54,4	7,6 ± 17,5	0,1
Min.-mak.	4,5-150	0,001-100	
Kazein sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	26,7 ± 42	14,1 ± 16,7	0,3
Min.-mak.	0,52-100	0,35-52,6	
α laktalbümin sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	9,4 ± 8,8	7,6 ± 10,9	0,5
Min.-mak.	1,62-19	0,21-29	
β laktoglobülin sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	0,36 ± 0,07	0,64 ± 0,49	0,4
Min.-mak.	0,25-0,43	0,3-1,5	
BSA sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	27 ± 31	27,4 ± 19,7	0,9
Min.-mak.	0,6-66	0,6-48	
Yumurta sarısı sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	2,8 ± 1,9	5,5 ± 22,2	0,8
Min.-mak	1,4-4,2	0,1-100	
Yumurta beyazı sIgE (kUA/L)			
Ort ± SS	22,4 ± 34,2	6,1 ± 16,9	0,2
Min.-mak	2,3-62	0,1-100	
Eozinofil yüzdesi			
Ort ± SS	4,7 ± 3,6	5,1 ± 3,8	0,9
Min.-mak.	0-12	0-20,5	
Deri prik testi (inek sütü) n(%)			
Pozitif	5(71,4)	17(29,8)	0,04
Negatif	2(28,5)	40(70,1)	
Deri prik testi (y.sarı) n(%)			
Pozitif	1(100)	8(57,1)	0,8
Negatif	0	6(42,8)	
Deri prik testi (y.beyazı) n(%)			
Pozitif	2(100)	15(48,3)	0,4
Negatif	0	16(51,7)	
Birinci BYT n(%)			
Pozitif	8(80)	12(15,5)	<0,001
Negatif	2(20)	65(84,5)	

5.TARTIŞMA

“Çocukluk çağı erken tip inek sütü ve yumurta alerjilerinin değerlendirilmesi”nin yapıldığı çalışmamızda Türk çocuklarında IgE aracılı inek sütü ve yumurta alerjileri için önemli bilgiler elde edilmiştir. Toplam 87 hastaya ait demografik veriler, biyokimya verileri, 145 açık besin yükleme testi sonucu ve takip durumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların %66,7’si erkekti. Gruplara göre dağılıma baktığımızda; inek sütü alerjisi grubunun %64,6’sı, yumurta alerjisi grubunun %73,3’ü, ortak grubun %66,7’si erkek hastalardan oluşuyordu. Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inek sütü alerjisi olan hastaların %53’ünün, Schoemaker ve ark. yaptığı çalışmada (106) ise hastaların %51,4’ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Yine Brossard ve ark. yumurta alerjisi olan çocuklarla yaptığı çalışmada hastaların %72’sinin erkek olduğu bildirilmişti (107). Sicherer ve ark. yumurta alerjili çocuklarla olan kohort çalışmasında erkek hasta oranı %70,2’tü (18). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak erkek hasta sayısı daha fazlaydı.

Çalışmamızda hastaların besinlere karşı ilk reaksiyon yaş ortancası 6 ay, tamamlayıcı beslenmeye başlama yaş ortancası 6 ay ve toplam anne sütü alma süresi ortancası 18 ay olarak bulundu. Santos ve ark. İSA başlama yaşının tamamlayıcı beslenmeye geçiş yaşı ile uyumlu olduğunu bildirmiştir (2). Çalışmamızda hastaların çoğunda ilk semptom yaşı, tamamlayıcı beslenmeye geçiş yaşı ile uyumluydu. Üçüncü yıl sonunda inek sütünü tüketebilen hastaların tamamlayıcı beslenmeye geçiş süreleri ortalama 4,7 ay; alerjisi devam edenlerinki ortalama 5,1 aydı ($p=0,4$). Yumurtayı tüketebilen hastalar ortalama 5,2 ayda tamamlayıcı beslenmeye başlatılmışken; tüketemeyenler ortalama 5,3 ayda başlatılmıştı ($p=0,8$). İnek sütü için bakıldığında alerjisi devam edenlerin tamamlayıcı beslenmeye daha geç başladığı görülmüş olup anlamlı fark bulunmamıştır. Koplin ve ark 2589 süt çocuğuyla yaptıkları çalışmada yumurtayla daha geç tanıştırılan bebeklerin yumurta alerjisi açısından daha büyük riskte olduklarını bildirmiştir (21). Katz ve ark inek sütünün diyetle sokulmasıyla ilgili yaptıkları araştırmada da kontrol grubuyla inek sütü alerjisi grubu arasında başlangıç zamanı açısından anlamlı fark bulunmuştur (108). Buna karşılık olarak Palmer ve ark çalışmalarında 4. ayda yumurta yemeye başlayan bebeklerle 6. ayda başlayanlar arasında yumurta alerjisi riski açısından anlamlı fark bulamamıştır (109). Kliniğimiz tarafından annelerin ilk 6 ay sadece anne sütü verilmesi teşvik edilmektedir. Literatürdeki farklı görüşlere bakıldığında besin

alerjisi açısından ekstra risk faktörü bulunmayan daha geniş çaplı hasta gruplarında çalışmalar yapılması gerekliliği görülmektedir.

Amniyotik sıvı ve anne sütünde besin alerjenlerinin varlığı daha önce literatürde gösterilmiştir (110, 111). Ancak bu alerjenlere maruz kalma ve alerji gelişimi arasındaki ilişki net değildir. Çalışmamızda yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi grubundaki hastalar yumurtaya karşı tolerans geliştirme için karşılaştırıldıklarında; yumurtayı tüketebilen hastaların, tüketemeyenlere göre tamamlayıcı beslenmeye daha erken başladığı ve toplam anne sütü alma süresinin daha uzun olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,8$). Peters ve ark. 140 hasta ile yaptığı çalışmada anne sütü alma süresinin uzamasıyla, yumurtayı tüketebilme oranının arttığı gösterilmiş ancak çalışmamızla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (112). Yine Lodge ve ark. yaptıkları meta-analizde anne sütü alma ve besin alerjisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (113). Buna karşıt olarak Sardecka ve ark. inek sütü alerjisi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, çalışma grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa anne sütü aldığını göstermiştir (114). Çalışmamızda tamamlayıcı beslenmeye başlama ve toplam anne sütü alma süresinin besin alerjisinin prognozunu öngörmede anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. Literatürdeki bu farklılıklar çalışmalara dahil edilen hasta sayılarının ve ırklarının farklı olmasıyla beraber anne sütünün içeriğinin annenin emzirme dönemindeki diyetiyle değişiyor olmasından kaynaklı olabilir (110, 115).

Ek alerjik hastalığa sahip olmanın ve ailede atopi öyküsünün besin alerjisi riskini artırdığı daha önce literatürde tanımlanmıştır. Sardecka ve ark. inek sütü alerjisinin erken yaştaki risk faktörlerini incelediği çalışmasında aile öyküsünün pozitif olmasının inek sütü alerjisini 3 kat artırdığı belirtilmiştir (114). Yine aynı çalışmada annede atopik dermatit varlığının riski daha fazla artırdığı gösterilmiştir (114). Koplin ve ark. yumurta alerjisi için risk faktörlerini belirleme amaçlı yaptığı çalışmada birinci derece akrabada dermatit bulunmasının yumurta alerjisi için risk faktörü olduğu raporlanmıştır (7). Bizim çalışmamızda hastaların birinci derece akrabalarında en sık görülen atopik hastalık annede atopik dermatit olarak bulunmuştu. Besin alerjisinin yıllara göre prognozu ile ailede atopik hastalık yönünden pozitif bir öykü olması arasında anlamlı fark bulunmamıştı. Ancak tüm gruplar ortak olarak risk faktörleri açısından lojistik regresyon analizine sokulduğunda, ailede atopi öyküsünün besin alerjisinin düzelmeme riskini artırdığı görüldü.

Literatürde alerjik hastalıkların birlikte görülmesi sıkça gösterilmiştir. Martin ve ark. 5000'in üzerinde dermatitli süt çocuğu ile yaptığı çalışmada, yaşamın ilk yılında atopik dermatit geliştiren çocukların yumurta beyazı alerjisi için 5 kat daha risk taşıdıkları gösterilmiştir (116). Yine Skripak ve ark. inek sütü alerjisi tanısı olan hastalarla yaptığı çalışmada hastaların %71'inde atopik dermatit, %49'unda astım ve %40'ında rinit olduğunu bildirmiştir (104). Çalışmamızda hastaların %35,5'inde ek alerjik hastalık varlığı saptandı. Hastalarda en sık olarak %13,8 oranla atopik dermatit ve sonrasında toplam %11,5 oranla reaktif havayolu ve astım hastalığı vardı. İnek sütü ve/veya yumurta alerjisi şüphesi olan hastalarımızda en sık olarak atopik dermatit görülmüş olması literatürle uyumludur. Bizim hastalarımızda reaktif havayolu ve astım tanılı hastalarının bu kadar az oranda görülmesi takip süresinin kısalığına bağlı olabilir. Literatürde de belirtildiği üzere besin alerjisi olan çocuklar erken dönemlerde atopik dermatit ve ilerleyen yıllarda astım ve alerjik rinit geliştirme açısından risk taşımaktadırlar. Çalışmamızdaki hastalar ortalama $2,27 \pm 1,37$ yıl takip edilmiştir. Astım gelişiminin gözlenmesi açısından hasta grubunun daha uzun süreli takibi gerekmektedir.

Çalışmamızda hastalarda görülen en sık başvuru şikayeti cilt bulguları ve bunların arasında da en sık 42 hastada (%48,3) ürtikerdi. Sonrasında sırasıyla solunumsal bulgular ve GIS bulguları saptandı. Sardecka ve arkadaşlarının çalışmasında IgE aracılı inek sütü alerjisi hastalarında en sık görülen başvuru semptomu cilt semptomlarıydı (114). Skripak ve arkadaşlarının 807 erken tip inek sütü alerjisi olan hastayla yaptıkları çalışmada ilk başvuru şikayetin %85 oranında cilt semptomları olduğu bildirilmiştir (104). Bu durumun Schrander ve ark. ile Iacono ve ark. yaptıkları 1993 ve 1998 yıllarında yayınlanan çalışmalardan farklı olması; bu çalışmalarda daha sık non-IgE aracılı besin alerjisi olan hastalar bulunması ve yıllar için besin alerjisi fizyopatolojisinin değişen diyet ve çevresel etmenler nedeniyle farklılaşmış olabileceği düşünüldü (117, 118). Hastalar uygulanan birinci BYT'ye göre kıyaslandıklarında inek sütü alerjisi grubundaki başvuru şikayeti anjiyoödem olan hastaların 1.BYT'lerinin daha sık pozitif olduğu görüldü ($p=0,001$). İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi grubunda ise ürtiker ile başvuran hastaların 1.BYT'leri daha sık pozitif ($p=0,01$). Bunun nedeni ürtiker ve anjiyoödemin erken tip besin alerjileri için tipik olmasının yanı sıra aileler tarafından daha kolay fark edilebilmeleri ve tarif ile klinisyenlere daha kolay anlatılabilmesi olabilir.

On hastada (%11,5) başvuru şikayeti anafilaksiydi. Santos ve ark. yaptığı çalışmada anafilaksi oranı %3 olarak bildirilmiştir (2). Çalışmamızda anafilaksi hastalarının literatüre

göre daha sık görülmüş olması, 3.basamak klinik olmamız nedeniyle anafilaksi öyküsü olan hastaların tarafımıza daha sık olarak yönlendirilmiş olmasına bağlı olabilir. Başvuru şikayetleri içinde anafilaksi harici diğer şikayetlerin besin toleransına anlamlı bir etkisi saptanmadı. Anafilaksi hikayesi olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde, bu hastaların inek sütü ile yapılan DPT'lerinin ve 1.BYT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif olduğu görüldü ($p=0,04$, $p<0,001$). Bu durum anafilaksi öyküsüyle başvuran hastalar için BYT planlarken daha tedbirli olunması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamıza aldığımız 87 hastanın 78'ine (%90,8) alerjik olduğu besin ile DPT yapılmıştı. Geri kalan hastalara DPT yapılmamasının nedeni tanıda şüphe olmadığından gerekli görülmemiş olmasıydı. İnek sütü ile yapılan DPT'ler 42 hastada (%65,6) negatif olarak sonuçlandı. Bu bulgu erken tip besin alerjisinde DPT negatif bulunmasının tanıyı dışlamadığını göstermektedir.

Hastalar literatürde tanımlanan DPT kesim değerleri açısından karşılaştırıldığında inek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan hastaların inek sütü ve ürünleriyle yapılan 1.BYT sonuçları açısından, 8 mm kesim değere göre anlamlı fark bulundu ($p=0,016$) (77). İki yaş altındakiler için böyle bir fark saptanmadı. Bunun nedeni 2 yaş altında inek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan hasta sayısının az olması olabilir ($n=5$). İki yaşın üstünde yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan hastalar, yumurta ürünleriyle yapılan 1.BYT sonuçları açısından, 7 mm kesim değere göre kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı. Bunun sebebi hasta sayısının az olmasının yanında yapılan BYT'lerin birçok farklı yumurta ürünüyle yapılmış olması olabilir. Anafilaksi ile başvuran hastaların inek sütü ile yapılan DPT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif olduğu görüldü ($p=0,041$).

İnek sütü ve/veya yumurtaya tolerans gelişimine etki eden faktörleri özellikle incelediğimiz çalışmamızda; inek sütü ve inek sütü-yumurta grubundaki hastalar, takip sonunda inek sütü tolere edip etmemeleri açısından kıyaslandıklarında, DPT pozitif olanların inek sütünü daha az sıklıkla tolere edebildiği görüldü ($p=0,05$). Bartnikas ve ark. inek sütü alerjisi olan 35 hasta ile yaptığı çalışmada DPT'nin prognozu belirlemede anlamlı olduğu göstermiştir (119). Yine Santos ve ark. çalışmalarında inek sütüyle yapılan DPT sonucunun toleransı öngörmede anlamlı olduğunu göstermiştir (2). Çalışmamızda yumurtayı tolere eden hastalar incelendiğinde bu şekilde bir ilişki görülmedi ($p=1,0$). Literatürde Lieberman ve ark. 100 hasta ile yaptığı çalışmada yumurtaya karşı tolerans geliştirmekle DPT sonucu arasında fark saptamamıştır (57). Cortot ve ark. da yaptıkları çalışmada 52 hastanın BYT ve DPT'lerini

kıyasladıklarında, DPT sonuçlarının yumurta toleransı için anlamlı olmadığını bildirmiştir (58). Buna karşıt olarak Saifi ve ark. yumurtayı kısmi tolere etmenin öngörülmesinde DPT sonuçlarının anlamlı olduğunu bildirmiştir (120).

Çalışmamızda inek sütü ve yumurtayı 3 yılın sonunda tolere etme oranları birbirine çok yakındı. Hastaların yarıya yakının inek sütü veya yumurtayı 3 yılın sonunda tolere edebildiği görüldü. Toplam 112 hastayla inek sütü alerjisine etkileyen faktörleri tanımlamak için yapılan bir çalışmada hastaların birinci yılın sonunda %56'sında, ikinci yılın sonunda %77'sinde ve üçüncü yılın sonunda %87'sinde tolerans geliştiği bildirilmiştir (121). Santos ve ark. 66 erken tip inek sütü alerjisi hastası ile yaptığı çalışmada, hastaların %8,6'sı 1 yaşına kadar, %25,1'inin 1-2 yaş arasında ve %8,6'sının 2-3 yaş arasında inek sütüne karşı tolerans kazandığını bildirmiştir (2). Bununla beraber Peters ve ark. 140 çocukla yaptığı çalışmasında hastaların %47'sinin 2 yaşında yumurtaya tolerans geliştirdiklerini bulmuştur (112). Yine Shek ve ark. inek sütü ve yumurta toleransına etki eden faktörleri araştırdıkları çalışmalarında; yumurta alerjisi olan 66 hastanın 28'inin ve inek sütü alerjisi olan 33 hastanın 16'sının tolerans geliştirdiği göstermişlerdir (122).

Birinci, 2. ve 3. yılın sonunda inek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan ve inek sütünü tüketebilmeye başlayan hastaların yaşları sırasıyla $26 \pm 7,4$ ay, $48 \pm 32,6$ ay ve $51,6 \pm 28,9$ aydı. Yumurta alerjisi için de sırasıyla $32,1 \pm 6,9$ ay, $58,1 \pm 37,5$ ay ve $58,8 \pm 32$ aydı. Literatüre bakıldığında Host ve ark yayınladığı 1967- 2001 yıllarını kapsayan bir derlemede inek sütü alerjisi olan hastaların %45-50'si 1 yaşında, %60-75'i 2 yaşında ve %85-90'ı 3 yaşında tolerans geliştirmişti (123). Avrupa'da inek sütü alerjisi insidansını araştıran bir doğum kohortunda, BYT ile İSA tanısı almış 55 çocuk 2 yaşına kadar izlenmiş ve erken tip İSA olan hastaların %57'sini bir yılın sonunda tolerans geliştirdiği görülmüştür (106). Sicherer ve ark 213 hastayla yaptığı 2014 yılına ait kohortta takip edilen 213 hastanın 105'i (%49,3) ortalama 72 ayda yumurtaya tolerans geliştirmişti. Literatürle kıyaslandığında çalışmamıza dahil edilen hastaların besine tolerans geliştirme oranlarının daha az olduğu görüldü. Yine 3 yılın sonunda tolerans geliştiren hastaların yaşları literatüre kıyasla daha büyüktü. Bunun sebebi tersiyer klinik olmamız sebebiyle daha ağır vakaların tarafımıza yönlendiriliyor olmalarının yanı sıra inek sütü ve yumurta alerjisi kalıcılığının yıllar içinde artmış olması olabilir.

Çalışmamızda esas olarak tolerans geliştiren ve geliştiremeyen inek sütü ve yumurta alerjisi olgularının özelliklerinin karşılaştırılması planlandı. Üçüncü yılın sonunda inek sütüne

tolerans geliştiren hastaların %61,2'si, alerjisi devam eden hastaların %69'u erkekti. Aynı oran yumurta alerjisi grubundaki hastalar için %58,8 ve %79,1'di. Cinsiyet açısından her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,6$, $p=0,1$). Santos ve ark. inek sütü alerjisi hastalarla yaptıkları çalışmalarında 2 yaşından önce tolerans geliştiren hastaların %57,9'unun, 2 yaşından sonra tolerans geliştiren hastaların %48,8'inin erkek olduğunu bildirmiştir (2). Fiocchi ve ark tarafından yapılan çalışmada inek sütünü tolere eden hastaların %69,4'ünün, tolere etmeyenlerin %60,3'ünün erkek olduğu belirtilip gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (121). Sicherer ve ark çalışmasında ise yumurta alerjisi olan çocuklardan tolerans geliştirenlerin %45,3'ünün erkek olduğunu belirtmiştir (18). Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi tolerans geliştiren ve geliştirmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Besin alerjisine tolerans geliştirmede cinsiyetin bir etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Birinci yılın sonunda inek sütünü tüketebilen hastaların yaşları etmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,007$). Aynı durum birinci yıl toleransı için yumurta alerjisi grubunda da görüldü ($p=0,006$). İkinci yılın sonunda da inek sütünü tolere eden hastaların yaşlarının etmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0,041$). İkinci yılın sonunda yumurtayı tüketebilenlerle tüketemeyenler arasında bu açıdan bir fark görülmeydi. Üçüncü yılın sonunda her iki grup için yaş için anlamlı bir fark bulunmaması yaşın erken tolerans için bir faktör olabileceğini düşündürdü. Beş yıl boyunca 112 süt çocuğunun inek sütü toleransı açısından takibinin yapıldığı bir çalışmada inek sütünü tüketebilen hastaların ortalama yaşlarının, tüketemeyenlerin ortalama yaşlarından daha düşük olduğu gösterilmiş ancak anlamlı fark bulunmamıştır (121). Santos ve ark çalışmalarında ortalama ilk semptom yaşının inek sütünü tüketebilen ve tüketemeyen grupta farklılık göstermediğini bildirmiştir (2). Yumurtaya karşı kısmi toleransın incelendiği bir yayında, kısmi tüketebilenlerle (ort. 4,25 ay) tüketemeyenlerin (ort. 4,63 ay) yaşları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (120).

Çalışmamızda 1.yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastaların total IgE düzeyleri tolere etmeyenlerden anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,05$). Ancak iki grubun da total IgE ortalamaları sınırın altındaydı. Fiocchi ve ark inek sütü alerjisi olan çocuklarla yaptıkları çalışmada; tolere eden hastaların ortalama total IgE düzeylerini 148,8 kU/L, edemeyenlerinkini 210,1 kU/L olarak saptayarak aralarında anlam fark olduğunu bildirmiştir ($p=0,001$) (121). Yine inek sütü alerjisi olgularıyla yapılan bir çalışmada ilk 24 ayda ölçülen yüksek total IgE düzeyinin inek sütünü tüketemeyen hastalarda daha yüksek

olduğu ve yüksek serum total IgE düzeyinin azalmış tolerans ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (124). Pesonen ve ark yaptığı doğum kohort çalışmasında, kord kanında total IgE düzeyi yüksek olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık besin alerjisi tanısı aldıklarını bildirmiştir (125).

Total IgE açısından bu şekilde bir ilişki 2. ve 3. yıl sonunda inek sütünü tüketebilen hastalarda ve yumurta grubunda görülmedi. Birinci yıl sonunda inek sütünü tüketebilen grupla tüketemeyenler arasında inek sütü sIgE açısından da anlamlı fark vardı ($p=0,017$). Hidvegi ve ark çalışmalarında total IgE ve inek sütü sIgE arasında yakın korelasyon olduğunu ve total IgE düzeyi yüksek olan hastaların alerjilerinin daha uzun seyirli olabileceğini bildirmişlerdir (126). Total IgE'nin alerjik hastalıklarda tek başına tanısal veya prognostik değerinin olmadığı daha önce rehberlerde ve literatürde bildirilmiştir (10, 127). Bu durum besin alerjisi şüphesi olan hastalarda total IgE düzeylerinin besin spesifik IgE düzeyleriyle birlikte değerlendirmenin daha doğru bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

Literatürde besin alerjisi için besin yükleme testlerinin yerini tutmasalar da bileşene dayalı *mikroarray* çalışmalarının besin alerjisi tanı ve takibinde gerekli olduğu sıkça belirtilmiştir. Besin yükleme testlerinin zaman alıcı olmaları ve yapılması için hastaların yanında mutlaka bir doktor bulunması gerektiğinden işgücü kaybına yol açmaları nedeniyle klinik pratikte besin sIgE değerleri sıkça kullanılmaktadır. Çalışmamızda inek sütü sIgE düzeyleri hem birinci hem de ikinci yılda inek sütünü tüketebilen hastalarda alerjisi devam edenlerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,017$, $p=0,010$). Üçüncü yılın sonunda inek sütünü tüketebilen hastaların kazein sIgE düzeyleri tüketemeyenlerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,025$). İlk kez 2008 yılında Ott ve ark inek sütü ve yumurta alerjisi nedeniyle BYT uygulanmış hastalarda bileşene dayalı *mikroarray* tanısal testleri değerlendirerek, bu testlerin takipte yardımcı olmak adına anlamlı sonuçlandığını belirtmişlerdir (128). Skripak ve ark 807 hasta ile yaptıkları çalışmada kalıcı inek sütü alerjisine sahip olan hastaların inek sütünü tüketebilen hastalara göre, yaşamlarının ilk 2 yılında, daha yüksek inek sütü sIgE düzeylerine sahip olduklarını göstermiştir (104). Peterson ve ark 2018 yılında yayınladıkları çalışmalarında inek sütü alerjisi kalıcı olan hastalarla inek sütünü tüketebilen hastaların inek sütü sIgE ve kazein sIgE düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu ve hasta takibi için bu iki parametrenin yeterli olacağını bildirmiştir (129). Garcia-Ara ve ark inek sütü bileşenlerine yönelik yaptıkları çalışmada, inek sütünü tüketemeyen gruptaki hastaların total IgE, inek sütü sIgE, kazein sIgE, α laktalbümin sIgE ve β laktoglobülin sIgE düzeylerinin takip sonucunda

inek sütünü tüketebilen hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmiştir (130).

Ando ve ark çalışmalarında özellikle ovomukoid sIgE'nin yumurta alerjisinin prognozunu öngörmeye anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (131). Çalışmamızda herhangi bir yıldaki tolerans geliştiren hastalarla diğerleri arasında yumurta sarısı ve yumurta beyazı sIgE açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta dosyaların yumurta proteini bileşenleri için yeterli veri bulunamadığından, bunlar gruplar arasındaki karşılaştırmaya alınamadı. Çalışmamızda inek sütünün diğer bileşenleri ve yumurtaya özgü IgE'ler açısından anlamlı sonuç bulunamamış olmasının dosyalardaki veri eksikliğinden ve özellikle yumurta grubu için hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Alerjik hastalarda serumda eozinofili sıkça görülse de, eozinofil değerlerinin besin alerjisi tanı ve takibinde çok kullanılmamaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların ilk başvurularındaki eozinofil düzeyleri değerlendirmeye alındı. Yumurtayı 1. yılda tüketebilen hastaların eozinofil yüzdeleri ($2,2 \pm 22,1$) tüketemeyenlere göre ($5,6 \pm 3,3$); inek sütünü de 2.yılda tüketebilen hastaların eozinofil yüzdeleri ($3,6 \pm 2,4$) hiç tüketemeyenlere göre ($5,6 \pm 4,4$) daha sık düşük saptandı ($p=0,044$, $p=0,016$). Literatürde eozinofil düzeyinin tek başına besin alerjisi prognozuna etki ettiğini gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Halonen ve ark karışık besin alerjilerinden oluşan hastalarla yaptıkları çalışmada DPT pozitif ve negatif olan hastalar arasında eozinofil yüzdesi açısından fark olmadığını bildirmiştir (132). Deri prik testlerinin inek sütü ve yumurta alerjilerinde tanı ve prognozu belirlemede önemli olduğu bilinmektedir. Eozinofil hücrelerinin serum düzeylerinden daha çok, non-IgE aracılığıyla gerçekleşen geç tip alerjik reaksiyonlardaki doku düzeyleri anlam taşımaktadır (133, 134). Ancak erken tip besin alerjilerinin geç yanıtında eozinofilik enflamasyon da yer almaktadır. Erken tip besin alerjileri saf erken tip olmayıp, geç tip reaksiyonların da beraber bulunduğu mekanizmalarla oluşuyor olabilir. Başlangıç eozinofil yüzdeleri yüksek olan çocuklarda eozinofilik enflamasyon daha on planda olup toleransın daha geç gelişeceğini işaret ediyor olabilir. Ancak başlangıç eozinofil sayısı üç yıllık sürenin sonundaki toleransı göstermede yetersiz kalmış olabilir.

Çalışmamızda hastalar Sampson ve ark 2014 yılında yayınladığı ve inek sütü ve yumurta alerjisi tanısı için DPT ve sIgE kesim değerlerini içeren yayına göre kıyaslandı (77). Yaşa göre verilen sIgE kesim değere göre yapılan kıyaslamada hem inek sütü hem de yumurta grubunda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,09$, $p=0,3$). DPT kesim değeri için kıyaslamadaysa

inek sütü grubunda 2 yaşın üzerinde olanlar için sonuç anlamlı bulundu ($p=0,016$). Yumurta alerjisi olanlarda anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,5$). Bunun nedeni olarak besin alerjisinde farklı fenotiplerin olabileceği, bu fenotiplerin ırk, coğrafi koşullar ve beslenme şekliyle farklılık gösterebileceği ve farklı fenotipler için kesim değerlerinin farklı olabileceği düşünöldü.

D vitamini birçok farklı immün düzenleyici etkiye sahiptir. B hücrelerinin IgE üretiminde etkisi olan Th-2 hücrelerini baskıladığına dair yayınlar olup yine de besin alerjisi üzerindeki etkisi açıklığı kavuşmamıştır (135). Özellikle 2010'dan sonra yapılmış olan yayınlara bakıldığında D vitaminin alerjik hastalıklara olan etkisiyle ilgili birbirinden çok farklı görüşler olduğu görölmüştür. Vasallo ve ark 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında D vitamini eksikliğinin toplumda çok sık görölmesi nedeniyle alerjik hastalıklarla ilişkisinin olduğundan daha sıklıkla gibi göröndüğünü ancak yine de D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin mukozal bariyeri güçlendirerek alerjenlere toleransı artıracağını yazmıştır (136). 2012 yılında yapılan bir çalışmada ekvatorlardan uzakta yaşayan çocuklarda ve yaz / ilkbahar ile karşılaştırıldığında kış / sonbaharda doğan çocuklarda, gıda ile ilişkili anafilaksi için hastane başvurularının daha sık olduğu ve bu durumun düşük D vitamini düzeyleri nedeniyle olabileceği bildirilmiştir (137). Avusturalya'da yapılan ve 2013 yılında yayınlanan yazıda yaşamının ilk yılında D vitamini seviyesi $<50\text{nmol/L}$ olan çocukların, ilk 1 yılda yumurta alerjisi geliştirme ihtimallerinin daha yüksek olduğunu belirtmişken (138); 4 yıl sonra aynı çalışma grubu tarafından yapılan başka bir çalışma erken dönemdeki D vitamini durumunun alerjiyle ilgisinin bulunmadığını öne sürmüştür (139). Hennessy ve ark gebelerde ve göbek kordon kanında D vitamini ölçümü yaptıktan sonra 5 yıl boyunca izledikleri hastalar ile yaptıkları çalışmada antenatal dönemde maruz kalınan D vitamini ile çocukluk çağında gelişebilecek alerjik hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir (140). Çalışmamızda 87 hastamızın 47'sinin (%54,0) tanı anındaki D vitamini düzeyleri dosyalardan bulunabildi. Hastaların ortalama D vitamini düzeyi 29,3 olup optimum değerin altındaydı. Yıllara göre tolerans durumlarına bakıldığında inek sütünü 3. yılda tolere eden hastalarla tolere edemeyenler arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,032$). İnek sütüne tolerans geliştiren hastaların ortalama D vitamini düzeyleri 7,8 iken, tolerans geliştiremeyenlerinki 15,7'ydı. Back ve ark çalışmalarında süt çocukluğu döneminde daha yüksek doz D vitamini tedavisi almış çocuklarda atopik hastalıkların daha sık göröldüğünü bildirmiştir (141). Milner ve ark yaptığı benzer bir çalışmada yaşamın ilk 3 yılında multivitamin desteği alan çocuklarda besin alerjisinin daha sık göröldüğünü göstermiştir (142). 164 hastada randomize, çift kör,

plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, atopik dermatit olan 82 bebeğin annesine günlük 800 IU D vitamini replasmanı verilirken 82 anneye plasebo verilmiş ve D vitamini alan grupta 2. yılın sonunda besin alerjisi gelişme sıklığının daha çok olduğu bildirilmiştir (143). Yine 2019 şubat ayında yayınlanan ve randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, yaşamının 2. haftasından 12. ayına kadar daha yüksek doz (1200 IU) D vitamini replasmanı alan süt çocuklarında daha düşük doz (400 IU) alanlara göre daha sık inek sütü alerjisi görüldüğü bildirilmiştir (144). Literatüre bakıldığından D vitamini ve besin alerjisi gelişimi üzerine çok farklı görüşler olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastaların yalnızca başvuru anındaki D vitamini düzeyleri dosyalardan alınmıştır. Kliniğimizde D vitamini eksikliği olan hastalara uygun dozda D vitamini başlanmaktadır. Elimizde sonraki dönemdeki D vitamini düzeyleri bulunmadığından sonucu değerlendirmek zordur. Bu sebeple tolerans gelişiminde kesitsel D vitamini düzeylerindense, takip boyunca değişen D vitamini düzeylerini de kapsayan çalışmalar yapılması, D vitamininin besin alerjilerinin prognozuna olan etkisini göstermede daha uygun olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda inek sütü sIgE ve kazein sIgE değerlerinin inek sütü alerji prognozunun öngörülebilmesi için değerli olduğu literatürle uyumlu olarak ortaya konmuştur. Yumurta alerjisi için yumurta proteinlerine sIgE'ler ile benzer bulguları göstermek için daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılması gerekmektedir. Tüm hasta grupları üç yılın sonunda besini tolere eden ve edemeyenler olarak ayrılıp değerlendirildiğinde ailede atopi öyküsünün ve besin yükleme testinin pozitif olmasının besin alerjisinin kalıcı olması için risk faktörü oldukları gösterilmiştir. İnek sütü ve/veya yumurta alerjisinin doğal seyrini öngörebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi için prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki olguların 57'si (%65,5) erkek, 30'u (%34,5) kızdı. Üçüncü yılın sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastaların %61,2'si, alerjisi devam eden hastaların %69'u erkekti. Aynı oran yumurta alerjisi grubundaki hastalar için %58,8 ve %79,1'di. Cinsiyet açısından her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,6$, $p=0,1$).
2. Çalışmamıza dahil edilen olguların %34,5'inde ek alerjik hastalık vardı. En sık görülen ek alerjik hastalık %13,8 oranla atopik dermatitti. Bunu sırasıyla %11,5 oranla astım ve reaktif havayolu ve %4,6 oranla yumurta hariç diğer besin alerjileri takip ediyordu. Ek alerjik hastalık varlığının alerjinin erken geçmesinde bir risk olmadığı görüldü ($p=0,7$).
3. Hastalarımızın %32,1'inin birinci derece akrabasında alerjik hastalık bulunuyordu. En sık görülen ailesel atopi öyküsü %6,9 oranla annede atopik dermatit bulunmasıydı. Tüm gruplar için ailede atopi öyküsünün besin alerjisinin kalıcı olması için risk faktörü olduğu görüldü ($p=0,049$).
4. Çalışmamızda hastalarda görülen en sık başvuru şikayeti cilt bulguları ve bunların arasında da en sık 42 hastada (%48,3) ürtikerdi. Sonrasında sırasıyla solunumsal bulgular ve GIS bulguları saptandı.
5. On hastada (%11,5) başvuru şikayeti anafilaksiydi. Anafilaksi hikayesi olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde, bu hastaların inek sütü ile yapılan DPT'lerinin ve 1.BYT'lerinin anlamlı olarak daha sık pozitif olduğu görüldü ($p=0,04$, $p<0,001$).
6. Hastaların başvuru anındaki ortalama total IgE düzeyleri $251,0 \pm 875,1$ (1-7650) kU/ml olarak saptandı.
7. Hastaların başvuru anındaki ortalama eozinofil düzeyleri $\%4,8 \pm 3,9$ (0-20,5) olarak saptandı.
8. Dosya taramaları ile hastaların 47'sinin (% 54,0) başvuru sırasındaki vitamin D düzeylerine ulaşılabilirdi. Bu hastaların takip sırasındaki ortalama vitamin D düzeyleri $29,7 \pm 12,9$ (5,9-50,7) ng/ml olarak saptandı.
9. Çalışmamıza aldığımız 87 hastanın 78'ine (%90,8) alerjik olduğu besin ile DPT yapılmıştı. İnek sütü ile yapılan DPT'lerin 42 hastada (%65,6) negatif olarak sonuçlandığı görüldü. Yumurta sarı ile yapılmış olan DPT'lerin 6'sının (%40) ve yumurta beyazı ile yapılan DPT'lerin 16'sının (%48,4) negatif sonuçlandığı görüldü.
10. Deri prik testi pozitif olan hastaların inek sütünü daha az sıklıkla tüketebildiği görüldü ($p=0,05$). Yumurtayı tüketebilen hastalar incelendiğinde bu şekilde bir ilişki görülmedi ($p=1,0$).

11. İki yaşın üzerinde inek sütü alerjisi olan hastalar DPT sonuçları 8 mm'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak, inek sütü veya ürünleriyle yapılmış BYT sonuçları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,016$).
12. İki yaşın üzerinde inek sütü alerjisi olan hastalar inek sütü sIgE değerleri 15 kUA/L'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak, inek sütü veya ürünleriyle yapılmış BYT sonuçları açısından karşılaştırıldıklarında fark anlamlı bulunmadı ($p=0,09$).
13. İki yaşın üzerinde yumurta alerjisi olan hastalar yumurta beyazı sIgE ve yumurta sarısı sIgE değerleri 7 kUA/L'nin üzerinde ve altında olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak, yumurta ile yapılmış BYT sonuçları açısından karşılaştırıldıklarında fark anlamlı bulunmadı ($p=0,3$, $p=0,5$).
14. Takipleri sonucunda 3 yılın sonunda 48 hastanın (%55,1) alerjik oldukları besinlere karşı tolerans geliştirdiği görüldü.
15. Birinci, 2. ve 3. yılın sonunda inek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan ve inek sütünü tüketebilmeye başlayan hastaların yaşları sırasıyla $26 \pm 7,4$ ay, $48 \pm 32,6$ ay ve $51,6 \pm 28,9$ aydı. Yumurta alerjisi için de sırasıyla $32,1 \pm 6,9$ ay, $58,1 \pm 37,5$ ay ve $58,8 \pm 32$ aydı.
16. İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan, 1.yılın sonunda inek sütünü tüketebilen toplam 7 hasta (%9,5) vardı. Birinci yıl sonunda tolerans geliştirmeyen hastaların başvuru yaşlarının, inek sütü sIgE ve total IgE düzeylerinin daha sık yüksek olduğu görüldü ($p=0,007$, $p=0,017$, $p=0,05$). Diğer veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.
17. Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan, 1.yılın sonunda yumurtayı tüketebilen toplam 6 hasta (%14,6) vardı. Birinci yıl sonunda tolerans geliştirmeyen hastaların başvuru yaşlarının ve eozinofil yüzdelerinin; geliştirenlere göre daha sık yüksek olduğu görüldü ($p=0,006$, $p=0,044$).
18. İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan, 2.yılın sonunda inek sütünü tüketebilen toplam 22 hasta (%30,1) vardı. İkinci yıl sonunda inek sütüne tolerans geliştiren hastalarla geliştirmeyenler kıyaslandığında başvuru yaşı, gebelikte sigara kullanımı, ilk başvuru şikayeti olarak solunumsal bulgulara sahip olma, akraba evliliği, eozinofil yüzdesi, inek sütü sIgE düzeyi, DPT sonucu ve 1.BYT sonucu açısından anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,041$, $p=0,012$, $p=0,018$, $p=0,048$, $p=0,016$, $p=0,010$, $p=0,012$, $p=0,002$).
19. Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan, 2.yılın sonunda yumurtayı tüketebilen toplam 12 hasta (%29,2) vardı. İkinci yılın sonunda yumurtayı tüketebilen hastaların ortalama yumurta sarısı sIgE düzeyleri $0,47 \pm 0,58$ kUA/L olup, yumurtayı tüketemeyen hastalarinkinden

($7,0 \pm 23,9$ kUA/L) daha düşüktü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,5$).

20. İnek sütü $\pm$ yumurta alerjisi olan, 3.yılın sonunda inek sütünü tüketebilen toplam 31 hasta (%42,4) vardı. Gruplar arasında akraba evliliği, kazein sIgE düzeyi, DPT sonucu, 1.BYT sonucu ve D vitamini düzeyi açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,023$, $p=0,025$, $p=0,05$, $p=0,005$, $p=0,03$).

21. Yumurta $\pm$ inek sütü alerjisi olan, 3.yılın sonunda yumurtayı tüketebilen toplam 17 hasta (%41,4) vardı. Gruplar arasında ailede atopi öyküsü ve ilk başvuru şikayeti olarak solunumsal semptoma sahip olma açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,015$, $p=0,03$).



7.KAYNAKÇA

1. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120(3):638-46.
2. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(8):1127-34.
3. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergologia et Immunopathologia* 2013;41(5):320-36.
4. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003;112(6):118-27.
5. Antolín-Amérigo D, Manso L, Caminati M, de la Hoz Caballer B, Cerecedo I, Muriel A. Quality of life in patients with food allergy. *Clinical and Molecular Allergy* 2016;14(1):4.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organization Journal* 2010;3(4):57.
7. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang MLK, Lowe AJ, Gurrin LC. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 2012; 67(11):1415-22.
8. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *The Lancet* 2013;382(9905):1656-64.
9. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995;50(8):623-35.
10. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126(6):1-58.
11. Sicherer SH, Sampson, HA. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125(2):116-25.
12. Bergmann KC, Ring J. History of allergy. Karger Medical and Scientific Publishers 2014.
13. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy* 2009;39(7):1027-35.
14. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):62-75.
15. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia ..., 2016.

16. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;132(4):874-80.
17. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J of Allergy and Clin Immun* 2011;127(3):668-76.
18. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133(2):492-99.
19. Zeyrek D, Koruk I, Kara B, Demir C, Cakmak A. Prevalence of IgE mediated cow's milk and egg allergy in children under 2 years of age in Sanliurfa, Turkey: the city that isn't almost allergic to cow's milk. *Minerva Pediatrica* 2015;67(6):465-72.
20. Kucukosmanoglu E, Yazi D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Bakirci N. Prevalence of egg sensitization in Turkish infants based on skin prick test. *Allergologia et Immunopathologia* 2008;36(3):141-44.
21. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126(4):807-13.
22. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62(1):91-96.
23. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127(3):594-602.
24. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both?. *Immunology* 2004;112(3):352-63.
25. Gupta RS, Singh AM, Walkner M, Caruso D, Bryce PJ, Wang X. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. In *Allergy and Asthma Proceedings* 2006;37(6):140.
26. Norizoe C, Akiyama N, Segawa T, Tachimoto H, Mezawa H, Ida H. Increased food allergy and vitamin D: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics International* 2014;56(1):6-12.
27. Akdis M, Palomares O, van de Veen W, van Splunter M, Akdis CA. TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;129(6):1438-49.
28. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Current Biology* 2013;23(9):389-400.
29. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131(2):266-78.
30. Bischoff SC, Sellge G. The immunological basis of IgE-mediated reactions. *Food Allergy: Adverse Reaction to Foods and Food Additives* 2013;(5):16-30.

31. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141(1):41-58.
32. Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;113(5):805-19.
33. Lin J, Sampson HA. The role of immunoglobulin E-binding epitopes in the characterization of food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009;9(4):357-63.
34. Arık Yılmaz, E. Yumurta Allerjili Çocuklarda Tanı ve İzlemde Spesifik Immunoglobulin E ve Provokasyon Testleri Verilerinin Araştırılması 2014.
35. Commins SP. Mechanisms of oral tolerance. *Pediatric Clinics* 2015;62(6):1523-29.
36. Bienenstock J, McDermott MR. Bronchus-and nasal-associated lymphoid tissues. *Immunological Reviews* 2005;206(1):22-31.
37. Bienenstock J, Rudzik O, Clancy RL, Perey, DYE. Bronchial lymphoid tissue. In: *The immunoglobulin A system*. Springer, Boston, MA. 1974;p. 47-56.
38. Randall TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT): structure and function. In *Advances in Immunology* 2010;(107):187-241 .
39. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *European Journal of Pharmacology* 2011;668:16-32.
40. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127(4):990-7.
41. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004;93(5):2-11.
42. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999;103(6):1191-4.
43. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009;9(3):265-9.
44. Tsabouri S, Douros K, N Priftis K. Cow's milk allergenicity. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2014;14(1):16-26.
45. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, Giuffrida MG. Antigenic determinants of bovine serum albumin. *International Archives of Allergy and Immunology* 2001;126(3):188-95.
46. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2001;31(10):1599-606.

47. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65(3):283-89.
48. Andersen MBS, Hall S, Dragsted LO. Identification of European allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2011;41(1):4-19.
49. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2010;40(10):1561-70.
50. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J of Allergy and Clin Immunology* 1994;93(6):1047-59.
51. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62(7):758-65.
52. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Allergy* 1982;37(7):521-30.
53. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, De Las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56(8):754-62.
54. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009;9(3):234-37.
55. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122(5):977-83.
56. Deutsch HF, Morton JI. Immunochemical properties of heated ovomucoid. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1956;64(1):19-25.
57. Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;129(6):1682-84.
58. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy and Asthma Proceedings* 2012;33(3):275.
59. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;137(4):1071-8.
60. Vermeulen EM, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Peters RL, McWilliam V. Food allergy is an important risk factor for childhood asthma, irrespective of whether it resolves. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018;6(4):1336-41.

61. Onorato J, Merland N, Terral C, Michel FB, Bousquet J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986;78(6):1139-46.
62. Ozol D, Mete E. Asthma and food allergy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008;14(1):9-12.
63. Uzuner N, Ölmez D, Babayiğit A. Gıda ile oluşan gastrointestinal sistem aşırı duyarlılık reaksiyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics* 2009;18(3):214-21.
64. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J of Allergy and Clin Immunology* 1989;83(3):683-90.
65. Sampson HA. Infantile colic and food allergy: fact or fiction?. *The Journal of Pediatrics (USA)* 1989.
66. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Archives of Disease in Childhood* 2019;104(1):83-90.
67. Goh DLM, Lau YN, Chew FT, Shek LPC, Lee BW. Pattern of food-induced anaphylaxis in children of an Asian community. *Allergy* 1999;54(1):84-86.
68. Cohen N, Capua T, Pivko D, Ben-Shoshan M, Benor S, Rimon A. Trends in the diagnosis and management of anaphylaxis in a tertiary care pediatric emergency department. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;121(3):348-52.
69. Tsuang A, Menon NR, Bahri N, Geyman LS, Nowak-Węgrzyn A. Risk factors for multiple epinephrine doses in food-triggered anaphylaxis in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;121(4):469-73.
70. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;137(4):1128-37.
71. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Archives of Disease in Childhood* 2002;86(4):236-9.
72. Muraro A, Arasi S. Biomarkers in Food Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports* 2018;18(11):64.
73. Wasserman S, Bégin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2018;14(2):55.
74. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67(1):18-24.
75. Bock SA. In Vivo and In Vitro Diagnostic Methods in the Evaluation of Food Allergy. *Food Allergy E-Book* 2011;175.

76. Bock SA, Buckley J, Holst A, May, CD. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clinical & Experimental Allergy* 1977;7(4):375-83.
77. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D. Food allergy: a practice parameter update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;134(5):1016-25.
78. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2000;11(2):95-100.
79. Sampson HA, Albergo, R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1984;74(1):26-33.
80. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2004;15(5):435-41.
81. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):76-86.
82. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;107(5):891-96.
83. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990;85(6):1039-43.
84. Federly TJ, Jones BL, Dai H, Dinakar C. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013;111(1):20-24.
85. Christensen LH, Holm J, Lund G, Riise E, Lund K. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122(2):298-304.
86. Santos AF, Brough HA. Making the most of in vitro tests to diagnose food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017;5(2):237-48.
87. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70(11):1393-405.
88. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, Goldman M, Casimir G, Mascart, F. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clinical & Experimental Allergy* 2009;39(8):1234-45.
89. Rubio A, Vivinus-Nebot M, Bourrier T, Saggio B, Albertini M, Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy* 2011;66(1):92-100.
90. Song Y, Wang J, Leung N, Wang LX, Lisann L, Sicherer SH. Correlations between basophil activation, allergen-specific IgE with outcome and severity of oral food challenges. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2015;114(4):319-26.

91. Pignatti P, Yacoub MR, Testoni C, Pala G, Corsetti M, Colombo G. Evaluation of basophil activation test in suspected food hypersensitivity. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2017;92(4):279-85.
92. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of food allergy. *Immunology and Allergy Clinics* 2018;38(1):39-52.
93. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber, SS. Work Group report: oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;123(6):365-83.
94. Tan HTT, Ellis JA, Koplin JJ, Matheson MC, Gurrin LC, Lowe AJ. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;130(5):1211-13.
95. Wassenberg J, Cochard MM, DunnGalvin A, Ballabeni P, Flokstra-de Blok BM, Newman CJ. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012;23(5):412-9.
96. Rouf K, White L, Evans K. A qualitative investigation into the maternal experience of having a young child with severe food allergy. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 2012;17(1):49-64.
97. Agostoni C, Elvira V. Growth of Infants with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy. In: *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. Springer, New York, NY, 2012;p.1911-20 .
98. Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61(7):808-11.
99. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *New England Journal of Medicine* 2012;367(3):233-43.
100. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127(3):558-73.
101. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J of Allergy and Clin Immunology* 2011;127(5):1309-10.
102. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela, R. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *The Journal of Pediatrics* 2004;144(2):218-22.
103. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatric Allergy and Immunology* 1994;5(6):5-36.
104. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120(5):1172-7.
105. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;120(6):1413-7.

106. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015;70(8):963-72.
107. Brossard C, Rancé F, Drouet M, Paty E, Juchet A, Guérin-Dubiard C. Relative reactivity to egg white and yolk or change upon heating as markers for baked egg tolerance. *Pediatric Allergy and Immunology* 2019; 30(2): 225-33.
108. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126(1):77-82.
109. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139(5):1600-07.
110. Metcalfe JR, Marsh JA, D'Vaz N, Geddes DT, Lai CT, Prescott SL. Effects of maternal dietary egg intake during early lactation on human milk ovalbumin concentration: a randomized controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy* 2016;46(12):1605-13.
111. Pastor-Vargas C, Maroto AS, Díaz-Perales A, Villalba M, Esteban V, Ruiz-Ramos M. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2016;27(7):716-20.
112. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J of Allergy and Clin Immunology* 2014;133(2):485-91.
113. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2015;104:38-53.
114. Sardecka I, Łoś-Rycharska E, Ludwig H, Gawryjolek J, Krogulska A. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. In *Allergy & Asthma Proceedings* 2018;39(6):44-54.
115. Fukushima Y, Kawata Y, Onda T, Kitagawa M. Consumption of cow milk and egg by lactating women and the presence of beta-lactoglobulin and ovalbumin in breast milk. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997;65(1):30-5.
116. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clinical & Experimental Allergy* 2015; 45(1):255-64.
117. Schrandt JJP, Van Den Bogart JPH, Forget PP, Schrandt-Stumpel CTRM, Kuijten RH, Kester ADM. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *European Journal of Pediatrics* 1993;152(8):640-4.
118. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin and Exp Allergy: J of the British Soc for Allergy and Clin Immuno* 1998;28(7):(817-23) : s.n.

119. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;109(5):309-13.
120. Saifi M, Swamy N, Crain M, Brown LS, Bird JA. Tolerance of a high-protein baked-egg product in egg-allergic children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2016;116(5):415-49.
121. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann of All, Asthma & Immun* 2008;101(2):166-73.
122. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114(2):387-91.
123. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2002;89(6):33-7.
124. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu JS, Kim J. Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of Korean Medical Science* 2011;26(9):1152-58.
125. Pesonen M, Kallio MJ, Siimes MA, Elg P, Björkstén F, Ranki A. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatric Allergy and Immunology* 2009;20(1):12-18.
126. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum Ig E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations. *P Allergy and Immuno* 2002;13(4):255-61.
127. Niggemann B. When is an oral food challenge positive?. *Allergy* 2010;65(1):2-6.
128. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008;63(11):1521-28.
129. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Eller E. Cow's milk allergic children—Can component-resolved diagnostics predict duration and severity?. *Pediatric Allergy and Immunology* 2018;29(2):194-99.
130. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin & Exp Allergy* 2004;34(6):866-70 .
131. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122(3):583-88.
132. Halonen M, Barbee RA, Lebowitz MD, Burrows B. An epidemiologic study of the interrelationships of total serum immunoglobulin E, allergy skin-test reactivity, and eosinophilia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1982;69(2):221-28.

133. Simon D, Cianferone A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71(5):611-20.
134. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(5):1114-24.
135. Suaini N, Zhang Y, Vuillermine P, Allen K, Harrison L. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients* 2015;7(8):6088-108.
136. Vassallo MF, Camargo Jr CA. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126(2):217-22.
137. Molloy J, Ponsonby AL, J Allen K, LK Tang M, M Collier F, C Ward A. Is low vitamin D status a risk factor for food allergy? Current evidence and future directions. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2015;15(11):944-52.
138. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermine P. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131(4):1109-16.
139. Molloy J, Koplin JJ, Allen KJ, Tang MLK., Collier F, Carlin JB. Vitamin D insufficiency in the first 6 months of infancy and challenge-proven IgE-mediated food allergy at 1 year of age: a case-cohort study. *Allergy* 2017;72(8):1222-31.
140. Hennessy Á, Hourihane JOB, Malvisi L, Irvine AD, Kenny LC. Antenatal vitamin D exposure and childhood eczema, food allergy, asthma and atopy at 2 and 5 years of age in the atopic disease-specific CORK BASELINE Birth Cohort Study. *Allergy* 2018;73(11):2182-91.
141. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?. *Acta Dermato-Venereologica* 2009;89(1):28-32.
142. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics-English Edition* 2004;114(1):27-32.
143. Norizoe C, Akiyama N, Segawa T, Tachimoto H, Mezawa H, Ida H. Increased food allergy and vitamin D: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics International* 2014;56(1):6-12.
144. Rosendahl J, Pelkonen AS, Helve O, Hauta-alus H, Holmlund-Suila E, Valkama S. High-Dose Vitamin D Supplementation Does Not Prevent Allergic Sensitization of Infants. *The Journal of Pediatrics* 2019;1-7.
145. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;107(1):191-93.
146. Hizarcioğlu-Gulsen H, Saltik-Temizel IN, Demir H, Gurakan F, Ozen H, Yuce A. Intractable diarrhea of infancy: 10 years of experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014;59(5):571-76.

147. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annual Review of Medicine* 2009;60:261-77.
148. Tsabouri S, Douros K, N Priftis K. Cow's milk allergenicity. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2014;14(1):16-26.
149. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergologia et Immunopathologia* 2005;33(1):15-19.
150. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergologia et Immunopathologia* 2005;33(1):15-19.
151. Boyce JA, Bochner B, Finkelman FD, Rothenberg ME. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2011. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;129(2):335-41.
152. Emin O, Nermin G, Ulker O, Gökçay G. Skin sensitization to common allergens in Turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2004;22(2-3):97.
153. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128(1):125-31.
154. Kışlak Turan, E. Edirne ilindeki kreş çocuklarında besin alerjisi prevalansı, risk faktörleri ve astımla ilişkisi 2012.
155. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 1992;327(6):380-4.

8.EKLER

İ.Ü.İTF KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZNİ GEREKLİ OLMAYAN (“KLİNİK ARAŞTIRMALAR YÖNETMELİĞİ” NE TÂBİ OLMAYAN) ARAŞTIRMALAR İÇİN ÖZGEÇMİŞ FORMU

ADI SOYADI: Ceren Ayça Yıldız

1.GENEL

DÜZENLEME TARİHİ	08/10/2018		
T.C. KİMLİK NO	12544891228		
DOĞUM YERİ VE YILI	Bursa-1989		
GÖREV YERİ	İÜ İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İÜ İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD		
TEL	02124142000	GSM	05358515997
E-POSTA	cagurbuzer@hotmail.com	FAX	

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2013	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

3. ARAŞTIRMA PROJELERİ DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	TARİH	GÖREV*	PROJE TÜRÜ**
-----------	-------	-------	--------	--------------

* (Yürütücü, Araştırmacı/Uzman, Danışman, Bursiyer, Diğer)

** (Kurumsal, Ulusal, Uluslararası)

4. ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ YAYINLARI

1.....

2.....

3.....

4.....

5.....

(EL YAZISI İLE)

Özgeçmiş Sahibinin Adı ve Soyadı: Ceren Ayça Yıldız

Tarih: 08/10/2018

İmza:

Not:

1. Gerekğinde ilgili başlık altındaki satırların sayısı arttırılabilir.
2. Varsa, görev alınan tüm klinik araştırma projeleri yazılmalıdır.
3. Bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeniye doğru sıralanmalıdır.
4. Tüm sayfalar imzalanmalıdır.

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Sayın Anne/Baba,

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Immunolojisi ve Alerji Bilim Dalı tarafından yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek üzere ulaşmış durumdayız.

Besin alerjisi, bağışıklık sisteminin maruz kalınan besini zararlı olarak algılaması sonucu ortaya çıkar. Aynı besin maddesine tekrar maruz kalındığında bağışıklık sistemi bir çok kimyasal madde ve histamin salgılar. Bu kimyasal maddeler, solunum sistemi (burun akıntısı, öksürük, hırıltılı solunum, seste değişiklik, boğazda ödeme bağlı solunum durması), sindirim sistemi (dil ve dudakta şişme, bulantı, kusma, karın ağrısı, reflü), cilt (ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, kaşıntılı ve kabuklu yaralar) ve kalp-dolaşım (kendini kötü hissetme, baş dönmesi, tansiyon düşüklüğü, bayılma, şoka girme) sistemlerini etkileyebilecek bir dizi alerjik reaksiyonu tetikler. Besin alerjileri bebeklik ve çocukluk döneminden başlayabilir. Erken tip besin alerjisinde belli bir besine karşı vücudun bağışıklık sistemi ani tepki geliştirir. Bu tip reaksiyonlarda kişinin bağışıklık sistemi o gıdayı işgalci olarak görür ve birkaç dakika içinde hemen cevap verir, dakikalar hatta saniyeler içinde akut tipik semptomlar gelişebilir. Bazı aşırı durumlarda hayati tehlike bile taşıyabilir. Besin alerjilerinin tanısı büyük ölçüde sizin anlattığınız öykü esas alınarak koyulur. Tanıyı pekiştirmek için yapılan kan ve alerji deri testleri yardımcıdır ancak her zaman öykü ile örtüşmeyebilir. Besin alerjisinin tanısı esas olarak oral provokasyon testleri ile konur. Bu test süresince, uzman doktor eşliğinde, her türlü risk için önlemler alınarak hastaya, alerjisi olduğu düşünülen besin giderek artan miktarda yedirilir ve oluşacak reaksiyonlar gözlenir. Tarafımızca takipli olmanız nedeniyle tüm bu testlerin sonuçları İÜ İTF Çocuk Immunolojisi ve Alerji Bilim Dalı polikliniğindeki dosyanızda bulunmaktadır. Araştırmamızda dosyalarınızdaki verileri inceleyerek genele yansıtılabilecek sonuçlar bulmayı hedefliyoruz.

. Bu araştırmadaki bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Sizden araştırma esnasında ya da neticesinde herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Çalışmanın yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar ailesinin onayına bakılmaksızın proje dışı bırakılabilirler.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr. Ceren Ayça Gürbüz (Yıldız)

İş tel: 0 212 414 20 00 / 31556

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr Ceren Ayça Gürbüzer (Yıldız) tarafından İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Çocuk Alerji B.D. da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Ceren Ayça Gürbüzer’i 0535 851 59 97 no lu telefon ve İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. iş adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Araştırma kapsamında dosyamdaki verilere ulaşılmasına ve sadece bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

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

Gönüllünün Adı-soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon no:

Velisinin Adı-soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon no:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Görevi:

Sevgili hastamız,

İsmim Ceren Ayça Gürbüzer (Yıldız), İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktor olarak çalışıyorum. Ülkemizde sık görülen besin alerjileri hakkında bir araştırma yürütüyoruz ve araştırma ile ilgili bilgi vermek, araştırmaya katılman için seni davet etmek istiyorum. Bu kararı bugün vermek zorunda değilsin. Bilgilendirme sırasında anlamakta zorlandığın sözcükler olduğunda lütfen açıklama yapabilmem için beni durdur. Daha sonra başka soruların olduğunda sorabilirsin.

Besin alerjisi, bağışıklık sisteminin maruz kalınan besini zararlı olarak algılaması sonucu ortaya çıkar. Aynı besin maddesine tekrar maruz kalındığında bağışıklık sistemi bir çok kimyasal madde ve histamin salgılar. Bu kimyasal maddeler, solunum sistemi (burun akıntısı, öksürük, hırıltılı solunum, seste değişiklik, boğazda ödeme bağlı solunum durması), sindirim sistemi (dil ve dudakta şişme, bulantı, kusma, karın ağrısı, reflü), cilt (ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, kaşıntılı ve kabuklu yaralar) ve kalp-dolaşım (kendini kötü hissetme, baş dönmesi, tansiyon düşüklüğü, bayılma, şoka girme) sistemlerini etkileyebilecek bir dizi alerjik reaksiyonu tetikler. Besin alerjileri bebeklik ve çocukluk döneminden başlayabilir. Erken tip besin alerjisinde belli bir besine karşı vücudun bağışıklık sistemi ani tepki geliştirir. Bu tip

reaksiyonlarda kişinin bağışıklık sistemi o gıdayı işgalci olarak görür ve birkaç dakika içinde hemen cevap verir, dakikalar hatta saniyeler içinde akut tipik semptomlar gelişebilir. Bazı aşırı durumlarda hayati tehlike bile taşıyabilir. Besin alerjilerinin tanısı büyük ölçüde sizin anlattığınız öykü baz alınarak koyulur. Tanıyı pekiştirmek için yapılan kan ve alerji deri testleri yardımcıdır ancak her zaman öykü ile örtüşmeyebilir. Besin alerjisinin tanısı esas olarak oral provokasyon testleri ile konur. Bu test süresince, uzman doktor eşliğinde, her türlü risk için önlemler alınarak hastaya, alerjisi olduğu düşünülen besin giderek artan miktarda yedirilir ve oluşacak reaksiyonlar gözlenir. Tarafımızca takipli olmanız nedeniyle tüm bu testlerin sonuçları İÜ İTF Çocuk Immunolojisi ve Alerji Bilim Dalı polikliniğindeki dosyanızda bulunmaktadır. Araştırmamızda dosyalarınızdaki verileri inceleyerek genele

Dosya bilgileri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır.

Araştırma nedeniyle herhangi bir zarar görmeyeceksin. Bu araştırmadaki bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Sizden araştırma esnasında ya da neticesinde herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmasan dahi tedavin ve bakımına devam edilecektir.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr.Ceren Ayça Gürbüz (Yıldız)

İş tel: 0 212 414 20 00 / 31556

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Doktorum Ceren Ayça Gürbüz (Yıldız) tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtildi, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana anlatıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam doktorum ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca sağlık durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Ceren Ayça Gürbüzer’i (Yıldız) 0535 851 59 97 no lu telefon ve İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı iş adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve doktorum ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Araştırma kapsamında dosyamdaki verilere ulaşılmasına ve sadece bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

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

Gönüllünün Adı-soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon no:

Velisinin Adı-soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon no:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Görevi:

