



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜT ALERJİSİ ŞÜPHESİ OLAN ÇOCUKLARDA TAM KATI
VE YARI KATI YÖNTEMLE ÖLÇÜLEN SERUM SÜT
SPESİFİK IGE ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN BELİRLENMESİ**

Dr. Ahmet CERAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜT ALERJİSİ ŞÜPHEİ OLAN ÇOCUKLARDA TAM KATI
VE YARI KATI YÖNTEMLE ÖLÇÜLEN SERUM SÜT
SPESİFİK IGE ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN BELİRLENMESİ**

Dr. Ahmet CERAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Betül KARAATMACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Çalışma konumun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar olan süreçte desteğini hep hissettiğim, bilgi ve tecrübesini paylaşmasının yanında sabrından ve nezaketinden bir şey eksiltmeyen, emekli olmasına rağmen emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ersoy CİVELEK'e,

Ersoy hocamın emekli olmasından sonra her adımda birlikte ve titiz bir şekilde çalıştığımız, bu çalışmanın tamamlanmasında büyük emekleri olan, hoşgörülü ve sabırlı tez danışmanım Doç. Dr. Betül KARAATMACA'ya,

Nazik ve sıcakkanlı yaklaşımıyla her daim yanımızda olduğunu hissettiren, sorunlara çözüm üreterek asistanlık sürecinin daha iyi olması için tüm mesaisini bizlere ayıran değerli eğitim koordinatörümüz Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU'na,

Çalışmamın hazırlık sürecinden itibaren bilimsel alanda verdiği desteklerin yanında manevi desteğini de eksik etmeyen, Çocuk Alerji ve İmmünoloji alanındaki kıymetli hekimlerden birisi olan Uzm. Dr. Şule BÜYÜK YAYTOKGİL'e,

Çalışmamda desteklerini esirgemeyen, hastanemiz Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalının değerli hekimlerine,

Asistanlık sürecindeki sıkıntılara hızlı çözümler üreten, sevinçlerimi ve üzüntülerimi paylaştığım, beni kardeşleri gibi gören ve benim de abilerim gibi gördüğüm Doç. Dr. Metin YİĞİT'e ve Uzm. Dr. Enes Kaan KILIÇ'a,

Asistanlık hayatımda tanıdığım onca insanın yanında, benim için yerleri çok ayrı olan; iyi biriktirdiğim ve iyi ki biriktirdim dediğim dostlarımın arasında yerlerini alan Uzm. Dr. Naci YILMAZ'a, Dr. Emre AYDIN'a ve Uzm. Dr. Özhan AKYOL'a,

Kibar ve hoşgörülü davranışlarıyla çalışma ortamımı güzelleştiren meslektaşlarıma,

Çalışmam süresince birlikte yol aldığımız ve birbirimize destek olduğumuz, Dr. Ömer KOÇ'a,

Çalışmamda teknik detaylar konusunda katkıları olan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalının değerli üyeleri Prof. Dr. Bedia DİNÇ'e ve Uzm. Dr. Emrah SALMAN'a,

Son olarak, eğitim ve meslek hayatımın her aşamasında yanımda olan, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan annem Hatice CERAN'a, babam Eyüp CERAN'a ve kardeşim Dr. Taha CERAN'a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TANIM.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.3.1. IgE Aracılı Mekanizmalar	5
2.3.2. IgE Aracılı Olmayan Mekanizmalar.....	6
2.3.3. Karma Tip Mekanizmalar.....	6
2.4. KLİNİK.....	6
2.4.1. Deri ve Mukozalar	6
2.4.2. Gastrointestinal Sistem.....	6
2.4.3. Solunum Sistemi.....	7
2.4.4. Anafilaksi.....	7
2.5. TANI YÖNTEMLERİ	8
2.5.1. Öykü	8
2.5.2. Deri Prik Testi (DPT)	9
2.5.3. Spesifik IgE Ölçümü	10
2.5.3.1. Tam katı yöntem.....	11
2.5.3.2. Yarı katı yöntemler.....	12
2.5.4. Besin Yükleme Testi.....	13
2.5.5. Eliminasyon.....	14
2.5.6. Bileşene Dayalı Moleküler Tanı	14
2.6. TOLERANS GELİŞİMİ	14

2.7. DOĞAL SEYİR.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. ÇALIŞMA PLANI.....	16
3.2. HASTALARA UYGULANACAK ALERJİ TESTLERİ VE BİYOKİMYASAL TESTLER.....	17
3.2.1. Eozinofil	17
3.2.2. Total IgE	17
3.2.3. Spesifik IgE	17
3.2.3.1. Immulite2000 ile ölçüm.....	17
3.2.3.2. ImmunoCAP ile ölçüm	18
3.2.4. Deri Prik Testi.....	19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43
8. ÖZGEÇMİŞ	47
EKLER.....	49
EK-1: HASTA TAKİP FORMU	49
EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU	50
EK-3: TEZ DANIŞMANI DEĞİŞİKLİĞİ FORMU	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
BPIES	: Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu
β	: Beta
CoFAR	: Consortium for Food Allergy Research
DPT	: Deri Prik Testi
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
IgA	: İmmüoglobülin A
IgE	: İmmüoglobülin E
IL-10	: İnterlökin 10
İSPA	: İnek Sütü Protein Alerjisi
κ	: Kappa
RAST	: Radyoalerjosorbent Test
sIgE	: Spesifik İmmüoglobülin E
TGF-β	: Transforming Growth Factor - Beta

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. İnek Sütü Alerjisi Klinik Bulgular	8
Tablo 2.2. Spesifik IgE değeri için skorlama	10
Tablo 3.1. Spesifik IgE değeri için skorlama	19
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	22
Tablo 4.2. Eozinofil Sayısı, Total IgE ve Spesifik IgE Sonuçları	25
Tablo 4.3. Immulite ve ImmunoCAP Sonuç Skorlarının Karşılaştırılması	25
Tablo 4.4. Immulite ve ImmunoCAP Sonuç Skorlarının Kendi Aralarında Karşılaştırılması	27
Tablo 4.5. Immulite yöntemiyle ölçülen Spesifik IgE sonuç skorlarına göre Immulate-ImmunoCAP korelasyonu.....	29
Tablo 4.6. Class 0, Class 1-2-3, Class 4-5-6 Arasındaki Uyum.....	31
Tablo 4.7. Class 0, Class 1-2, Class 3-4, Class 5-6 Arasındaki Uyum	32
Tablo 4.8. Immulite Yöntemiyle Ölçümde Sadece Süt sIgE (+) Olan ve Süt sIgE (+) Yumurta Akı sIgE (+) Olan Grupların Korelasyonu	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. ImmunoCAP Test mekanizması.....	12
Şekil 2.2. Immulite2000 Test mekanizması	13
Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	21
Şekil 4.2. Hastaların Başvuru Semptomlarının Dağılımı	23
Şekil 4.3. Eşlik Eden Alerjik Hastalıklar.....	23
Şekil 4.4. Atopi Öyküsü Olan Ailelerdeki Hastalıkların Dağılımı.....	24
Şekil 4.5. Immulite Yöntemiyle Spesifik IgE Sonucu Class 0 Olanların Immulite- ImmunoCAP Korelasyon Grafiği	29
Şekil 4.6. Immulite Yöntemiyle Spesifik IgE Sonucu Class 1-2-3 Olanların Immulite-ImmunoCAP Korelasyon Grafiği	30
Şekil 4.7. Immulite Yöntemiyle Spesifik IgE Sonucu Class 4-5-6 Olanların Immulite-ImmunoCAP Korelasyon Grafiği	30

ÖZET

Süt Alerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Süt Spesifik IgE Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi

Amaç: İnek sütü alerjisi, çocukluk çağında sık görülen besin alerjileri içerisinde yer almaktadır. İnek sütü alerjisi tanısı konulurken çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bu testlerden birisi de serum süt spesifik IgE ölçümüdür. Süt spesifik IgE ölçümünde tam katı ve yarı katı yöntemler kullanılır. Bu çalışmanın amacı; yarı katı yöntemle yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerlerin, tam katı yöntemle elde edilen değerlerle korelasyonunu araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniğine inek sütü alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 0-18 yaş arasındaki hastalar değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, inek sütü alerjisiyle ilişkili semptomları, diğer alerjik hastalıkları, laboratuvar sonuç değerleri, tam katı ve yarı katı yöntemle ölçülen süt spesifik IgE sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 91'i (%60,7) erkek, 59'u (%39,3) kız olmak üzere 150 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru yaşlarının ortancası 6 ay (4-9), sIgE ölçüm yaşlarının ortancası 10,6 ay (6-16,9) olarak bulundu. 130 (%88,5) hastada deri bulguları, 25 (%16,8) hastada gastrointestinal sistemle ilgili bulgular, 6 (%4) hastada da solunum sistemiyle ilgili bulgular vardı. 138 (%92,1) hastada atopik dermatit, 6 (%4) hastada proktokolit, 4 (%2,7) hastada astım ve 1 (%0,7) hastada eozinofilik özofajit eşlik eden diğer alerjik hastalıklardı. 27 (%18) hastanın ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardı. Süt spesifik IgE ölçümünde yarı katı yöntemle elde edilen sonuçların ortancası 0,20 kU/L (0,10-1,60) iken, tam katı yöntemle elde edilen sonuçların ortancası 0,1 kU/L (0,01-0,87) olarak bulundu. Yarı katı yöntemle yapılan ölçümde 81 (%54) hastanın test sonucu negatifken, tam katı yöntemle yapılan ölçümde 88 (%58,1) hastanın test sonucu negatif bulundu. Hastaların tam katı ve yarı katı yöntemle ölçülen süt spesifik IgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,846$; $p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda, tam katı ve yarı katı yöntemle yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerler karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu. Ancak tam katı ve yarı katı yöntemlerinin çalışma prensipleri birbirlerinden farklı oldukları için birbirlerinin yerine kullanılmaları önerilmemektedir.

Anahtar kelimeler: inek sütü protein alerjisi, süt spesifik IgE, tam katı yöntem, yarı katı yöntem, Immulite, ImmunoCAP



ABSTRACT

Determination of Correlation Between Serum Milk Specific IgE Results Measured By Solid and Semi-Solid Methods in Children With Suspicious Milk Allergy

Background: Cow's milk allergy is common in childhood. Some laboratory tests are used to diagnose cow's milk allergy. One of these tests is the measurement of serum cow's milk (CM) specific immunoglobulin E (sIgE). Solid (ImmunoCAP™) and semi-solid (Immulite 2000 XPi) methods are used to detect CM sIgE. Most of the studies have been conducted by using ImmunoCAP™, and there are relatively fewer studies using Immulite 2000 XPi system. The purpose of this study is to investigate the correlation between the values of CM sIgE results obtained from semi-solid and solid methods.

Methods: The study included patients aged between 0-18 years, who were followed up or applied with suspected cow's milk allergy at Ankara Bilkent City Hospital, Pediatric Allergy and Immunology Department. Demographic characteristics, laboratory findings, and results of CM sIgE values measured by solid and semi-solid methods were evaluated.

Results: Of the 150 patients, 91 (60.7%) were male and, 59 (39.3%) were female. The median age of the patients on admission was 6 (4-9) months and, the median age at the sIgE measurement was 10.6 (6-16.9) months. 130 (88.5%) patients had skin symptoms, 25 (16.8%) patients had gastrointestinal system symptoms, and 6 patients (4%) had respiratory system symptoms. Concomitant atopic diseases were atopic dermatitis in 138 (92.1%) patients, proctocolitis in 6 (4%) patients, asthma in 4 (2,7%) patients and eosinophilic esophagitis in one (0,7%) patient. Twenty-seven (18%) patients had a family history of atopic disease. The results of CM sIgE measured by Immulite 2000 XPi was median 0.20 kU/L (0.10-1.60) and, the median of ImmunoCAP™ was 0.1 kU/L (0.01-0.87). The Immulite 2000 XPi test results of 81 (54%) patients were negative, on the other hand ImmunoCAP™ test results of 88 (58.1%) patients were negative. There was a significant positive correlation, between the solid and semi-solid methods for the results of CM sIgE ($r= 0.846$, $p<0.001$).

Conclusions: The results of the CM sIgE measured by the solid and semi-solid methods were compared and a significant positive correlation was found. Because of the solid and semi-solid methods have different working principles, they are not recommended to be used interchangeably.

Keywords: cow's milk allergy, milk specific IgE, solid method, semi-solid method, Immulite, ImmunoCAP



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Besin alerjisi, immünolojik mekanizmaların rol aldığı, besinlerdeki belirli bir alerjene duyarlı kişilerde ortaya çıkan, bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Besin alerjileri; İmmünoglobülin E (IgE) aracılı, Ig E aracılı olmayan ve ikisinin bir arada olduğu Karma tip şeklinde adlandırılan mekanizmaların işleyişi sonrası ortaya çıkar (1).

IgE aracılı mekanizmalar, hızlı gelişen, genellikle ilk 2 saat içinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. Besin antijenlerine karşı spesifik IgE (sIgE) antikörlerinin sentezi, bu antikörlerin mast hücreleri ve bazofil hücrelerine bağlanması ve başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınması ile besine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmektedir (1).

Mukozal immün sistemin besinlerle alınan antijenlere karşı yanıtız kalması oral tolerans olarak adlandırılır. Oral toleransın sağlanamaması sebebiyle mukoza bariyerlerini geçen besin alerjenleri mast hücreleri ve bazofil hücrelerini uyarabilmekte ve çeşitli mediyatörlerin salınımına yol açmaktadır. Salınan bu mediatörler vazodilatasyona ve mukus sekresyonuna neden olmaktadır. Aktive edilen mast hücreleri ve bazofil hücreleri birçok sitokin salınımında da görev alırlar. Bu sitokinler IgE aracılı mekanizmada görev alırlar. IgE aracılı mekanizmalar sonucu gelişen reaksiyonlar ürtiker ve anjioödem ile sınırlı klinik tablolarla veya karın ağrısı, bulantı, kusma, hırıltı ve hışılıyla ve hatta anafilaksi, şok ve bilinç kaybının eşlik ettiği klinik bulgularla kendisini göstermektedir (1).

IgE aracılı olmayan mekanizmalarda ise besin alındıktan sonra birkaç günü bulabilen, genellikle gastrointestinal sistem bulguları görülür. Karma tip olarak adlandırılan mekanizma ise hem gastrointestinal sistem hem de deri bulguları ile kendisini gösterir (1).

Besin kaynaklı alerjilerin %70 kadarı bitkisel kaynaklı gıdalardan oluşurken, %30 kadarı ise hayvansal kaynaklı gıdalardan oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009-2010 yılları arasındaki sağlık kayıtları incelendiğinde çocukluk çağında en sık görülen besin alerjilerinin inek sütü ve yumurta ilişkili alerjiler olduğu görülmüştür. İnek sütü alerjisi sıklığı %0,3-3,5, yumurta %0,5-5, yer fıstığı %0,06-5,9,

buğday %0,9, soya %0,4, fındık ve ceviz %0,5-4,1, balık ve kabuklu deniz mahsülleri ise \leq %0,2 olarak saptanmıştır (2,3).

Türkiye’de Ocak 2002-Mayıs 2009 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Kliniğine başvuran hastalarla yapılan çalışmada, besin alerjisi tanısı alan çocuklar içerisinde; en sık yumurta (%57,8) ve süt (%55,9) alerjileri, ardından sırayla fındık (%21,9), yer fıstığı (%11,7), ceviz (%7,6), mercimek (%7), buğday (%5,7) ve kırmızı et (%5,7) alerjileri tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada 1 yaşından küçük çocuklarda en sık yumurta ve süt alerjileri görülürken, 1 yaşın üstündeki çocuklarda ise fındık ve yer fıstığı alerjileri diğerlerine oranla yüksek saptanmıştır (4).

Tanı için detaylı bir öykü, kapsamlı bir fizik muayene, şüphelenilen alerjene yönelik serum sIgE testleri ve besin alerjenleri ile yapılan deri prik testleri ilgili besine karşı duyarlılık hakkında fikir verir. Bu duyarlılığın yanında, ilgili besinin tüketimi sonrası semptomların ortaya çıkması da IgE aracılı besin alerjisi tanısını koymada yardımcıdır (5).

Deri prik testi, besinlerdeki alerjenlere karşı duyarlılık testleri içerisinde kullanımı basit olan testlerdendir. Besin alerjenlerine karşı derinin mast hücreleri tarafından oluşturulan cevabı gösterir. Deriye uygulanan besin örneğindeki antijen, derideki mast hücrelerinde bulunan IgE reseptörlerine bağlanır ve histamin salınması sonucu deride kabarıklık oluşur. Oluşan kabarıklığın çapına göre test değerlendirilir (6).

Spesifik IgE (sIgE) ölçümlerinde ise tam katı yöntemler ve yarı katı yöntemler kullanılmaktadır. Yarı katı yöntemle ölçüm yapan cihazların daha ucuz olması nedeniyle; kullanımı gerek dünyada gerekse ülkemizde her geçen gün artmaktadır. Çalışmayı yaptığımız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde de yarı katı yöntemle ölçüm yapılmaktadır.

Tüm besin alerjileri için geçerli ve etkin olan tedavi, eliminasyon olarak da adlandırılan, ilgili besinin diyetten çıkarılmasıdır (7). Özellikle süt ve yumurta alerjilerinde tolerans gelişimine kadar eliminasyona devam edilmelidir. Hazır gıdaların etiketlerinin, işlenmiş gıdaların paket içeriklerinin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerektiği ailelere dikkatlice öğretilmelidir. Bunun yanında, süt ve/veya yumurta alerjisi

olan çocukların, ısıtılmış/fırınlanmış ürünleri tüketmeleri tolerans gelişimini hızlandırmaktadır (8).

Literatürde bulunan, besin alerjilerinde kullanılan, besine özel prediktif karar değerleri çoğunlukla tam katı yöntemle ölçülerek belirlenmiştir. Bu durum da, tam katı yöntemle belirlenen değerlerin, diğer yöntemlerle elde edilen veriler için kullanılıp kullanılmayacağı sorularını beraberinde getirmiştir. Tam katı yöntem ve yarı katı yöntem kullanılarak yapılan ölçümler sonrası elde edilen sIgE değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için literatürde az sayıda çalışma mevcuttur (9). Daha ucuz olması, ülke ekonomisine katkısı, hastaların daha kolay ulaşım imkanı sağlayabilmesi gibi avantajları olan tam katı yöntem ile yarı katı yöntem arasındaki korelasyon çalışmaları yakın gelecekte çok değerli çalışmalar arasında olacaktır.

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde inek sütü alerjisi şüphesiyle takip edilen veya başvuran hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları değerlendirilmiş ve hastaların alınan serum örneklerinin aynı anda Immulite ve ImmunoCAP sistemlerinde çalışılması neticesinde elde edilen süt sIgE değerleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada, tam katı yöntem ve yarı katı yöntemle elde edilen süt sIgE sonuçlarının, birbirleri ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Süt veya süt ürünlerinin alınması sonrası, inek sütü proteinlerine karşı, immün sistemin reaksiyon göstermesi inek sütü alerjisi olarak tanımlanır. İnek sütü alerjisi tespit edilen çocuklarda bu durum, genelde IgE aracılı mekanizmalar sonrası ortaya çıkar. Atopi ile birlikte alerjik rinit, astım ve egzema görülebilir. Gastrointestinal sistemdeki etkilenim, farklı semptomlarla kendisini gösterebilir. Kabızlık, yutma güçlüğü, büyüme ve gelişme geriliği, dışkıda kan görülmesi gibi durumlarda da inek sütü protein alerjisi olabileceği akılda bulundurulmalıdır (5).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda inek sütü alerjisi ile ilgili gerçek veriler tam olarak tespit edilememekle birlikte %1,5 ila %7,5 arasında değişen sıklıklarda inek sütü protein alerjisi bildirilmiştir (10). Çevresel etmenlere, genetik faktörlere, beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak sıklığı değişmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009-2010 yılları arasındaki sağlık kayıtları incelendiğinde çocukluk çağında en sık görülen besin alerjilerinin inek sütü ve yumurta ilişkili alerjiler olduğu görülmüştür. İnek sütü alerjisi sıklığı %0,3-3,5 olarak saptanmıştır (2,3).

Türkiye'de Ocak 2002-Mayıs 2009 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Kliniğine başvuran hastalarla yapılan çalışmada, besin alerjisi tanısı alan çocuklar içerisinde; süt alerjisi %55,9 olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada 1 yaşından küçük çocuklarda en sık yumurta ve süt alerjileri görüldüğü saptanmıştır (4).

Avrupa genelinde, 42 çalışmanın incelendiği, 2014 tarihinde yayınlanan bir meta analizde de %6 ile yaşam boyu sıklığı en fazla olan besin alerjisinin, süt alerjisi olduğu gösterilmiştir (11).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

İnek sütünde alerjik reaksiyonların gelişmesinde etkili, en az 20 inek sütü proteininin olduğu bilinmektedir. Bunlardan başlıca olanları kazein proteinleri ile whey proteinleridir. Kazein protein grubu yüksek sıcaklıklara karşı dayanıklı oldukları için immün yanıtı tetikleme ihtimalleri daha fazladır. Bu açıdan, kazein proteinleri tolerans gelişimini belirlemede etkisi olan proteinlerdir. Whey proteinleri ise yüksek sıcaklıklara karşı dayanıklı değildir (12).

İnek sütü proteinlerinin %80'ini kazein proteinleri, %20'sini de whey proteinleri oluşturur. İnek sütü alerjisinde en çok sorumlu tutulanlar; kazein proteinlerinden α -kazein, β -kazein, κ -kazein, whey proteinlerinden ise α -laktoalbumin ve β -laktoglobulin'dir. (5) İnek sütü alerjisi ile takip edilen hastaların yarısından fazlasında, özellikle bu antijenlere karşı sIgE yanıtının olduğu tespit edilmiştir (13).

İnek sütü alerjisinde üç farklı mekanizma vardır:

- IgE aracılı mekanizmalar,
- IgE aracılı olmayan mekanizmalar,
- Karma tip mekanizmalar.

2.3.1. IgE Aracılı Mekanizmalar

İnek sütü alerjen proteinlerine özel IgE antikorlarının, fazla miktarda üretilmesiyle sonuçlanır. Üretilen bu antikorlar mast hücrelerinin ve bazofil hücrelerinin yüzeylerindeki, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörlerin salınmasına yol açarlar. Bu mediyatörlerin salınması ile sekresyon artışı, düz kaslarda kasılma ve damarlarda genişleme gibi etkiler oluşur (14).

IgE aracılı mekanizmalarda semptomlar, alerjene maruziyetin ardından dakikalar ile saatler içerisinde ortaya çıkar. Deride kaşıntılı ürtikeryal plaklar ve anjiödem oluşabilir. Gastrointestinal sistem bulguları olarak bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı görülebilir. Solunum sistemi bulguları olarak hırıltılı solunum, öksürük, stridor, burun akıntısı ve tıkanıklığı gözlenebilir. İleri safhalarda da kardiyovasküler sistemi etkileyerek, hipotansiyon, anafilaksi ve şok tabloları görülebilir (14).

2.3.2. IgE Aracılı Olmayan Mekanizmalar

Bu mekanizmalar, hücre aracılı olan Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları kapsamında incelenmektedir. IgE aracılı mekanizmalardan farklı olarak bu mekanizmada semptomlar 24 saatten sonra ortaya çıkar. Bu nedenle geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da adlandırılırlar. T hücrelerinin eozinofilleri, makrofajları aktive etmesi sonucu, makrofajlardan çeşitli sitokinlerin ve mediyatörlerin salgılanması ile gerçekleşir (14).

IgE aracılı mekanizmalar gibi tüm sistemleri etkileyebilir ama özellikle gastrointestinal sistemle deri ve mukozal sistemi etkiler. Bununla birlikte sIgE ve deri testleri negatif sonuçlanır (14).

2.3.3. Karma Tip Mekanizmalar

Bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Kolit, özofajit, atopik dermatit ile birlikte görülür. Semptomlar ise inek sütü alerjen proteinlerine maruz kalınmasının ardından, bir saat sonrasında günler sonrasına kadar herhangi bir zaman aralığında görülebilir (14).

2.4. KLİNİK

Bulguların %50-60'ı deri ve mukozal sistemle, %20-30'u solunum sistemiyle, %50-60'ı gastrointestinal sistemle ilişkili olarak görülür. Bunların hepsinin aynı anda görülme oranı da %70 olarak bildirilmiştir. İnek sütü protein alerjisi olan hastaların %12 kadarında ise anafilaksi görülmüştür . (15)

2.4.1. Deri ve Mukozalar

Besin alerjileri neticesinde oluşan semptomlar en sık ciltte görülür. Bunlardan başlıca görülenleri, ürtiker ve anjioödemdir. Ayrıca atopik dermatit, kontakt dermatit gibi klinik tablolar da görülebilir. Kaşıntı, göz yaşarması da bulgular arasındadır.

2.4.2. Gastrointestinal Sistem

Kusma, gastrointestinal sistem bulguları içerisinde en çok görülen semptomdur. Gastrointestinal etkilenmenin ilerleyip, özofagusun eozinofilik

infiltrasyonu gerçekleşmesi durumunda çocuklarda karın ağrısı, besini reddetme gibi durumlar gözlenebilir. Fizik muayenede patolojik bir bulgu saptanmamasına rağmen özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde, kanlı mukuslu dışkılama ile başvuru sebebi olan proktokolit tablosu da görülebilir (16).

Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES) olarak adlandırılan tabloda ise, genellikle 2. ila 7. aylar arasında, özellikle inek sütü veya soya içerikli mama ile beslenen çocuklarda tekrarlayan kusma ataklarının olduğu, ishalin her zaman eşlik etmediği ancak olduğu zaman da sulu ve bazen de kanlı ve mukuslu olduğu klinik tablo da görülebilir. Bu tabloya sebep olan besinin elimine edilmesi ile Şikayetler 24 saat içinde düzelir (16).

2.4.3. Solunum Sistemi

Burunda kaşıntı, burun akıntısı, hapşırma; daha ciddi alımlarda öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve stridor solunum sistemiyle ilişkili klinik bulgular arasındadır.

2.4.4. Anafilaksi

Tüm alerjik reaksiyonlarda olduğu gibi inek sütü alerjisinde de en önemli ve ciddi klinik tablo anafilaksidir. Ani başlar ve mortal seyreder. IgE aracılı mekanizmaların aktivasyonuyla meydana gelir.

Anafilaksi durumunda deri ve mukozalarda, gastrointestinal sistemde veya solunum sistemindeki reaksiyonların yanında; hipotansiyon ve Őoka kadar ilerleyebilen kardiyovasküler sistemi de etkileyen reaksiyonlar görülebilir.

İnek sütü alerjisi ile ilgili klinik bulgular Tablo 2.1’de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. İnek sütü alerjisi klinik bulgular

Deri	Eritem, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, yanma hissi
Mukoz membranlar	Konjunktival ödem ve hiperemi, göz kaşıntısı, göz sulanması, göz kapağında şişlik burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırma, ağız içinde şişlik, dudaklarda şişlik
Solunum sistemi	Laringofaringeal bölgede rahatsızlık, kaşıntı, şişkinlik, kaba ses, disfaji, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, siyanoz
Gastrointestinal sistem	Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kanlı gaita, ağrılı yutma
Sinir sistemi	Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, inkontinans
Kardiyovasküler sistem	Kan basıncında düşme, taşikardi, bradikardi, aritmi, ellerde ve ayaklarda soğuma, solukluk (periferik dolaşım bozukluğuna bağlı)

2.5. TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1. Öykü

Tüm semptomlarda, klinik bulgularda, hastalıklarda olduğu gibi inek sütü alerjisinde de detaylı bir fizik muayene ile birlikte iyice sorgulanmış bir hasta öyküsü, tanıyı koymada çok önemlidir. Bu sebeple;

- Semptomların ne zaman başladığı,
- Semptomların ne kadar sürdüğü,
- Semptomların hangi karakterde olduğu,
- Şüpheli alerjeni tükettikten ne kadar süre sonra semptomların ortaya çıktığı,
- Şüpheli alerjenin çiğ mi yoksa pişmiş bir şekilde mi tüketildiği,
- Tekrarlayan alerjen alımlarında semptomların tekrarlayıp tekrarlamadığı,
- Ne kadar süre anne sütü aldığı,

- Ek gıdalara ne zaman başlandığı,
- Mama kullanımını öyküsü,
- Annenin diyetindeki besinler,
- Ailede atopi öyküsü, detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

2.5.2. Deri Prik Testi (DPT)

Deri prik testi, süt duyarlılık testleri içerisinde kullanımı basit ve maliyeti az olan testlerdendir. Derideki mast hücrelerinin süt alerjenlerine karşı cevabını gösterir. Deri prik testi ticari olarak hazırlanmış inek sütü ekstreleriyle yapılabildiği gibi inek sütü ile veya inek sütü içeren besinin prik to prik şeklinde uygulanmasıyla da yapılabilir.

Deriye uygulanan antijen derideki mast hücrelerindeki IgE reseptörlerine bağlanır ve histamin salgılanması sonucu deride bir kabarıklık oluşur. Oluşan kabarıklığın çapına göre test değerlendirilir. Yanlış negatifliklerin olmaması için hastanın kullandığı antihistaminik ilaçların en az 10 gün öncesinde kesilmesi gerekmektedir.

Deri prik testi tek başına tanı koydurucu bir test değildir. Ancak eğer negatif sonuçlanırsa, %95-100 oranında, hastanın süt alerjenlerine karşı duyarlılığı olmadığını gösterdiği bildirilmiştir (6).

Deri prik testinde hastanın derisine pozitif kontrol amaçlı olarak histamin ve negatif kontrol amaçlı olarak serum fizyolojik uygulanır. Histamin uygulanmasının sebebi, hastanın histamin yanıtı olup olmadığını tespit etmek amacıyla. Serum fizyolojik ise dermografizm açısından kontrol etmek amacıyla uygulanır.

Deri prik testinde oluşan endürasyonun çapı, negatif kontrol ile kıyaslandığında 3 mm'den büyükse, hastanın öyküsü de inek sütü alerjisi düşündürüyorsa, test sonucu pozitif kabul edilir. Çocuklarda inek sütü alerjisi için yapılan çalışmalarda DPT'de endürasyon çapının; 2 yaşın altındaki çocuklarda 6 mm veya daha üzerinde, 2 yaşın üzerindeki çocuklarda ise 8 mm veya daha üzerinde ölçülmesi inek sütü protein alerjisi (İSPA) tanısı için kuvvetli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (6).

DPT sonucunun negatif olması inek sütü alerjisi tanısını dışlamaz. Eğer hastanın kliniği, inek sütü alerjisi şüphesini devam ettiriyorsa ileri tetkiklerin yapılması gerekir.

2.5.3. Spesifik IgE Ölçümü

Duyarlılığının yüksek olmasıyla birlikte özgüllüğü düşüktür. Daha önce inek sütü aldıktan sonra anafilaksi gibi ağır reaksiyon gelişen, deri prik testi yapılması için uygun cilt alanı bulunmayan, ağır atopik dermatitli hastalarda ve antihistaminik ilaç kullanan hastalarda öncelikli olarak tercih edilir. Spesifik IgE değerinin 0,35 kU/L üzerinde ölçülmesi pozitifliği gösterir. İnek sütü alerjisinde sIgE değerleri için kullanılan skorlama Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Spesifik IgE değeri için skorlama

Skor	Sonuç (kUA/l)	Değerlendirme
0	<0,35	Negatif
1	0,35-0,69	Düşük Pozitif
2	0,7-3,4	Orta Pozitif
3	3,5-17,4	Yüksek Pozitif
4	17,5-49	Çok Yüksek Pozitif
5	50-100	Çok Yüksek Pozitif
6	>100	Çok Yüksek Pozitif

İnek sütü alerjisinden şüphelenilen hastada tek başına sIgE yüksekliği tanı koymak için yeterli değildir. Bunun yanında, hastanın takiplerinde sIgE değerlerindeki değişiklikler hastalığın seyri hakkında bilgi verebilmektedir (17).

Süt serum sIgE değerleri tam katı yöntemlerle ve yarı katı yöntemlerle ölçülebilir.

2.5.3.1. Tam katı yöntem

2.5.3.1.1. Radyoalerjisorbent test (RAST)

IgE, ilk defa 1967 yılında tanımlandı (18). Ölçümü için oluşturulan ilk yöntem Radyoizotop Bazlı Radyoalerjisorbent Test (RAST) idi (19).

Radyoizotop Bazlı Radyoalerjisorbent Test yönteminde alerjisorbent, alerjenin selüloz kağıttan oluşan disk üzerine kovalent bağlanmasıyla oluşur. Bu oluşan yapıya insan serumunun eklenmesi, IgE'nin tüm izotiplerinin, alerjene spesifik antikolarlarla bağlanmasına yol açar. Bağlanmayan serum proteinlerinin uzaklaştırılması için yapılan ilk yıkamanın ardından, bağlı olan IgE'yi saptamak için radyoyodinlenmiş insan IgE antikoru eklenir. Bağlanmamış olan radyoyodinlenmiş IgE antikorunu ortamdaki uzaklaştırmak için yapılan ikinci bir yıkamanın ardından alerjisorbente bağlı olan radyoyodinlenmiş yapı, gama ışın sayacında ölçülür ve serum numunesindeki sIgE sonucu ortaya çıkar (20).

Radyoalerjisorbent Testin (RAST) dezavantajları; maliyetinin yüksek olması, sonuçların geç elde edilmesi ve çapraz reaksiyonların olmasıdır. Spesifik olmayan bağlanma nedeniyle çok yüksek IgE değerlerine sahip olan örneklerde yanlış pozitif RAST sonuçları elde edilebilmektedir. Bu yüzden klinikte, rutin uygulamalarda kullanışlı bulunmamıştır.

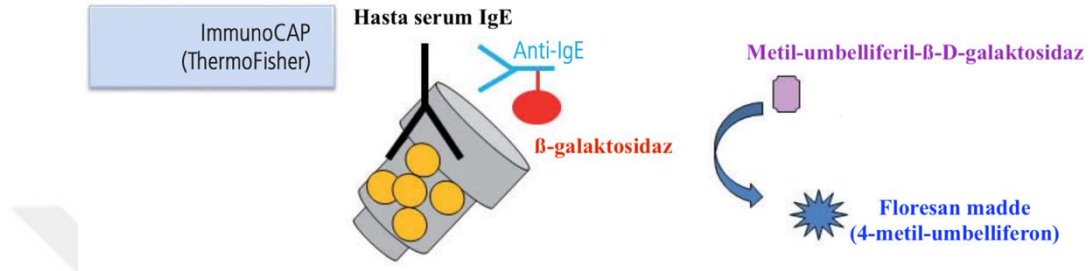
Bu nedenle, farklı bir alerjisorbentin kullanıldığı Phadebas RAST testine dönüştürüldü. Bu testte, siyanojen bromürle aktiveleştirilen alerjisorbent kullanıldı. Huş ağacına özgü bir IgE kalibrasyon eğrisi referans alınarak, serumdaki IgE düzeyleri göreceli olarak belirlendi (21).

Birinci nesil, IgE antikoru saptama testleri yarı-kantitatif idi ve bu durum kantitatif testlere ihtiyacı ortaya çıkardı.

2.5.3.1.2. ImmunoCAP Testi

Thermo Fisher firması tarafından Radyoalerjisorbent Test (RAST) teknolojisi baz alınarak geliştirilmiş olan kantitatif bir testtir (22). ImmunoCap testinde 3 boyutlu katı alerjen faz kullanılır (23).

ImmunoCAP testinde alerjen, aktive edilmiş bir hidrofilik polimerden oluşan katı bir faza kovalent olarak bağlanır. Sekonder IgE antikoları, eklenen 4-metilumbelliferil- β -D-galaktosidaz'ı floresan bir ürün olan 4-metil-umbelliferon'a dönüştüren galaktosidaz enzimine bağlanır. (Şekil 2.1) (24). Floresan yoğunluğu ürünün konsantrasyonuna bağlıdır ve alerjene bağlı IgE ile korelasyon gösterir. Bu korelasyon en az 6 konsantrasyon noktası içeren standart bir eğriden elde edilir (24).



Şekil 2.1. ImmunoCAP Test mekanizması (24)

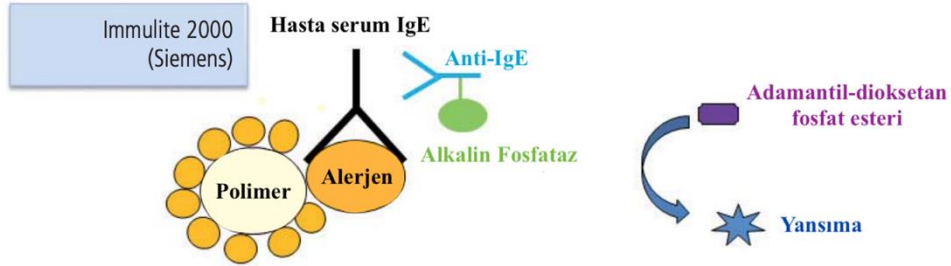
ImmunoCAP, klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan kantitatif bir test olması sebebiyle sIgE ölçümü için klasik bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak, katı fazdaki alerjenin immobilizasyonu, test süresinin uzun olması, numune yönetimi ve otomasyon eksikliği gibi nedenlerle bazı sınırlamalarla karşılaşmaktadır (25). Bu nedenle, test prosedürlerinin daha otomatize bir hale getirilmesi, test sürelerinin kısaltılması ihtiyacı doğması ve kemilüminesans kullanımıyla birlikte, sIgE ölçüm sistemleri geliştirilmiştir (23).

2.5.3.2. Yarı katı yöntemler

2.5.3.2.1. Immulite2000 testi

Immulite2000, Siemens firması tarafından geliştirilen kantitatif bir testtir. Bu testte, bir sıvı fazda çözünebilir, biyotinlenmiş polilizin polimerlerine kovalent olarak bağlanan alerjenler kullanılır. Bu polimerler, Streptavidin-Biyotin kompleksi aracılığıyla Streptavidin kaplı bir polistiren topuna bağlanır. Sekonder anti-IgE antikorunu kemilüminesans sinyali yaymak için, Adamantil-dioksetan fosfat substratı üzerinde etki gösteren, alkalın fosfataza konjuge olur. Alkalın fosfataz tarafından stabil olmayan, Adamantil-dioksetan fosfat esterine dönüşür. Bu ürünün yıkılması ile ışık

yayılarak bir yansıma gerçekleşir (Şekil 2.2) (24). Bu yansımanın yoğunluğu ile alerjene bağlı IgE seviyeleri arasındaki korelasyon 7 konsantrasyon noktasından oluşan standart bir eğri kullanılarak belirlenir (24).



Şekil 2.2. Immulite2000 Test mekanizması (24)

Daha geniş bir çalışma aralığı, sıvı alerjenlerin kullanımı, iş gücü gereksinimini azaltan otomasyon özellikleri, ucuz olması, test sürelerinin kısa olması ve hata olasılığının az olması Immulite2000 testinin avantajlarından olmuştur.

2.5.4. Besin Yükleme Testi

İnek sütü alerjisinde önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Test sırasında oluşabilecek her türlü reaksiyona karşı hızlı ve etkin bir şekilde müdahale etmek için kapsamlı bir merkezde yapılmalıdır. Besin yükleme testinde, hastanın öyküsünden edinilen bilgiye ve reaksiyonların şiddetine göre direkt süt ile yapılabildiği gibi; fırınlanmış süt ürünleri de kullanılabilir. Bu test 3 şekilde yapılabilir.

Açık besin yükleme testinde, testi uygulayan doktor ve testin uygulandığı hasta, testte kullanılan numunenin içeriğinde süt olduğunu bilir. Sütü içeren besin, artan dozlarda verilir. Son test dozu verildikten sonra semptomların tespiti için iki saat beklenir.

Tek kör besin yükleme testinde ise, sadece testi uygulayan doktor testte kullanılan numune içeriğini bilir. Hasta, besinin içeriğinde süt olduğunu bilmez.

Hem doktorun hem de hastanın, besinin içeriğini bilmediği çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi tanıda altın standarttır (6). Test sırasında eritem, döküntü, kaşıntı, ürtiker, karın ağrısı, bulantı, kusma, stridor, nefes darlığı, öksürük, hışıltı görülmesi durumunda ya da anafilaksi gelişmesi halinde test sonlandırılmalıdır.

2.5.5. Eliminasyon

Hastanın öyküsü sonrası yapılan sorgulamaların ardından inek sütü alerjisinden şüpheleniliyorsa öncelikle şüpheli alerjen hastanın diyetinden uzaklaştırılmalıdır. Hasta eğer inek sütü alerjeninden uzak kaldığında semptomları olmuyorsa, inek sütü alerjisi içeren besini tükettiğinde semptomları tekrar ortaya çıkıyorsa, bu durum tanıyı koymada yardımcı olur (5).

Eliminasyon programı uygulanacak olan hastanın, tükettiği diğer besinlerin de olduğu bir çizelge hazırlaması değerlendirme aşamasında faydalı olur. Ancak hasta ve hasta yakınlarının uyumu ile ilgili endişeler içerdiğinden bu yöntem ile sağlıklı sonuçlar almak her zaman mümkün olmayabilir. Bu yüzden daha net sonuçlar elde etmek için süt duyarlılık testleri yapılır. Bunlardan başlıca olanları süt serum sIgE ölçümü ve deri prik testidir (5).

2.5.6. Bileşene Dayalı Moleküler Tanı

İnek sütü alerjisi tanısında yakın geçmişte kullanıma giren testlerdendir. Peptit mikroyarray yöntemiyle inek sütü alerjisine neden olan proteinlerin ölçümü yapılmaktadır (26). Bileşene dayalı moleküler tanı yöntemleri ile klinikte standart olarak kullanılan tanı yöntemlerinin korelasyonu üzerine yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bunun yanında moleküler tanı yöntemlerinin spesifitesi yüksek olmasına rağmen negatif prediktif değeri düşüktür. Bu yüzden rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.6. TOLERANS GELİŞİMİ

Mukozal immün sistemin besinlerle alınan ve florada bulunan antijenlere karşı yanıtı kalması tolerans olarak adlandırılır (1). Süt alerjisi olan çocukların, ısıtılmış/fırınlanmış ürünleri tüketmeleri tolerans gelişimini hızlandırmaktadır (8).

Süt alerjisinde tolerans gelişimiyle ilgili mekanizmanın basamakları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun yanında, bağırsaktaki epitel hücrelerinin ve regülatör T hücrelerinin tolerans gelişiminde başlıca etkili oldukları da gösterilmiştir. İnek sütü alerjenlerine tekrarlayan maruz kalımların, Transforming Growth Factor – Beta (TGF- β) ve İnterlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler vasıtasıyla immün yanıtın baskılanmasında

görevli olan, regülatör T hücrelerinin gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (27).

Sağlıklı çocuklarla çölyak hastalığı olan çocukların bağırsak yapıları karşılaştırıldığında, çölyak hastalığı olan çocukların bağırsak hücrelerinde bulunan TGF- β hücre sayısının sağlıklı çocuklara göre daha az sayıda olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak epitelinin gelişmesi, İmmünoglobülin A (IgA) üretimi ve regülatör T hücre oluşumundaki etkileri göz önünde bulundurulduğunda TGF- β hücrelerinin oral tolerans gelişiminde anahtar bir rolü olduğu açıktır (28).

2.7. DOĞAL SEYİR

İnek sütü alerjisinde, reaksiyonların şiddetinin az olması ve atopiyle ilişkili olarak eşlik eden durumların daha az olması tolerans gelişimi açısından olumlu göstergeler arasındadır. Besin Alerjisi Araştırma Konsorsiyumu'nun (CoFAR) çalışmasında, deri testi sonucu oluşan endurasyon boyutunun daha az olmasının, serum sIgE değerlerinin düşük ve egzema şiddetinin az olmasının, daha yüksek oranda tolerans gelişimiyle ilişkisi olduğu görülmüştür. Besin Alerjisi Araştırma Konsorsiyumu'nun (CoFAR), yaşları 3 ila 15 ay arasında değişen, atopik dermatit görülen ve DPT'si pozitif sonuçlanan 512 hastayı incelediği çalışmada; ortalama 53 ayda %53 kadarında tolerans geliştiği saptandı (29).

Bebeklik döneminde süt alerjisi tanısı alan hastaların birleşik analizinde, 5 yaşına gelmeden %50'sinde tolerans geliştiği, 18 yaşından önce de %75 kadarında tolerans geliştiği tespit edildi (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Hastalar, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğine 1 Ocak 2022 ile 1 Ağustos 2023 tarihleri arasında, inek sütü alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 0-18 yaş arası çocuklardan seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından küçük olması
- Öykü ve fizik muayene ile IgE aracılı süt alerjisi şüphesi olması
- Atopik dermatiti olup süt alerjisinden şüphelenilmesi
- IgE aracılı süt alerjisi şüphesi ile takip ediliyor olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Biyolojik ajan kullanıyor olması
- Kemoterapötik ilaç kullanıyor olması

Süt ilişkili besin alerjisinden şüphelenilen, testlerin çalışılması amacıyla serum örneği alınması için ebeveynleri tarafından sözlü onam verilen hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların demografik bilgileri, doğum şekilleri, doğum haftaları, doğum ağırlıkları, anne sütü aldıkları süreler, sadece anne sütü ile beslenme süreleri, ek gıdaya başlanılan yaşları, ailelerindeki alerjik hastalık öyküleri, anafilaksi öyküleri, diğer alerjik hastalıkları hasta dosyaları incelenerek; eozinofil sayıları, total IgE sayıları, DPT sonuçları, ImmunoCAP ile ölçülen süt sIgE sonuçları, Immulite ile ölçülen süt sIgE sonuçları ile birlikte hasta takip formuna kaydedildi (Ek-1).

Kriterleri karşılayan hastalardan sIgE ölçümleri için serum örneği alınarak, 3000 devir/dakika ayarında 10 dakika santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklandı. Numunelere tekrar dondurma veya çözülme işlemleri yapılmadı. Cihazlar işlem öncesinde her cihazın kendi kalibrasyon prensibine göre kalibre edildi. Hastalardan

alınan serum örneğinden aynı anda, Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak ayrı ayrı sIgE ölçümleri yapıldı.

Çalışma ile ilgili 22/06/2022 tarihli ve E2-22-1841 No'lu etik kurul onayı alındı (Ek-2). Bu çalışma, kit temini aşamasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklendi. (BAP proje numarası 2022/202)

3.2. HASTALARA UYGULANACAK ALERJİ TESTLERİ VE BİYOKİMYASAL TESTLER

3.2.1. Eozinofil

Besin alerjisinden şüphelenilen her hastadan rutin olarak bakılan tam kan sayımında eozinofil sayısı değerlendirildi. Hastanemizde Siemens Advia isimli cihazla çalışılmaktadır.

3.2.2. Total IgE

Besin alerjisinden şüphelenilen her hastaya total IgE düzeyi rutin olarak bakıldı. Hem Hiperimmünglobülin E'ye yol açabilecek immünolojik veya diğer hastalıklar ile ayırıcı tanının yapılabilmesi; hem de olası total IgE aşırı yüksekliklerinde, sIgE sonuçlarında ortaya çıkabilecek yalancı pozitifliklerin gözden kaçmaması nedeni ile önemlidir. Total IgE değeri hastanemizde, Atellica isimli cihazda, ELISA yöntemiyle kantitatif olarak ölçülmektedir.

3.2.3. Spesifik IgE

3.2.3.1. Immulite2000 ile ölçüm

Hastanemizde, besin alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların sIgE ölçümleri rutin olarak Immulite2000 testi ile yapılmaktadır. Immulite sistemi sıvı bir faz içerisindeki çözünebilir biyotinlenmiş polilizin polimerlerine kovalent olarak bağlı alerjenleri kullanır. Katı faz olarak yonteme özgü antijen kaplı polistiren toplar kullanılır. Polistiren top; inkübasyon, yıkama ve sinyal geliştirme süreçleri için özel olarak tasarlanmış reaksiyon tüpüne gönderilir. Numune, alkalın fosfataz işaretli bir

reaktif ile inkübe edildikten sonra, reaksiyon tüpü dikey eksenini boyunca yüksek hızda döndürülerek reaksiyon karışımı polistiren toptan ayrılır. Sıvı, polistiren top/tüp yıkama istasyonuna entegre olan eş eksenli bir hazneye aktarılır. Ardından yıkama gerçekleşir ve böylece reaksiyon tüplerinin sırayla işlenmesi sağlanır. Kemiluminesans substrat, boncuğa bağlı alkalın fosfataz işaretli reaktif ile etkileşime girer.

Numunedeki reaktif antikolar ile analit arasındaki ilk immün reaksiyon sırasında, reaktifin alkalın fosfataz ile işaretlenmiş bileşeni, reaksiyon tüpü içerisindeki polistiren topa bağlanır. Numunedeki analitin konsantrasyonu ile orantılı olarak konjugat bağlanması gerçekleşir. Reaksiyon tüpü yıkandıktan sonra luminojenik substrat reaksiyon tüpüne eklenir. Luminojenik reaksiyonda substrat (Adamantil dioksetan fosfat) defosforile olur. Bu kimyasal tepkime sonrasında oluşan Adamantil dioksetan fosfat esteri stabil değildir ve spontan bir şekilde hızlıca yıkılır. Bu yıkılmanın ardından da ışık yayılır. Yayılan ışığın miktarı, örneğin içerisindeki analitin miktarı ile orantılıdır. Bu ışık emisyonu, foton çoğaltıcı tüp ile saptanır ve sonuçlar her bir örnek için hesaplanır (24).

3.2.3.2. ImmunoCAP ile ölçüm

Dünyada bu cihazın kullanımı yaygın olup; bu cihaz ile bakılan süt ve komponentlerinin sIgE ölçüm sonuçlarının, reaksiyon riskinin öngörülebilmesindeki doğruluk ve geçerliliği, literatürdeki birçok çalışma ile defalarca valide edilmiştir. Şimdiye kadar, dünyada kullanılan sIgE cut-off değerleri ImmunoCAP testi ile ölçülen sonuçlara dayanmaktadır.

ImmunoCAP testinde kovalent olarak bağlanan ilgili alerjen, hasta serum örneğindeki sIgE ile reaksiyona girer. Spesifik olmayan IgE yıkandıktan sonra, bir kompleks oluşturmak için anti-IgE'ye enzim işaretli antikolar eklenir. İnkübasyonun ardından, bağlanmamış olan ve enzimle işaretli anti-IgE yıkama yapılarak ortamdan uzaklaştırılır. Bağlı halde bulunan kompleks, daha sonra bir geliştirici ajanla inkübe edilir. Reaksiyon durduktan sonra oluşan floresanın yoğunluğu ölçülür. Yoğunluk miktarının fazlalığı sIgE'nin miktarının yüksek olduğunu gösterir. Test sonuçları, hasta numunelerinin yanıtları kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisinde, konsantrasyonların dönüştürülmesi neticesinde elde edilir (24).

ImmunoCAP analizi, kit temin edilen firma tarafından, ölçüm cihazlarının kurulu olduğu, Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış bir laboratuvarında kit karşılığı yapıldı.

Analizler sonrası elde edilen sIgE sonuçları, skora tablosuna göre (Tablo 3.1) önce Class 0, Class 1-2-3 ve Class 4-5-6 olarak üç gruba; daha sonra Class 0, Class 1-2, Class 3-4 ve Class 5-6 olarak dört gruba ayrılarak incelendi.

Tablo 3.1. Spesifik IgE değeri için skorlama

Skor	Sonuç (kUA/l)	Değerlendirme
0	<0,35	Negatif
1	0,35-0,69	Düşük Pozitif
2	0,7-3,4	Orta Pozitif
3	3,5-17,4	Yüksek Pozitif
4	17,5-49	Çok Yüksek Pozitif
5	50-100	Çok Yüksek Pozitif
6	>100	Çok Yüksek Pozitif

3.2.4. Deri Prik Testi

Hastalara inek sütü (ALK-Abello), yer fıstığı ve soya (Stallergenes Greer), yumurta ve buğday (Allergopharma), balık (ALK) ile deri testleri yapıldı. Başvuru sırasında hastanın öyküsünde şüphelenilen başka bir besin olduğunda o besin için de DPT yapıldı. Yine, yapılan değerlendirme sonrasında astım veya alerjik rinit gibi ön tanımlar düşünülen hastalara da aeroalerjenleri içeren panel kullanılarak DPT yapıldı. Negatif kontrol için serum fizyolojik, pozitif kontrol için histamin kullanıldı. Negatif kontrole göre 3 mm veya daha üzerinde bir boyutta endürasyon saptanması pozitif olarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

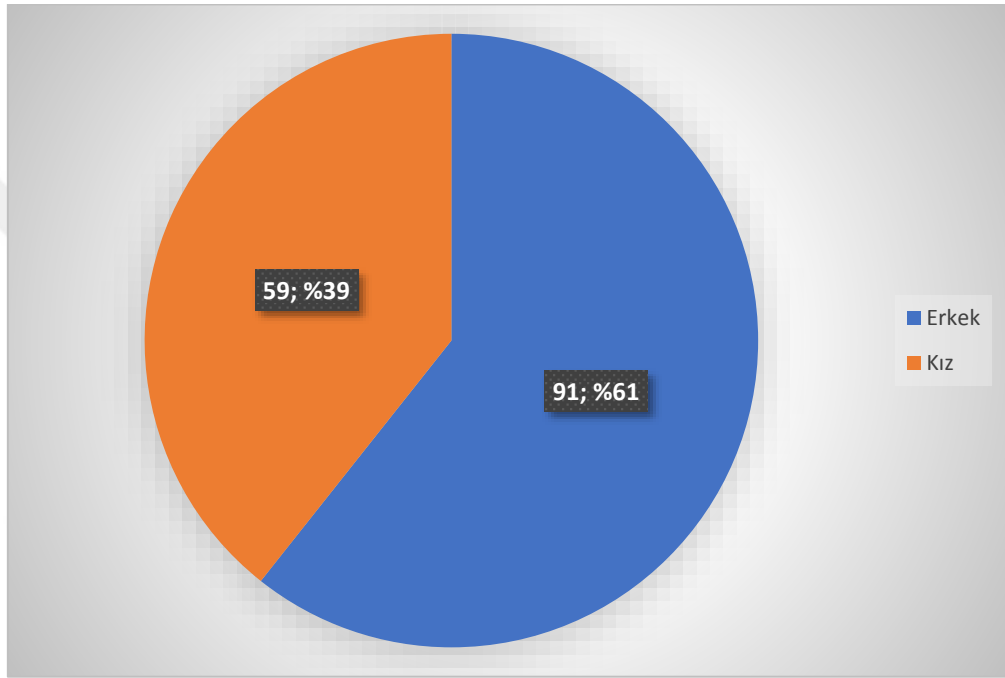
Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca, sayı ve yüzde) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi ve normal dağılıma uymadıkları bulundu. Bağımlı gruplarda iki yüzde arasındaki farkı değerlendirmek için Mc Nemar, bağımsız gruplarda iki grup

arasındaki değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmada, inek sütü alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 150 hasta değerlendirildi. Bu 150 hastanın 36'sında (%24), klinik öykü ve fizik muayene sonrasında tekli besin alerjisi olarak sadece süt alerjisi düşünülürken, 114'ünde (%76) ise çoklu besin alerjisi şüphesi vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 59'u (%39,3) kız, 91'i (%60,7) erkekti (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Hastaların süt alerjisi ile ilişkili semptomlarının başlama yaşının ortancasının 3 (2-6) ay [ortanca (25 persentil-75 persentil)] olduğu bulundu. Hastaların başvuru yaşlarının ortancası 6 (4-9) ay iken, süt sIgE ölçüm yaşlarının ortancası 10,6 (6,0-16,9) ay olarak bulundu.

Doğum şekli bilgilerine ulaşılan 89 hastadan 27'si (%31) normal vajinal yolla (NSVY) doğarken, 62'si (%69) sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Doğum zamanlarının ortancası 38 (38-39) hafta olarak bulundu. Doğum ağırlıklarının ortancası ise 3255 (2920-3540) gr idi. Hastaların sadece anne sütü alma sürelerinin ortancası 6 (6-6) aydı. Anne sütü aldıkları sürenin ortancası 9 (6-14) ay iken ek gıdaya başlama yaşlarının ortancası da 6 (6-6) aydı (Tablo 4.1).

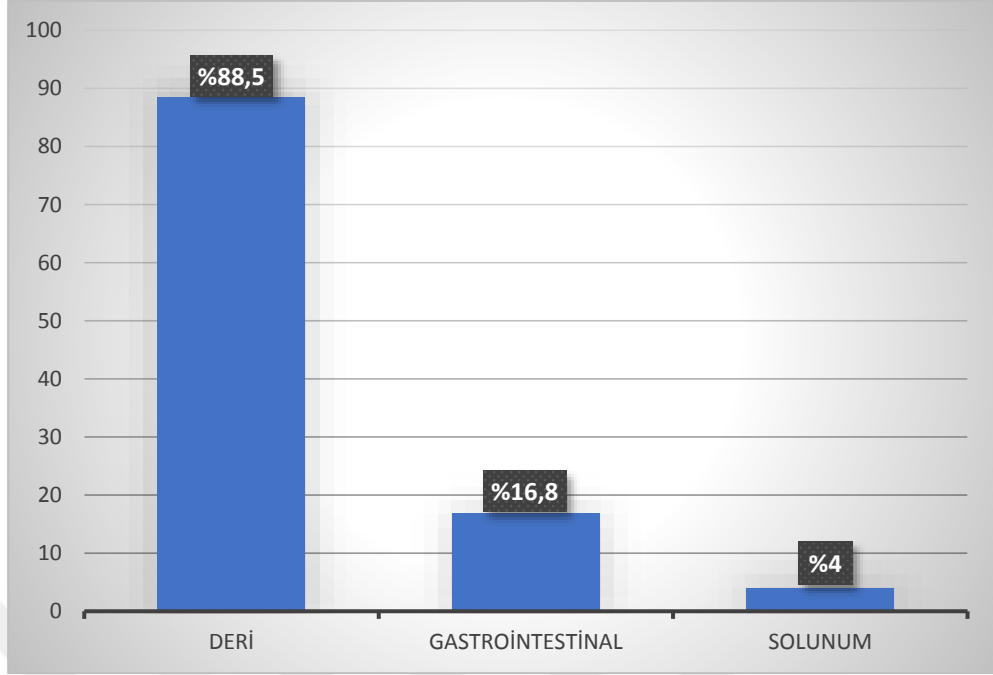
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet	
Kız	59 (%39,3)
Erkek	91 (%60,7)
Semptomların başlama yaşı (ay) *	3 (2-6)
Başvuru yaşı (ay) *	6 (4-9)
Süt sIgE ölçüm yaşı (ay) *	10,6 (6-16,9)
Doğum şekli	
NSVY	27 (%31)
C/S	62 (%69)
Doğum zamanı (hafta) *	38 (38-39)
Doğum ağırlığı (gr) *	3255 (2920-3540)
Anne sütü alma süresi (ay) *	9 (6-14)

* ortanca, (25 persentil – 75 persentil)

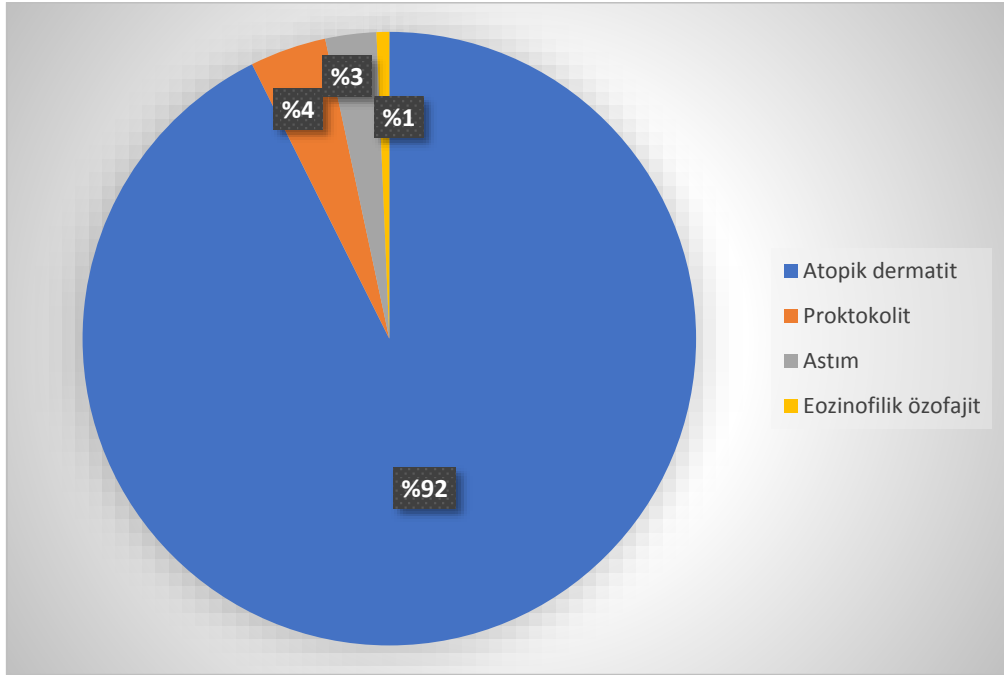
NSVY: Normal Vajinal Yol C/S:Sezaryen

Hastaların 130'unda (%88,5) deri bulguları vardı. 25 hastada (%16,8) gastrointestinal sistem bulguları, 6 hastada (%4) solunum sistemi bulguları vardı. Hastaların 4'ünde (%2,6) ise anafilaksi öyküsü mevcuttu (Şekil 4.2).



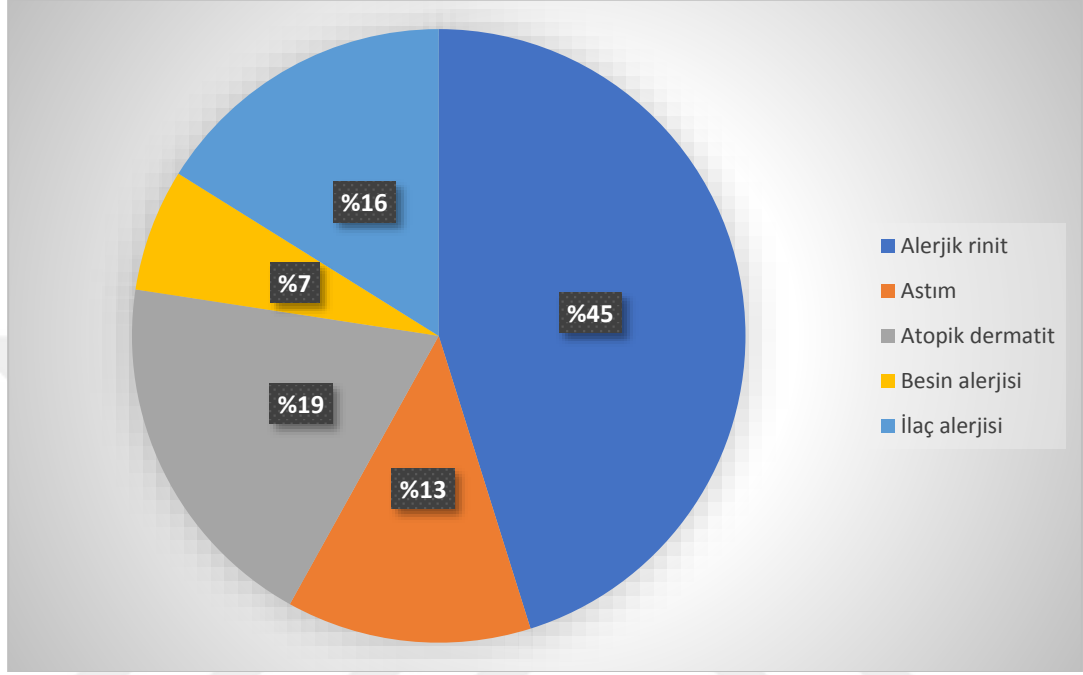
Şekil 4.2. Hastaların Başvuru Semptomlarının Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda eşlik eden alerjik hastalıklar sorgulandığında; 138 hastada (%92,1) atopik dermatit, 4 hastada (%2,7) astım, 6 hastada (%4) proktokolit, 1 hastada (%0,7) eozinofilik özofajit tanısı olduğu görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Eşlik Eden Alerjik Hastalıklar

Hastaların 27'sinin (%18) ailesinde alerjik hastalık öyküsü mevcuttu. Bu 27 aileden, 4'ünde (%13) astım, 14'ünde (%45) alerjik rinit, 6'sında (%19) atopik dermatit, 2'sinde (%7) besin alerjisi, 5'inde ise (%16) ilaç alerjisi vardı (Şekil 4.4). Hastaların hiçbirinin ailesinde anafilaksi öyküsü yoktu.



Şekil 4.4. Atopi Öyküsü Olan Ailelerdeki Hastalıkların Dağılımı

Hastaların eozinofil sayılarının ortanca değeri 360 (220-600) olarak bulundu. Total IgE sayılarında ise ortanca değer 19,50 (5,60-97,60) IU/ml idi. İnek sütü ekstresiyle yapılan DPT sonuçlarına bakıldığında, 40 hastaya (%27) deri testi yapıldığı ve tamamının testinin pozitif sonuçlandığı görüldü. İnek sütü ekstresiyle yapılan DPT'si pozitif sonuçlanan hastaların endürasyon çapının ortancası 5 (4-7) mm olarak bulundu. (Tablo 4.2)

Süt sIgE ölçümlerinde ise Immulite yöntemi ile yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerlerin ortancası 0,20 (0,10-1,60) kU/L iken, ImmunoCAP yöntemi ile elde edilen değerlerin ortancası 0,1 (0,01-0,87) kU/L idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Eozinofil Sayısı, Total IgE ve Spesifik IgE Sonuçları

Laboratuvar Testleri	Sonuçlar
Eozinofil sayısı	360 (220-600)
Total IgE (IU/ml) *	19,50 (5,60-97,60)
İnek sütü ekstresiyle yapılan DPT (mm) *	5 (4-7)
Spesifik IgE (kU/L) *	
Immulate	0,20 (0,10-1,60)
ImmunoCAP	0,1 (0,01-0,87)

* ortanca (25 persentil – 75 persentil).

DPT: Deri Prik Testi

Immulate yöntemiyle yapılan süt sIgE ölçümlerinde 81 hasta (%54) Class 0 olarak sonuçlanırken, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan süt sIgE ölçümlerinde ise 88 hasta (%58,1) Class 0 olarak; Immulate'ta süt sIgE değeri Class 2 olarak sonuçlanan hasta sayısı 26 (%17,3) iken, ImmunoCAP'taki süt sIgE değeri Class 2 olarak sonuçlanan hasta sayısı 29 (%19,6) olarak bulundu. Immulate yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değeri Class 5 olan 2 hasta (%1,3) saptanırken, ImmunoCAP'ta yapılan ölçümlerde süt sIgE sonucu Class 5 olarak bulunan hasta sonucu yoktu. Hasta serumlarında Immulate ve ImmunoCAP yöntemleriyle ayrı ayrı yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçların skorlama sistemine göre sınıflandırılması ve yüzdelerin karşılaştırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Immulate ve ImmunoCAP Sonuç Skorlarının Karşılaştırılması

Hasta sayısı (%)	Class 0	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5	Class 6
Immulate	81 (%54)	18 (%12)	26 (%17,3)	14 (%9,3)	4 (%2,7)	2 (%1,3)	5 (%3,3)
ImmunoCAP	88 (%58,1)	16 (%10,8)	29 (%19,6)	10 (%6,8)	3 (%2)	-	4 (%2,7)

Hastaların, Immulite yöntemi ile yapılan sIgE ölçümlerinde Class 0 olarak sonuçlanan 81 hastanın 77'sinde (%95) ImmunoCAP yöntemi ile yapılan sIgE ölçüm sonuçları da Class 0 olarak bulundu. Hastaların, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan sIgE ölçümlerinde Class 0 olarak sonuçlanan 86 hastanın 77'sinde (%89) Immulite yöntemiyle yapılan sIgE sonuçları da Class 0 olarak bulundu.

Hastaların, Immulite yöntemi ile yapılan sIgE ölçümlerinde Class 2 olarak sonuçlanan 26 hastanın 18'inde (%69,2) ImmunoCAP yöntemi ile yapılan sIgE ölçüm değerleri de Class 2 olarak sonuçlandı. Hastaların, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan sIgE ölçümlerinde Class 2 olarak sonuçlanan 29 hastanın 18'inde (%62,1) Immulite yöntemiyle yapılan sIgE ölçüm değerleri de Class 2 olarak sonuçlandı.

Spesifik IgE ölçümü sonrası Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri arasında her bir skora göre yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Tüm grup Class karşılaştırmasında grup sayısı çok fazla olduğu için p değeri bulunamadı.

Tablo 4.4. Immulite ve ImmunoCAP Sonuç Skorlarının Kendi Aralarında Karşılaştırılması

		ImmunoCAP Class						Toplam	
		0	1	2	3	4	6		
Immulite Class	0	Sayı	77	2	2	0	0	0	81
		Immulite%	% 95	% 2,5	% 2,5	% 0	% 0	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 89	% 12,5	% 6,9	% 0	% 0	% 0	% 53,4
	1	Sayı	6	10	2	0	0	0	18
		Immulite%	% 33,3	% 55,6	% 11,1	% 0	% 0	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 7	% 62,5	% 6,9	0%	% 0	% 0	% 12,2
	2	Sayı	3	4	18	1	0	0	26
		Immulite%	% 11,5	% 15,4	% 69,2	% 3,8	% 0	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 3,5	% 25	% 62,1	% 10	% 0	% 0	% 17,6
	3	Sayı	2	0	7	5	0	0	14
		Immulite%	% 14,3	% 0	% 50	% 35,7	% 0	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 2,3	% 0	% 24,1	% 50	% 0	% 0	% 9,5
	4	Sayı	0	0	0	3	1	0	4
		Immulite%	% 0	% 0	% 0	% 75	% 25	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 0	% 0	% 0	% 30	% 33,3	% 0	% 2,7
	5	Sayı	0	0	0	1	1	0	2
		Immulite%	% 0	% 0	% 0	% 50	% 50	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 0	% 0	% 0	% 10	% 33,3	% 0	% 1,4
6	Sayı	0	0	0	0	1	4	5	
	Immulite%	% 0	% 0	% 0	% 0	% 20	% 80	% 100	
	ImmunoCAP%	% 0	% 0	% 0	% 0	% 33,3	% 100	% 3,4	
Toplam	Sayı	88	16	29	10	3	4	150	
	Immulite%	% 58,1	% 10,8	% 19,6	% 6,8	% 2	% 2,7	% 100	
	ImmunoCAP%	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100	

Hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak yapılan süt sIgE ölçümlerinde, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sonuçları karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,846$; $p<0,001$). (Tablo 4.5).

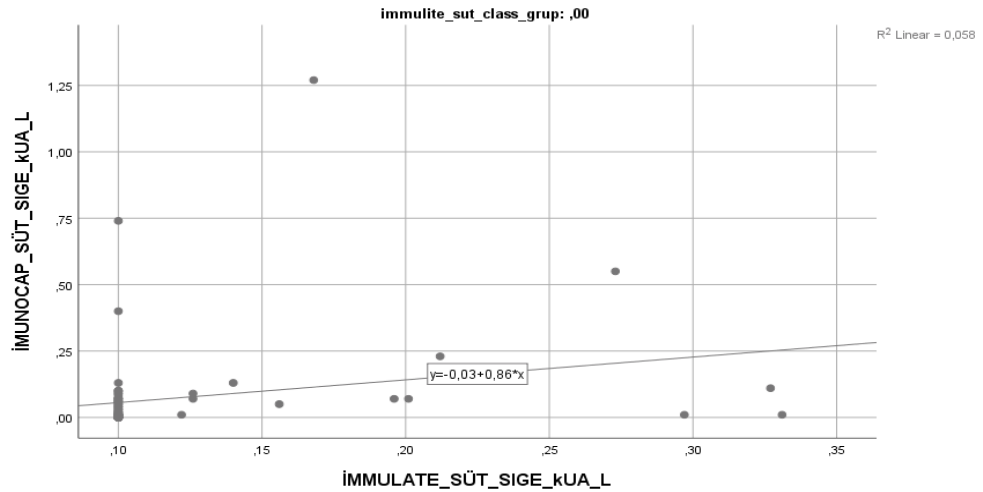
Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değerleri Class 0 olarak sonuçlanan hastalardan ayrı bir grup oluşturuldu. Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değerleri Class 1-2-3 olarak sonuçlanan hastalar ve Class 4-5-6 olarak sonuçlanan hastalar da kendi aralarında gruplandırıldı. Class 0 olarak sonuçlanan 81 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,378$; $p= 0,001$). Class 1-2-3 olarak sonuçlanan 58 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,682$; $p<0,001$). Class 4-5-6 olarak sonuçlanan 11 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında zayıf korelasyon bulunmasının yanında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r= 0,378$ $p= 0,020$). (Tablo 4.5).

Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değerleri Class 0 olarak sonuçlanan hastalardan ayrı bir grup oluşturuldu. Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değerleri Class 1-2 olarak sonuçlanan hastalar, Class 3-4 olarak sonuçlanan hastalar ve Class 5-6 olarak sonuçlanan hastalar da kendi aralarında gruplandırıldı. Class 1-2 olarak sonuçlanan 44 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,559$; $p<0,001$). Class 3-4 olarak sonuçlanan 18 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,597$; $p= 0,009$). Class 5-6 olarak sonuçlanan 7 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde korelasyon bulunmasının yanında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r= 0,708$ $p= 0,075$). (Tablo 4.5).

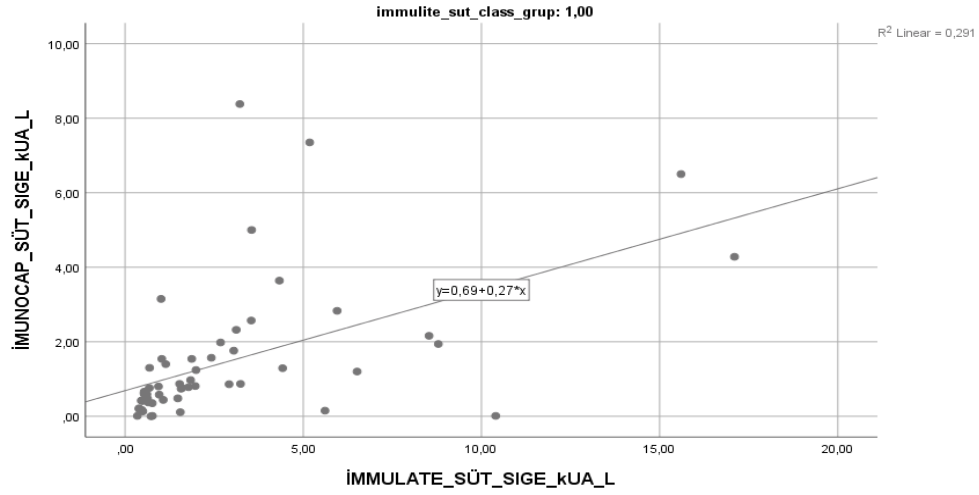
Tablo 4.5. Immulite Yöntemiyle Ölçülen Spesifik IgE Sonuç Skorlarına Göre Immulite-ImmunoCAP Korelasyonu

	n	r	p
Tüm Grup (Class 0-1-2-3-4-5-6)	150	0,846	<0,001
Class 0	81	0,378	0,001
Class 1-2	44	0,559	<0,001
Class 3-4	18	0,597	0,009
Class 5-6	7	0,708	0,075
Class 1-2-3	58	0,682	<0,001
Class 4-5-6	11	0,686	0,020

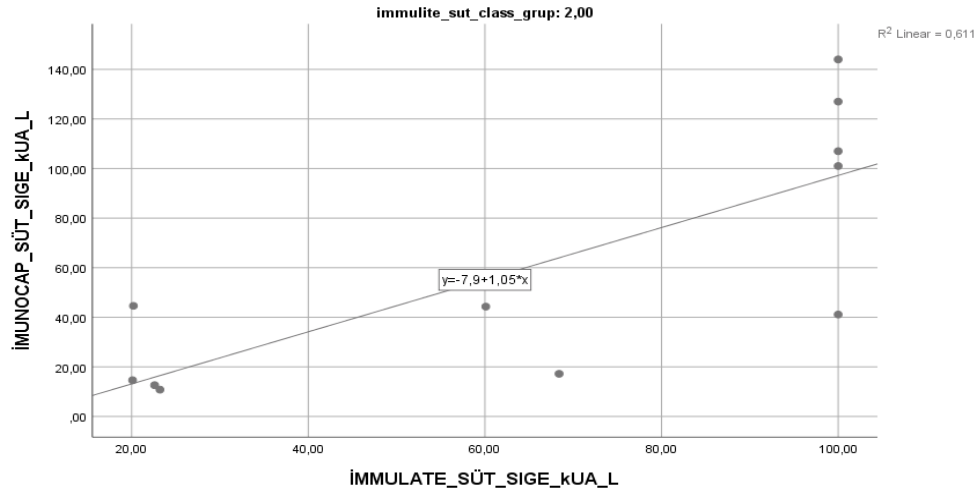
Immulate ve ImmunoCAP yöntemleriyle bakılan süt sIgE sonuçlarının Class 0, Class 1-2-3 ve Class 4-5-6 olarak gruplandırılarak yapılan korelasyon analizinin grafik olarak gösterimi Şekil 4.5'te 4.6'da ve 4.7'de gösterilmiştir. Üç grubun karşılaştırmasında $p=0,026$ bulundu.



Şekil 4.5. Immulite Yöntemiyle Spesifik IgE Sonucu Class 0 Olanların Immulite-ImmunoCAP Korelasyon Grafiği



Şekil 4.6. Immulite Yöntemiyle Spesifik IgE Sonucu Class 1-2-3 Olanların Immulite-ImmunoCAP Korelasyon Grafiği



Şekil 4.7. Immulite Yöntemiyle Spesifik IgE Sonucu Class 4-5-6 Olanların Immulite-ImmunoCAP Korelasyon Grafiği

Immulate yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE sonucu Class 0 olarak sonuçlanan hastalardan ayrı bir grup oluşturuldu. Süt sIgE sonucu Class 1-2-3 olarak sonuçlanan hastalar ve sIgE sonucu Class 4-5-6 olarak sonuçlanan hastalar da kendi aralarında gruplandırılarak, gruplar arasındaki uyuma bakıldı. Class 0 ve Class 1-2-3 olarak sonuçlanan grupların kendi aralarındaki uyumun yüksek olduğu görülürken Class 4-5-6 olarak sonuçlanan grupların kendi arasındaki uyumun ise düşük olduğu görüldü. Bu uyumla ilgili bilgiler Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Class 0, Class 1-2-3, Class 4-5-6 Arasındaki Uyum

		ImmunoCAP Class				
		0	1-2-3	4-5-6	Toplam	
Immulite Class	0	Sayı	77	4	0	81
		Immulite%	% 95	% 5,1	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 89	% 7,3	% 0	% 53,4
	1-2-3	Sayı	11	47	0	58
		Immulite%	% 19	% 81	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 12,8	% 85,5	% 0	% 39,2
	4-5-6	Sayı	0	4	7	11
		Immulite%	% 0	% 36,4	% 63,6	% 100
		ImmunoCAP%	% 0	% 7,3	% 100	% 7,4
	Toplam	Sayı	88	55	7	150
		Immulite%	% 58,1	% 37,2	% 4,7	% 100
		ImmunoCAP%	% 100	% 100	% 100	% 100

Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE sonucu Class 0 olarak sonuçlanan hastalardan ayrı bir grup oluşturuldu. Süt sIgE sonucu Class 1-2 olarak sonuçlanan hastalar, sIgE sonucu Class 3-4 olarak sonuçlanan hastalar ve sIgE sonucu Class 5-6 olarak sonuçlanan hastalar kendi aralarında gruplandırılarak, gruplar arasındaki uyuma bakıldı. Dört grubun karşılaştırmasında $p=0,022$ bulundu. Class 1-2, Class 3-4 olarak sonuçlanan grupların kendi aralarındaki uyumun yüksek olduğu görülürken, Class 5-6 olarak sonuçlanan grupların kendi arasındaki uyumun düşük olduğu görüldü. Bu grupların kendi aralarındaki uyum ise Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Class 0, Class 1-2, Class 3-4, Class 5-6 Arasındaki Uyum

		ImmunoCAP Class					
		0	1-2	3-4	5-6	Toplam	
Immulite Class	0	Sayı	77	4	0	0	81
		Immulite%	% 95	% 5,1	% 0	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 89	% 8,9	% 0	% 0	% 53,4
	1-2	Sayı	9	34	1	0	44
		Immulite%	% 20,5	% 77,3	% 2,3	0	% 100
		ImmunoCAP%	% 10,5	% 75,6	% 7,7	0	% 29,7
	3-4	Sayı	2	7	9	0	18
		Immulite%	% 11,1	% 38,9	% 50	% 0	% 100
		ImmunoCAP%	% 2,3	% 15,6	% 69,2	% 0	% 12,2
	5-6	Sayı	0	0	3	4	7
		Immulite%	% 0	% 0	% 42,9	% 57,1	% 100
		ImmunoCAP%	% 0	% 0	% 23,1	% 100	% 4,7
	Toplam	Sayı	88	45	13	4	150
		Immulite%	% 58,1	% 30,4	% 8,8	% 2,7	% 100
		ImmunoCAP%	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100

Immulite yöntemiyle yapılan sIgE ölçümlerinde süt sIgE değeri 0,35 kU/L'nin üzerinde ancak yumurta akı sIgE değeri 0,35 kU/L'nin altında olan hasta sayısı 8 olarak bulundu. Bu hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,987$; $p<0,001$). (Tablo 4.8).

Immulite yöntemiyle yapılan sIgE ölçümlerinde hem süt hem de yumurta akı sIgE değeri 0,35 kU/L'nin üzerinde olan hasta sayısı 45 olarak bulundu. Bu hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerleri

karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,931$; $p<0,001$). (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Immulite Yöntemiyle Ölçümde Sadece Süt sIgE (+) Olan ve Süt sIgE (+) Yumurta Akı sIgE (+) Olan Grupların Korelasyonu

	n	r	p
Süt sIgE (+) Yumurta akı sIgE (-)	8	0,987	<0,001
Süt sIgE (+) Yumurta akı sIgE (+)	45	0,931	<0,001

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda inek sütü alerjisi şüphesiyle başvuran veya takip edilen 150 hastanın, tam katı yöntemi kullanan ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweeden) sistemi ile yarı katı yöntemi kullanan Immulite (Siemens, Frimley, UK) sistemi kullanılarak ölçülen süt sIgE düzeylerinin korelasyonuna bakıldı. Hastaların %61'i erkekti. Şikayetlerinin başlama yaşlarının ortancası 3 (2-6) ay, başvuru yaşlarının ortancası ise 6 (4-9) aydı. Hastaların eşlik eden alerjik hastalıklarına bakıldığında %92 ile en çok atopik dermatitin olduğu görülürken; %18'inin ailesinde de alerjik hastalıklar olduğu tespit edildi. Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değeri 0,35 kU/L'den düşük sonuçlanan ve test sonucu negatif olarak değerlendirilen hastaların sayısı 81 (%54) iken, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değeri 0,35 kU/L'den düşük sonuçlanan ve test sonucu negatif olarak değerlendirilen hastaların sayısı 88 (%58,1) olarak bulundu. 150 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu.

İnek sütü alerjisi, çocukluk çağında sık görülen besin alerjilerinden birisidir. İnek sütü alerjisi IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve karma tip mekanizmalarla ortaya çıkar. IgE aracılı besin alerjilerinin tanısında deri prik testi uygulanarak veya serumda süt sIgE ölçümü yapılarak inek sütü proteinlerine karşı duyarlanma gösterilebilir. Süt sIgE, DPT yapmanın kontrendike olduğu hastalarda, duyarlanmanın gösterilmesinde önemi olan in vitro testlerdendir. Serumda süt sIgE ölçümü tam katı ve yarı katı yöntemlerle yapılabilir.

İnek sütü alerjisinde hastanın öyküsünün iyi bir şekilde alınması önemlidir. Semptomların ne zaman başladığı, ne kadar sürdüğü, inek sütü ya da inek sütü içeren besin alındıktan ne kadar süre sonra şikayetlerinin başladığı özellikle sorgulanmalıdır. Hastanın öyküsü alındıktan sonra fizik muayene ile değerlendirilmesinin ardından tanının doğrulanması için bazı testler yapılır. Bunlar deri prik testi, besin yükleme testi, sIgE ölçümü ve son zamanlarda kullanılmaya başlanan bileşene dayalı moleküler testlerdir. Ayrıca eliminasyon diyeti de kullanılan yöntemlerden birisidir. Hasta, inek sütünden veya inek sütü içeren besinden uzak kaldığında şikayeti olmuyorsa, inek sütü

veya inek sütü içeren besini tükettiğinde Şikayeti oluyorsa, bu durum da tanı koymada yardımcı olmaktadır.

İnek sütü alerjisi tanısı koymada ve izlemde önemli olan laboratuvar testlerinden birisi serumda süt sIgE ölçümüdür. Spesifik IgE ölçümünde tam katı ve yarı katı yöntemler kullanılmaktadır. Tam katı yöntemlerden olan ImmunoCAP yöntemi besin alerjilerinde kestirim (cut-off) değerlerin belirlenmesinde kullanılan ve yaygın kabul gören bir yöntemdir. Literatürdeki birçok alıŐma, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan ölçümler sonucu elde edilen değerler baz alınarak hazırlanmıŐtır. Bunun yanında, yarı katı yöntemlerden olan Immulite yöntemi de literatürde yerini almaya baŐlamıŐtır. Ancak buna rağmen besin alerjilerinde sIgE değerlerini belirlerken, ImmunoCAP ve Immulite yöntemleri arasındaki korelasyonu inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır.

Çalışmamızda süt alerjisi Şüphesiyle başvuran veya takip edilen 150 hastanın demografik verileri, semptomları, laboratuvar değerleri, eşlik eden alerjik hastalıkların varlığı değerlendirildi. Hastalardan aynı anda alınan örnekte Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri ile ayrı ayrı ölçülen serum süt sIgE değerleri karşılaŐtırıldı.

ÇalıŐmamızdaki hastaların çoğunluğunda (%88,5) deri bulguları ön plandaydı. Daha az sıklıkta gastrointestinal ve solunum yolu semptomları vardı. ÇalıŐmamızla benzer Şekilde, Martorell ve ark. yaptığı, 409 hastanın değerlendirildiği çok merkezli çalışmada inek sütü alerjisi Şüphesiyle başvuran hastaların %94'ünde deri bulguları olduğu tespit edildi (31). Hacettepe niversitesi'nde yapılan, besin alerjisi Şüphesi olan 315 hastanın dahil edildiği çalışmada, en sık başvuru nedeninin %94'le deri bulguları olduğu saptandı (4). İnek sütü alerjisi olan, 64 hastayla ve 215 hastayla yapılan iki ayrı çalışmada hastaların tamamına yakınında en sık başvuru nedeninin deri bulguları olduğu görüldü (32,33). Dodi ve ark. yaptığı çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak deri bulguları daha az sıklıktaydı ve hastaların yarısında mevcuttu (34).

Hastaların eşlik eden diğer alerjik hastalıklarının varlığı sorgulandığında; %92,1 gibi oldukça yüksek oranda atopik dermatitin, daha az sıklıkta astımın eşlik ettiği görüldü. Çalışmamıza benzer Şekilde, Hawi ve ark. yaptığı, 0-6 yaş arasındaki, inek sütü alerjisi Şüphesi olan 211 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların

%78,9'unda atopik dermatit saptandı (35). Kılıç ve ark. yaptığı çalışmada ise inek sütü alerjisi olan hastaların %65'inde atopik dermatitin, %7,5'inde astımın, %22'sinde ise ürtikerin eşlik ettiği görüldü (32).

Hastaların ailelerindeki atopik hastalık öyküleri araştırıldığında 27 hastanın (%18) ailesinde alerjik hastalık olduğu tespit edildi. Bunlar içinde en sık alerjik rinit, daha az sıklıkta astım ve atopik dermatit öyküsü mevcuttu. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, literatürdeki çalışmalarda ailelerinde atopi öyküsü olan hasta oranlarının daha fazla olduğu görüldü. Martorell ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %42 iken, Kılıç ve ark. yaptığı çalışmada ise %78 olarak bulundu (31,32). New York'ta yapılan, inek sütü alerjisi nedeniyle takip edilen 100 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise hastaların ailelerindeki atopi oranı %94 olarak saptandı (36). 4 ailede (%13) astım, 14 ailede (%45) alerjik rinit ve 6 ailede (%19) atopik dermatit öyküsü mevcuttu.

Literatürde detaylı bir araştırma yapıldığında 90'lı yılların başından itibaren ImmunoCAP yöntemiyle, 90'lı yılların ortalarından itibaren ise Immulite yöntemiyle yapılan spesifik IgE ölçüm sonuçlarının yayınlanmaya başladığı görülmektedir. Aradan geçen 30 yılı aşkın sürede ImmunoCAP yöntemiyle elde edilen sIgE değerleri, başta süt olmak üzere birçok besin ve inhalen alerjisi tanısı koymak için cut-off değerler olarak belirlenmiştir. Bunun yanında Immulite yöntemiyle elde edilen süt spesifik IgE değerlerini içeren çalışmalar da mevcuttur. Ancak, bir alerjen için Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle aynı anda yapılan ölçümler sonrası elde edilen sIgE değerlerini karşılaştıran ve korelasyonuna bakan yayınların sayısı oldukça azdır. Bu konuda ilk yapılan çalışma, 2008 yılında sonuçları yayınlanan ve New York'ta yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmaya 50 hasta dahil edilmiştir ve süt, yumurta, fıstık, kedi, huş ağacı alerjenlerine karşı oluşan sIgE sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; ImmunoCAP yöntemiyle elde edilen süt sIgE değerleri kullanılarak belirlenen cut-off değerlerinin, Immulite yöntemiyle elde edilen süt sIgE değerlerinin yorumlanması için kullanılamayacağı belirtilmiştir. Kullanılması halinde hasta yönetiminin ve tedavisinin değişebileceği vurgulanmıştır (37).

Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerlerinin karşılaştırıldığı ve korelasyonunun araştırıldığı yayınların yakın zamanda yayınlanmaya başlamasının yanında, ülkemizde bu konuda yayınlanmış bir çalışma

henüz mevcut değildir. Bu yönden bakıldığında çalışmamız, tam katı ve yarı katı yöntemlerle ölçülen süt sIgE değerlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Literatüre bakıldığında, 150 hastanın değerlendirildiği bu çalışmamız birçok çalışmaya kıyasla daha fazla hastanın dahil edildiği bir çalışma olmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak elde edilen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında, pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,846$; $p<0,001$). Bulduğumuz bu değer, literatürde Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerlerinin korelasyonunu araştıran çalışmalarda elde edilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü.

Yang ve ark. tarafından, aralarında inek sütünün de olduğu 10 besinin ve 6 inhalan alerjenin kullanıldığı korelasyon çalışmasında, 100 hastada Immulite ve ImmunoCAP ile ölçülen süt serum sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,847$; $p<0,001$). Ancak bununla birlikte Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen sIgE değerleri arasında fark olduğu belirtildi. İki yöntem arasında sIgE değerlerinin bu farklılığının testler için hazırlanan alerjen numunelerinin homojen olmamasından kaynaklı olabileceği vurgulandı. Bir yöntemle elde edilen değerlerin diğer yöntemle elde edilen değerlere uyarlanabilir olması için ölçüm yapılan materyallerin uluslararası olarak standartize edilmesinin gerekli olduğu belirtildi. Bununla birlikte tek bir laboratuvarda yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerlerle çalışıldığı için, laboratuvarlar arası sonuç farkının değerlendirilmesi açısından bu çalışmanın yetersiz olduğu da eklenmiştir (38).

Hamilton ve ark. süt sIgE değeri 0,1 kU/L'nin üzerinde ölçülen 135 hastayla yaptığı çalışmada, Immulite ve ImmunoCAP ile ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında yüksek korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bununla birlikte Immulite yöntemiyle elde edilen süt sIgE değerlerinin, ImmunoCAP yöntemiyle elde edilen değerlere kıyasla ortalama 2,33 kat yüksek olduğu bulundu. Bu oran yumurta akında Immulite lehine 4,85 kat yüksek bulundu. Literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerleri arasındaki farkın daha kabul edilebilir olduğu belirtildi (39).

Sato ve ark. yaptığı çalışmada Immulite yöntemiyle elde edilen süt sIgE değerlerinin süt alerjisi tanısı koymada kullanılabilmesinin yanında, ImmunoCAP ile saptanan cut-off değerlerle eşleştirilemeyeceğini ve birbirlerinin yerine kullanılmaması gerektiğini vurguladı. ImmunoCAP yöntemi ile yapılan süt sIgE ölçüm değerleri 0,35 kU/L'nin altında sonuçlanan bazı hastaların serum örnekleri, Immulite yöntemiyle yapılan süt sIgE ölçümlerinde 0,35 kU/L'nin üzerinde sonuç verdi. Benzer şekilde, Immulite yöntemiyle yapılan süt sIgE ölçüm değerleri 0,35 kU/L'nin üzerinde sonuçlanan bazı hastaların serum örnekleri, ImmunoCAP yöntemi ile yapılan süt sIgE ölçümlerinde 0,35 kU/L'nin altında sonuç verdi. Çalışmamızda da benzer şekilde; Immulite yöntemiyle yapılan süt sIgE ölçümlerinde 81 hastanın (%54) sonucu 0,35 kU/L'nin altında sonuçlanırken, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan süt sIgE ölçümlerinde ise 88 hastanın (%58,1) sonucu 0,35 kU/L'nin altında sonuçlandı ve test sonucu negatif olarak değerlendirildi. ImmunoCAP yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt alerjisi düşünülmemeyen 7 hastada, Immulite yöntemi ile yapılan ölçümlerde süt alerjisi düşünülebileceği sonucunu elde ettik. Yine bu çalışmada Immulite yöntemiyle yapılan ölçümler sonrası elde edilen süt sIgE değerlerinin, ImmunoCAP yöntemi ile yapılan ölçümler sonrası elde edilen süt sIgE değerlerine göre ortalama 2 kat yüksek olduğu saptandı (40).

Hawi ve ark. yaptıkları çalışmada, süt alerjisi şüphesiyle veya süt alerjisi tanısıyla çalışmalarına dahil ettikleri 211 hastayı, yaşı 12-24 ay arasında olanlar ve 25-72 ay arasında olanlar şeklinde iki gruba ayırarak değerlendirdiler. İki gruptaki hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle yapılan ölçümler sonrası elde edilen süt sIgE değerlerini kendi aralarında karşılaştırdılar. 25-72 ay arasındaki hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerleri arasındaki uyumun, 12-24 ay arasındaki hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerleri arasındaki uyuma kıyasla daha yüksek olduğunu gösterdiler. Böylece ileri yaşlar için iki yöntem arasındaki korelasyonun daha iyi olduğunu ve birbirlerinin yerine kullanılabileceğini belirttiler. Farklı yaşlarda hastaları çalışmalarına dahil ettikleri için elde ettikleri sonuçların güçlü olduğunu ifade ettiler. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta grupları içerisinde eşlik eden hastalığı bulunanlardan çalışılan serum örneklerinin süt sIgE sonuçlarına etkisini dikkate almadıklarını da eklediler. Antijen-antikor farklılıkları, alerjen kaynaklarının benzer

olmaması nedeniyle Immulite ve ImmunoCAP yöntemlerinin direkt birbirlerinin yerine kullanılamayacağı sonucuna vardılar. Bu nedenle de süt alerjisi tanısı alan hastaların takiplerinin ve aralıklı sIgE ölçümlerinin tek bir test kullanılarak yapılması gerektiğini vurguladılar (35).

Lee ve ark. tarafından Kore'de yapılan, 2009 yılında yayınlanan, 10 inhalen alerjen ve aralarında inek sütünün de olduğu 4 besin alerjeninin kullanıldığı, 56 hastanın Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,862$; $p<0,001$). Bu değerlerin bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere benzer olduğunu gördük. Diğer çalışmalarda belirtildiği gibi bu çalışmada da iki yöntem arasındaki teknik farklar ve analiz yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle, hastaların sIgE düzeylerini takip eden klinisyenlerin bu iki testi birbirlerinin yerlerine kullanmaması gerektiği vurgulandı (25).

Park ve ark. tarafından 8 inhalen alerjen ve aralarında inek sütünün de olduğu 6 besin alerjeni kullanılarak yapılan çalışmada, Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak elde edilen sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,897$; $p<0,001$). Spesifik IgE değerleri Class 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olarak skorlandıktan sonra yapılan karşılaştırmada pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,861$; $p<0,001$). Çalışmamızda, hastaların sIgE sonuçlarını Class 0, Class 1-2, Class 3-4, Class 5-6 şeklinde ve Class 0, Class 1-2-3, Class 4-5-6 şeklinde gruplandırarak bu gruplar arasındaki korelasyonu da değerlendirdik. Class 0, Class 1-2, Class 3-4, Class 1-2-3 ve Class 4-5-6 gruplarının kendi aralarında yaptığımız karşılaştırmasında, korelasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunurken Class 5-6 olan grubun korelasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Buradan hareketle, süt sIgE değeri çok yüksek olan gruplarda korelasyonun bozulduğu sonucuna vardık. Park ve ark. yaptığı bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde; yöntem farklılıkları nedeniyle her iki testle elde edilen süt sIgE sonuçlarının birbirlerinin yerlerine kullanılamayacağı belirtildi (41).

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, Immulite yöntemiyle sadece süt sIgE ölçümü yaptığımız hastalardan süt sIgE değeri pozitif olan hastaları belirledik. Bu hastaların sayısı 8'di. Ardından, Immulite yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE

değeri pozitif olarak değerlendirilen bu hastaların, ImmunoCAP yöntemiyle ölçülen süt sIgE değerlerini karşılaştırdık. Yaptığımız karşılaştırmada pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğunu bulduk ($r= 0,987$; $p<0,001$). Bunun yanında Immulite yöntemiyle hem süt sIgE hem de yumurta akı sIgE ölçümü yaptığımız hastalar içerisinde süt ve yumurta akı sIgE değerlerinin her ikisi de pozitif olarak değerlendirilen hastaları belirledik. Bu hastaların sayısı ise 45'ti. Bu 45 hastanın Immulite yöntemi kullanılarak elde edilen süt sIgE değerleri ile ImmunoCAP yöntemiyle ölçülen süt sIgE değerlerini karşılaştırdığımızda da pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğunu bulduk ($r= 0,931$; $p<0,001$). Buna göre bir hastanın tek bir alerjene duyarlı olmasıyla birden çok alerjene duyarlı olmasının, farklı yöntemlerle elde edilen sIgE değerleri arasındaki korelasyonu etkilemediği sonucuna vardık.

Çalışmamızda Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri ile yapılan ölçümler sonrası elde edilen süt sIgE değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulunmuş olsa da; iki ölçüm yöntemi arasında, test için kullanılacak örneklerin hazırlanma şekline, analiz yöntemine kadar olan aşamalarda farklılıklar olduğu için, bu iki ölçüm yöntemiyle elde edilen sIgE değerleri birbirlerinin yerlerine kullanılması literatürde de bildirildiği gibi uygun değildir. Serum sIgE sonuçlarının toplumların genetik, beslenme vs. gibi etmenlerden etkilendiği bildirilmektedir ve bizim toplumumuzda süt sIgE'nin iki farklı yöntem kullanılarak karşılaştırıldığı, bu konuda bilinen ilk çalışma olması nedeniyle bulgularımız önemlidir. Çalışmamızda Immulite yöntemiyle ölçülen serum süt sIgE değerlerinin, ImmunoCAP yöntemiyle yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerlerle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Literatürde ImmunoCAP yöntemiyle yapılmış çalışma sayısı daha fazladır. Daha ekonomik olan ve daha kolay sonuç veren Immulite yöntemi için de besin provokasyon testlerini planlamak amacıyla sIgE cut-off değerlerinin belirleneceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniğine IgE aracılı süt alerjisi semptomları ve/veya besin ilişkili atopik dermatit semptomları ile başvuran veya süt alerjisi nedeniyle takip edilen 0-18 yaş arasındaki 150 hasta dahil edildi.
2. 150 hastadan 36'sında (%24) tekli besin alerjisi olarak sadece inek sütü alerjisi düşünülürken, 114'ünde (%76) ise çoklu besin alerjisi düşünüldü.
3. Hastaların 59'u (%39,3) kız, 91'i (%60,7) erkekti.
4. 130 hasta (%88,5) deri ile ilgili, 25 hasta (%16,8) gastrointestinal sistemle ilgili, 6 hasta ise (%4) solunum sistemiyle ilgili şikayetler tarifledi.
5. Hastaların semptomlarının başlama yaşlarının ortancası 3 (2-6) ay, başvuru yaşlarının ortancası 6 (4-9) ay, süt sIgE ölçüm yaşlarının ortancası ise 10,6 (6-16,9) ay olarak hesaplandı.
6. Hastaların 138'inde (%92,1) atopik dermatit, 4'ünde (%2,7) astım, 6'sında (%4) proktokolit, 1'inde (%0,7) eozinofilik özofajit tanıları da vardı.
7. 150 hastanın 27'sinin ailesinde alerjik hastalık öyküsü vardı. Bu 27 aileden 4'ü (%13) astım, 14'ü (%45) alerjik rinit, 6'sı (%19) atopik dermatit, 2'si (%7) besin alerjisi, 5'i (%16) ilaç alerjisi öyküsü verdi.
8. Hastaların eozinofil sayılarının ortanca değeri 360 (220-600) olarak hesaplandı.
9. Total IgE değerlerinin ortancası 19,50 (5,60-97,60) IU/ml şeklinde bulundu.
10. Süt sIgE değerlerine bakıldığında Immulite yöntemiyle yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerlerin ortancası 0,20 (0,10-1,60) kU/L, ImmunoCAP ile yapılan ölçümler sonrası elde edilen değerlerin ortancası 0,1 (0,01-0,87) kU/L şeklinde bulundu.
11. Immulite yöntemiyle yapılan sIgE ölçümünde 81 hastanın (%54) sonucu Class 0 olarak sonuçlandı ve negatif olarak değerlendirildi. ImmunoCAP yöntemiyle yapılan ölçümde ise 88 hastanın (%58,1) sonucu negatif olarak değerlendirildi.

12. Hastaların Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle ölçülen süt sIgE sonuçları karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,846$; $p<0,001$).
13. Immulite ve ImmunoCAP yöntemiyle yapılan ölçümlerde süt sIgE değeri Class 0 olarak sonuçlanan gruplar karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r=0,378$; $p=0,001$).
14. Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak yapılan süt sIgE ölçümleri Class 1-2-3 olarak sonuçlanan gruplar karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,682$; $p<0,001$). Class 4-5-6 olarak sonuçlanan grupların karşılaştırılmasında da yine pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,686$; $p= 0,020$).
15. Immulite ve ImmunoCAP yöntemleri kullanılarak yapılan süt sIgE ölçümleri Class 1-2 olarak sonuçlanan gruplar karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,559$; $p<0,001$). Class 3-4 olarak sonuçlanan gruplar karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulundu ($r= 0,597$; $p= 0,009$). Class 5-6 olarak sonuçlanan gruplar karşılaştırıldığında ise pozitif yönde korelasyon bulunmasının yanında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($r= 0,708$ $p= 0,075$).
16. Literatürde Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle yapılan ölçümlerin korelasyonunun incelendiği çalışmaların sayısının az olmasının yanında, çalışmamızda elde edilen sonuçların çoğu yayınla uyumlu olduğu görüldü.
17. Çalışmamızın sonucunda Immulite ve ImmunoCAP yöntemleriyle elde edilen süt sIgE değerleri karşılaştırıldığında pozitif yönde korelasyon saptansa da örneklerin hazırlanmasından sonuçların elde edilmesine kadar olan aşamalarda farklılıklar olduğundan, bu iki yöntemin birbirlerinin yerine kullanılmasını önermiyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(4):906–20.
2. Venter C, Smith PK, Fleischer DM. Asia Pacific Allergy Food allergy prevention: Where are we in 2023? *Asia Pacific Allergy* . 2023;10–5415.
3. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
4. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Nov;32(6).
5. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, Berg A Von, Beyer K, et al. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. Vol. 21, *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010. p. 1–125.
6. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Nov 1;134(5):1016-1025.e43.
7. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;69(8):1026–45.
8. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(2).
9. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 May;121(5):1219–24.
10. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Vol. 133, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2014.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;69(8):992–1007.
12. Ciğerci Günaydın N. İnek Sütü Allerjisine Güncel Yaklaşım. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2019;7(2):146–55.

13. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. Contribution of Molecular Allergen Analysis in Diagnosis of Milk Allergy. Vol. 17, Current Allergy and Asthma Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017 Jul.
14. Özçeker D. Approach to cow's milk allergy in childhood. Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine. 2015 Aug 8;1(2):108–14.
15. Cesur RP. Çocuklarda İnek Sütü Proteini Alerjisi. TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;2(2):314–22.
16. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A review of the new guidelines. World Allergy Organization Journal. 2018 Feb 7;11(1).
17. Shahin RY, Abo Ali FH, Nour Melek NA, Abd Elateef IA, Attia MY. Study of selective immunoglobulin A deficiency among Egyptian patients with food allergy. Central European Journal of Immunology. 2020;45(2):184–8.
18. Johansson SGO, Bennich H. Immunological Studies of an Atypical (Myeloma) Immunoglobulin. Immunology. 1967;13:381–94.
19. Midyat L. Alerjide Tanısal Testler Deri Testleri, IgE ve Spesifik IgE. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2010;41(2):87–94.
20. Tamay Z, Öneş Ü, Güler N. Diagnostic Value of Radioallergosorbent (RAST) Test in Allergic Diseases. Istanbul Tıp Fak Mecmuası. 2004;67(1):37–42.
21. Hamilton RG, Franklin Adkinson N. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. Vol. 114, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004. p. 213–25.
22. Glovsky MM. Measuring Allergen-Specific IgE Where Have We Been and Where Are We Going? In: Methods in Molecular Biology. 2007. p. 205–19.
23. Bulat Lokas S, Plavec D, Rikić Pišković J, Živković J, Nogalo B, Turkalj M. Allergen-Specific IgE Measurement: Intermethod Comparison of Two Assay Systems in Diagnosing Clinical Allergy. J Clin Lab Anal. 2017 May 1;31(3).
24. Goikoetxea M, Sanz M, García B, Mayorga C, Longo N, Gamboa P, et al. Specific IgE Determination Techniques Recommendations for the Use of In Vitro Methods to Detect Specific Immunoglobulin E: Are They Comparable? J Investig Allergol Clin Immunol. 2013;23(7):448–54.

25. Lee YW, Sohn JH, Lee JH, Hong CS, Park JW. Allergen-specific IgE measurement with the IMMULITE 2000 system: Intermethod comparison of detection performance for allergen-specific IgE antibodies from Korean allergic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2009 Mar;401(1–2):25–32.
26. Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. Vol. 11, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 216–21.
27. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. Vol. 127, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2011. p. 576–84.
28. Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor- β 1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol*. 2003 Aug 1;33(8):2307–15.
29. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Aug 1;70(8):963–72.
30. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. Vol. 131, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. p. 813–4.
31. Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: Clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34(2):46–53.
32. Kılıç M, Taşkın E. Evaluation of the clinical features of children diagnosed with IgE-mediated food allergy. *Asthma Allergy Immunology*. 2015;13:6–14.
33. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. Vol. 119, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. p. 1272–4.
34. Dodi G, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Total serum IgE levels as predictor of the acquisition of tolerance in children with food allergy: Findings from a pilot study. *Front Pediatr*. 2022 Oct 20;10.
35. Al Hawi Y, Nagao M, Furuya K, Sato Y, Ito S, Hori H, et al. Agreement between predictive, allergen-specific IgE values assessed by immunoCAP and IMMULITE 2000 3gAllergy™ assay systems for milk and wheat allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Jan 1;13(1):141–53.

36. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(2).
37. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 May;121(5):1219–24.
38. Yang J, Lee H, Choi AR, Park KH, Ryu JH, Oh EJ. Comparison of allergen-specific IgE levels between Immulite 2000 and ImmunoCAP systems against six inhalant allergens and ten food allergens. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 Nov 17;78(7–8):606–12.
39. Hamilton RG, Mudd K, White MA, Wood RA. Extension of food allergen specific IgE ranges from the ImmunoCAP to the IMMULITE systems. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2011 Aug;107(2):139–44.
40. Sato S, Ogura K, Takahashi K, Sato Y, Yanagida N, Ebisawa M. Usefulness of antigen-specific IgE probability curves derived from the 3gAllergy assay in diagnosing egg, cow's milk, and wheat allergies. *Allergology International*. 2017 Apr 1;66(2):296–301.
41. Park KH, Lee J, Sim DW, Lee SC. Comparison of singleplex specific ige detection immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. *Ann Lab Med*. 2018;38(1):23–31.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ahmet CERAN

II- Eğitim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi (2019-...)

Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2016)

Sivas Fen Lisesi (2005-2009)

Sivas Yavuz Selim İlköğretim Okulu (1997-2005)

III- Ünvanlar

Doktor

IV- Mesleki Deneyim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-...)

İstanbul Sultangazi İlçe Sağlık Müdürlüğü (2016-2019)

V- Bilimsel Etkinlikleri

1. Mart 2021 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi NRP (Neonatal Resüsitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
2. Haziran 2021 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği ÇİYAD (Çocuklarda İleri Yaşam Desteği) Eğitimi, Katılımcı
3. Kasım 2021 Ankara, Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı, Katılımcı
4. Aralık 2021 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi/Çocuk Hastanesi EKG Kurs Programı, Katılımcı
5. Mayıs 2022 Ankara, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Besin Alerjisi ve Anafilaksi Sempozyumu, Katılımcı
6. Mayıs 2022 Ankara, Ankara, Ankara Şehir Hastanesi/Çocuk Hastanesi Çocuk Radyoloji Direkt Grafi Kurs Programı, Katılımcı

7. Kasım 2023 Ankara, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Besin Alerjisi ve Anafilaksi Sempozyumu, Katılımcı
8. Kasım 2023 Ankara, Ankara Pediatri Kongresi, Katılımcı




EKLER

EK-1: HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU				
T.C. KİMLİK NO				
AD- SOYAD				
DOĞUM TARİHİ				
CİNSİYET		0. KIZ 1. ERKEK		
TELEFON				
DOĞUM ŞEKLİ:		0. NSVY 1. C/S		
DOĞUM KİLOSU (GR)				
SADECE ANNE SÜTÜ ALIM SÜRESİ (AY)				
EK GIDAYA BAŞLAMA SÜRESİ (AY)				
AİLEDE ALERJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ				
CİLT SEMPTOMLARI	GİS SEMPTOMLARI	SOLUNUM SEMPTOMLARI	NÖROLOJİK SEMPTOMLAR	KVS SEMPTOMLARI
0. YOK	0. YOK	0. YOK	0. YOK	0. YOK
1. ATOPIK DERMATİT	1. VAR	1. VAR	1. VAR	1. VAR
2. ÜRTİKER				
3. ANJİOÖDE M				
ANAFİLAKSİ				
EŞLİK EDEN ALERJİK HASTALIK				
EOZİNOFİL SAYISI				
TOTAL IGE				
DPT				
SÜT sIGE (IMMULITE)				
SÜT sIGE (IMMUNOCAP)				

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E2-22-1841 No'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği'nde yapılması planlanan Prof. Dr. Ersoy CİVELEK'in sorumlu araştırmacı olduğu "Süt Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Süt Spesifik IgE Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi " konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

22/06/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Süt Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Süt Spesifik IgE Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ersoy CİVELEK						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Allerji ve İmmünoloji						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi						
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-						
	DESTEKLEYİCİ	-						
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-						
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>						
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>						
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Ahmet CERAN'ın tezi)							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Süt Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Süt Spesifik IgE Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-22-1841	Tarih: 22/06/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Süt Allerjisi Şüphesi Olan Çocuklarda Tam Katı ve Yarı Katı Yöntemle Ölçülen Serum Süt Spesifik IgE Ölçümleri Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gönde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Otm. Üye, Mehmet Hilmi SEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-3: TEZ DANIŞMANI DEĞİŞİKLİĞİ FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.09.2023-276872



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--276872
Konu : Dr.Ahmet CERAN hK.(Tez Danışmanı
Değişikliği)

11.09.2023

ANKARA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 08.09.2023 tarihli Dr.Ahmet CERAN hK.(Tez Danışmanı Değişikliği) konulu ve 276792
sayılı yazı,

Hastaneniz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği uzmanlık öğrencisi Dr.Ahmet CERAN'nın Tez Danışmanı Prof.Dr. Ersoy ÇİVELEK'in, Hastanenizdeki görevinden ayrılması sebebi ile yerine Doç.Dr.Betül KARAATMACA'nın tez danışmanı olarak görevlendirilmesi Dekanlığımızca uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:İlgi yazı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSVKC4RF75* Pin Kodu :42152

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Ernah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Keş Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bölge için: Mehmet ÇINAR

Unvanı: Laborant

Tel No: 03123042051



Evrak Tarih ve Sayısı: 08.09.2023-276792



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Sayı : E-46418926-100--276792
Konu : Dr.Ahmet CERAN hK.(Tez Danışmanı
Değişikliği)

08.09.2023

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Asistanı Dr.Ahmet CERAN'nın Tez Konusundaki Tez Danışmanı Prof.Dr. Ersoy ÇİVELEK'in, Hastanemizdeki görevinden ayrılması sebebi ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusununda onayı ile yeni Tez Danışmanı Doç.Dr.Betül KARAATMACA olarak belirlenmiş olup;
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Aziz Ahmet SUREL
SUAM Müdürü

Ek:Dilekçe (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS9KC3M555* Pin Kodu :02552

Belge Takip Adresi : <https://www.natkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selişkiye
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40

Web:<http://sbu.edu.tr>

Keş Adresi:sbu@sbu01.kep.tr

Bilgi için: Aziz Ahmet SUREL
Uyvanı: SUAM Müdürü

