



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEKİMLERİ,
AİLE HEKİMLERİ VE PRATİSYEN HEKİMLERİN
İNEK SÜTÜ ALERJİSİ HAKKINDAKİ ALGILARI VE
BİLGİ SEVİYELERİ**

Dr. DİLARA ERTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2024



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEKİMLERİ,
AİLE HEKİMLERİ VE PRATİSYEN HEKİMLERİN
İNEK SÜTÜ ALERJİSİ HAKKINDAKİ ALGILARI VE
BİLGİ SEVİYELERİ**

Dr. DİLARA ERTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. RECEP SANCAK

SAMSUN – 2024

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının başından itibaren benim ilgi ve merakımı destekleyerek bana tecrübeleri ve engin bilgisiyle danışmanlık yapan Prof. Dr. Recep Sancak başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yan dal uzmanları, hemşireleri ve personeline,

Asistanlığın bana en büyük hediyesi dostum Pelin Çelik'e, asistanlık hayatımda bana sürekli destek olan Handenur Koca, Hale Örs, Gülizar Bakır ve Alev Cansu Certel'e, artık burda olmayan kıdemliliğimin büyük desteği Sema Eser'e,

Her zaman yardıma hazır hematoloji ve onkoloji yandalcılarımız Oğuz Dinçer, Hülya Kangal ve Alper Uygun'a,

Her zaman yanımda hissettiğim yenidoğan ve yoğun bakım ve hemato servis ekiplerine ve elbette en başta hayranlık duyduğum, örnek aldığım her zaman desteğini ve tecrübesini bize sunan mentorum ve beraber çalışma şansını defalarca yakaladığım değerli hocam Prof. Dr. Canan Seren'e sonsuz teşekkürler

İşimde ve hayatımda etiği öğreten canım annem ve elbette herşeyin üstündeki biricik teyzoşuma

Mucizem, cennet gözlü melek kızım Bilge Ece'ye

Sonsuz teşekkürlerimi minnet sevgi ve saygımı sunarım.

Dr. Dilara ERTAŞ

BEYAN

‘Pediatristler, Aile Hekimleri ve Pratisyen Hekimlerin İnek Sütü Alerjisi hakkındaki algıları ve bilgi seviyeler’’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Dilara ERTAŞ

17.01.2024



ÖZET

Amaç: Besin alerji ve intoleransı giderek daha sık karşılaşılan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Ülkemiz doktora başvuru sebeplerinden önde gelen büyüme gelişme geriliği ve kabızlık gibi semptomların mevcudiyetinde ilk akla gelen tanılar arasında yerini almaya başlamıştır. İnek sütü protein alerjisi ise çocukluk çağının en sık gıda alerjisi olarak her alandan hekimin ilk aklına gelen tanı olmaktadır. Bu çalışmada başlangıçta hastanemize dış merkezden yönlendirilen inek sütü protein alerjisi ön tanıli hastaların semptomatolojisi, laboratuvar bulguları, klinik, eliminasyon ve provokasyon yanıtları değerlendirilmiştir. Tanı doğruluğunun tartışmalı olması üzerine akla gelen ilk düşünce olan ‘İnek sütü protein alerjisini yeterince tanıyor muyuz?’ sorusunun cevaplanması amacıyla aktif çalışan aile hekimlerine ve çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimlerine ve pratisyen hekimlere düzenlenen anketle devam etmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji ve Çocuk Gastroenteroloji Polikliniklerimizde 1 Ocak 2015 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında inek sütü protein alerjisi ön taşıyla yönlendirilen 1 yaş altı hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, semptomları, laboratuvar bulguları, beslenme parametreleri ve eliminasyon provokasyon yanıtlarına dair veriler kaydedildi. Online veya telefonla ulaşılabilen şehir hastanelerinde ve üniversite hastanelerinde görev yapmakta olan pratisyen, aile hekimleri ve pediatristlerinden oluşan doktor grubunu içeren çalışma grubuna oluşturulan inek sütü protein alerjisi semptomatolojisi formu uygulandı.

Bulgular: Çalışma kapsamında 80 hasta (41 kız, 39 erkek) incelendi. Kız/erkek oranı 1,05 idi. Hastaların tanı yaşı ortalama 3 (min-maks: 15 gün- 11 ay) ay olarak bulundu. Hastaların 33’ünde (%41.2) geliş semptomu kanlı gaita olup en sık başvuru sebebiydi; 32’sinde (%40.0) atopik dermatit ikinci sıklıkta başvuru nedeniydi; 15’inde (%18.75) huzursuzluk ve kusma başvuru nedeniydi. Deri prick testi hastaların 55’ine (%68,75) uygulandı: 13’ünde (%23.63) süt pozitif reaksiyon saptandı. Spesifik IgE hastaların 44’üne (%55.0) bakıldı 7’sinde (%15.9) pozitif 3’ünde (%6.81) düşük pozitif saptandı. Çalışmaya alınan 80 hekim (53 kız, 27 erkek) anket formunu doldurdu. Hekimlerin 19’u (%23.75) çocuk sağlığı hastalıkları uzmanı, 17’si(%21.25) çocuk sağlığı

hastalıkları asistanı, 4'ü(%5.0) aile hekimi uzmanı, 32'si(%40.0) aile hekimi asistanı ve 8'i(%10.0) pratisyen olduklarını beyan ettiler. Formu dolduran hekimlerin 53'ü (%66.25) kadın, 27'si(%33.75) erkek olup tecrübe yılları ortalama 5.68 idi. Daha önce çocuk allerji immünoloji bölümünde daha önce çalışanlar 29 (%36.25) hekim olarak saptandı. Çalışma yerleri: üniversite hastanesi 50(%62.50) hekim, eğitim araştırma hastanesi:14 (%17.50)vehekim, aile sağlığı merkezi: 9 (%11.25)hekim ve devlet hastanesi:7 (%8.75) hekim idi.

Tartışma ve Sonuç: Uygulanan anket formu ile görüldüğü üzere tıp eğitiminde usta-çırak ilişkisi ve tecrübe çok kıymetlidir. Besin alerjileri tanı konması ve tedavisi açısından gerek aileler gerek hekimler açısından zor bir süreçtir. Bu süreci en iyi şekilde yönetebilmek için özellikle pratisyen hekimler olmak üzere aile hekimlerinin tanı da rehber kullanması ya da ileri basamak tedavi için hastayı yönlendirmesi gereksiz eliminasyon diyetlerinden ve hidrolize mama kullanımından koruyabilir. Tıp eğitiminin tüm basamaklarında eğitimin ve araştırma merakının artması temenni edilebilir. Hekimlerin güncel bilgilere en rahat ulaşımı olan kongrelerin sayısı ve katılımın kolaylaştırılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnek sütü protein alerjisi, Besin alerjileri

ABSTRACT

Objective: Food allergy and intolerance have become increasingly prevalent health issues. In our country, they have begun to take a prominent place among the leading reasons for doctor visits, especially in the presence of symptoms such as growth retardation and constipation. Cow's milk protein allergy is the most common food allergy in childhood, being the first diagnosis that comes to mind for physicians in various fields. In this study, the symptoms, laboratory findings, clinical aspects, and responses to elimination and provocation of patients initially referred to our hospital with a preliminary diagnosis of cow's milk protein allergy from external centers have been evaluated. Considering the controversial nature of the diagnostic accuracy, an active survey has been conducted with family physicians, pediatricians, and general practitioners to answer the question, "Do we know cow's milk protein allergy well enough?"

Materials and Methods: Between January 1, 2015, and December 31, 2022, infants under the age of one, who were referred with a preliminary diagnosis of cow's milk protein allergy, were included in the study conducted at the Pediatric Allergy and Immunology and Pediatric Gastroenterology Polyclinics of Ondokuz Mayıs University. Demographic characteristics, symptoms, laboratory findings, nutritional parameters, and elimination-provocation responses of the patients were recorded. A cow's milk protein allergy symptomatology form was applied to the study group, consisting of practitioners, family physicians, and pediatricians working in city hospitals and university hospitals, who could be reached online or by phone.

Results: Within the scope of the study, 80 patients (41 females, 39 males) were examined, with a female-to-male ratio of 1.05:1. The average age at diagnosis was found to be 3 months (min-max: 15 days - 11 months). Rectal bleeding was the most common presenting symptom in 33 patients (41.2%), followed by atopic dermatitis in 32 patients (40%), and restlessness and vomiting in 15 patients (18.75%). Skin prick tests were conducted on 55 patients (68.7%), with positive reactions to milk identified in 13 patients (16.2%). Specific IgE tests were performed on 44 patients (55%), with 7 patients (8%) showing positive results and 3 patients (3.75%) having low positive results. The study included 80 physicians (53 females, 27 males) who completed the

survey form. Among them, 19 (23.75%) were pediatric health specialists, 17 (21.25%) were pediatric health residents, 4 (5%) were family medicine specialists, 32 (40%) were family medicine residents, and 8 (10%) were general practitioners. Of the physicians who filled out the form, 53 (66.25%) were female, 27 (33.75%) were male, with an average experience of 5.68 years. Among them, 29 (36.25%) had previous experience working in the pediatric allergy and immunology department.

Their workplaces were distributed as follows: university hospital (50 physicians, 62.5%), training and research hospital (14 physicians, 17.5%), family health center (9 physicians, 11.25%), and state hospital (7 physicians, 8.75%)

Discussion and Conclusion: As seen from the administered survey form, mentorship and experience are highly valued in medical education. Diagnosing and treating food allergies can be a challenging process for both families and physicians. To manage this process effectively, especially for general practitioners and family physicians, it may be beneficial for them to use diagnostic guides or refer patients for advanced treatment, thus preventing unnecessary elimination diets and the use of hydrolyzed formulas. Encouraging an increase in education and research curiosity at all levels of medical education can be recommended. Increasing the number of congresses and facilitating participation for physicians, providing them with the easiest access to current information, can also be suggested.

Keywords: food allergy, cow's milk allergy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 İnek Sütü Protein Alerjisi.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. İnek sütü Alerjenleri.....	5
2.1.4. Mukozal immun sistem ve fizyopatoloji.....	6
2.1.4.1. Mukozal immun sistem.....	7
2.1.4.2.Patogenez	10
2.1.4.2.1. IgE aracılı reaksiyonlar	10
2.1.4.2.2. Non-IgE-aracılı reaksiyonlar.....	13
2.1.4.2.3 Miks tip reaksiyonlar	13
2.1.5. Klinik özellikler	14
2.1.5.1. IgE aracılı besin alerjisi semptomları.....	15
2.1.5.1.1. GIS tutulumu.....	15
2.1.5.1.1.1. Oral alerji sendromu.....	15
2.1.5.1.1.2. Gastrointestinal anafilaksi	16
2.1.5.1.2. Cilt tutulumu	16
2.1.5.1.2.1. Ürtiker ve anjioödem	16
2.1.5.1.2.2. Atopik egzama/dermatit	17
2.1.5.1.2.3. Kontakt ürtiker	17
2.1.5.1.3. Solunum sistemi tutulumu	17
2.1.5.1.3.1. Alerjik rinokonjonktivit	17
2.1.5.1.3.2.Akut bronkospazm	18
2.1.5.1.4. Besin bağımlı anafilaksi	18

2.1.5.1.5. Besine bağılg egzersizle oluşarı anafilaksi	19
2.1.5.2. Non-IgE-aracılıklı besin alerjisi semptomları	20
2.1.5.2.1. Besin Proteini ilişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP)	20
2.1.5.2.2. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES).....	20
2.1.5.2.3. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE).....	21
2.1.5.2.4. Kontakt Dermatit.....	21
2.1.5.2.5. Dermatitis herpetiformis (DH).....	22
2.1.5.2.6. Heiner sendromu	22
2.1.5.3. Miks tip alerjik reaksiyonlar	23
2.1.5.3.1. Eozinofilik özofajit	23
2.1.5.3.2 Eozinofilik gastroenterit.....	24
2.1.5.3.3. Astım.....	25
2.1.5.3.4. Atopik dermatit ve besin alerjisi	25
2.1.6. Besin alerjilerinde tanı	27
2.1.6.1. Öykü.....	27
2.1.6.2. Laboratuvar testleri	28
2.1.6.2.1. İnvitro testler	28
2.1.6.2.1.1. Spesfik IgE ölçümü	28
2.1.6.2.1.3. Bazofil aktivasyon testi (BAT)	29
2.1.6.2.2. İn vivo testler	29
2.1.6.2.2.1. Deri prik testi	29
2.1.6.2.2.2. Oral yükleme testi	30
2.1.7 Tedavi	31
2.1.7.1. Akut semptomatik tedavi	31
2.1.7.2. Uzun dönem tedavi planlaması	32
2.8. Besin alerjilerinde izlem	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Planlaması	34
3.3 Etik Kurul.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Eğitim ile İlgili Özellikler.....	37
4.2 Çalışma gruplarının verilerinin istatistiksel değeriendirilmesi	40
4.2.1. İnek Sütü Alerjisi Genel Bilgilerin Ölçümü.....	40
4.2.2. Semptomataik İnceleme	47

4.2.3. İnek Sütü Alerjisi Tanısının Konulması.....	49
4.2.4. İnek Sütü Alerjisi Tedavi ve Takibi	52
5. TARTIŞMA	57
5.1. İnek Sütü Alerjisi Genel Bilgilerin Verilerinin Yorumlanması	60
5.2.Semptomatojik inceleme.....	65
5.3.İnek Sütü Alerjisi Tanısı Verilerinin Yorumlanması	69
5.4 İnek Sütü Alerjisi Tedavi ve Takibi Verilerinin Yorumlanması.....	71
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKÇA	79
8. EKLER	92
8.1. Etik Kurul Kararı	92
8.2. Çalışmanın Benzerlik Raporu	93
8.3.Anket Formu	94
8.4. Çalışmanın İstatistik Tabloları	99

SİMGELER ve KISALTMALAR

BALT	: Bronş İlişkili Lenfoid Doku
BGG	: Büyüme Gelişme Geriliği
BSA	: Bovin Serum Albumin
ÇYKPBYT	: Çift Yönlü Kör Plasebo Kontrollü Besin Yükleme Testi
DPT	: Deri Prick Testi
EAACI	: Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
IgA	: Immunglobulin A
IgE	: Immunglobulin E
IgG	: Immunglobulin G
IgG4	: Immunglobulin G4
LT	: Lökotrien
ÖRN	: Örneğin
Sp IgE	: Spesifik IgE
TGF-B	: Tumor Growth Faktör- beta
Th1	: T helper hücre 1
Th2	: T helper hücre 2
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TREG	: T Regülatör
VB	: Ve benzeri

TABLolar

Tablo 1: EAACI 2013 güncellemesinde klinik sınıflama

Tablo 2: yanında Dünya alerji örgütü 2023 güncellemesinde klinik sınıflama

Tablo3: Spesifik IgE düzeyleri değerlendirme

Tablo 4: Deri Prick Testinde İlaç Kesilme Süreleri

Tablo 5:Hastaların semptom ve laboratuvar bulguları

Tablo 6: Hekimlerin uzmanlık alanı ve çalışma yılı dağılımları

Tablo 7:Hekimlerin uzmanlık alanları ve çalışma yerleri dağılımları

Tablo 8: Hekimlerin daha önce ç.allerji immünoloji bilim dalında çalışmaları

Tablo 9:Aylık hasta sayısı, çocuk hasta yüzdesi

Tablo 10: Hekimlere sorulan en sık besin alerjisi uzmanlık alanı kıyaslamaları

Tablo 11: Hekimlere sorulan besin alerjisi bilim dalında çalışma karşılaştırmaları

Tablo 12: Hasta Çalışma Grubunun Alerji Dağılımları

Tablo 13: Daha önce tanı koyma ve tanıda kaynak kullanımı

Tablo 14: Hekimlerin inek sütü alerjisi tanıli hasta prevelansları

Tablo 15: Hekimlerin Kendini Yeterlilik Hakkında Düşünceleri

Tablo 16: İnek Sütü Alerjisinin Tanımlamasının Uzmanlık Alanlarına Göre Dağılım

Tablo 17: Çalışma yılına göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 18: Bilim dalında çalışmaya göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 19: Hekimlerin immünoloji olmayan ters gıda reaksiyonu yanıt dağılımı

Tablo 20: Non-immun aracılı ters gıda reaksiyonları sorusunun cevap dağılımları

Tablo 21: Hekimlerin zamanlama ve bekledikleri semptomlar ve hasta semptomları

Tablo 22:Hekimlerin zamanlama ve bekledikleri semptomlar ve hasta semptomları

Tablo 23: Hekimlerin zamanlama ve bekledikleri semptomlar ve hasta semptomları

Tablo 24: Hekimlere göre tanısal testlerin güvenilirliği

Tablo 25: Hekimlerin IgE aracılı inek sütü alerjisi koymada tanı test tercihleri

Tablo 26: Hekimlerin IgE aracısız inek sütü alerjisi koymada tanı test tercihleri

Tablo 27: Hekimlerin altın standart tanı testi cevapları

Tablo 28: Daha önce bilim dalında çalışmaya göre yanıt dağılımı

Tablo 29: Çalışma yılına göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 30: Uzmanlık alanlarına göre yanıt dağılımı

Tablo 31: Daha önce bilim dalında çalışmaya göre yanıt dağılımı

Tablo 32: Çalışma yılına göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 33: Hekimlerin mama tercihleri

Tablo 34: Hekimlerin önerdiği replasman tedavileri



ŞEKİLLER

Şekil 1: Türk Alerji İmmunoloji Derneğinin ters gıda reaksiyonları sınıflaması

Şekil 2: Oral Tolerans Gelişimi

Şekil 3: IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonu



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi 2014 anafilaksi yönergeleri rehberine göre gıda alerjisi toplumda anafilaksinin en yaygın tetikleyicisidir (1). Besin alerjisi bir gıdaya maruz kalındığında mast hücreleri, bazofilleri aktive eden spesifik gıda proteinlerine yönelik İmmünglobulin E (IgE) antikorları aracılı veya eozinofilleri, T hücrelerini içeren diğer hücresel işlemlerle meydana gelen anormal reaksiyonlardır (2).

Besin alerjileri gittikçe daha sık görülmekle birlikte inek sütü protein alerjisi küçük çocuklarda en sık görülen alerji olup gastroözefagial reflü, infantil kolik gibi silik-spesifik olmayan semptomlardan anafilaktik reaksiyonlara kadar geniş yelpazede klinik verebilir (3, 4).

Ailelerin tanımladığı besin alerji reaksiyonlarının bir kısmı immünolojik değildir. İnek sütü protein alerjisi çok çeşitli klinik tablolardan sorumlu tutulabilir. IgE aracılı; maruziyetten dakikalarla iki saat içinde ortaya çıkan cilt, orofaringeal, solunum sistemi veya kardiyovasküler sistemi tutabilen hafif semptomlardan anafilaksiye kadar geniş bir semptom yelpazesine sahiptir. Miks tip; eozinofilik gastrointestinal sistem tutulumları: karın ağrısı mide bulantısı kusma ishal gibi gastrointestinal sistem bulgularıyla, atopik dermatit gibi cilt bulgularından sorumlu tutulabilir. Immünglobulin E aracılı olmayan reaksiyonlar; gıda proteinine bağlı enterokolit, proktit-proktokolit enteropati ve Heiner sendromu vb. bulgularıyla klinik çeşitlilikten sorumludur. İlerleyen dönemlerde alerjik rinit ve astıma yatkınlık oluşturduğu düşünülse de genelde hastalar belli bir süreden sonra sütü tolere edebildiği gözlemlenmiştir (5).

Kazein, beta laktoglobulin ve alfa laktoglobulin başlıca süt alerjenleri olup akut alerji tablosundan bunlara karşı yönlendirilen IgE sorumludur. Bu proteinler pişirildiğinde konformasyonel epitopların kaybı dolayısıyla hastaların besini tolere ettiği gözlemlenmiştir (6).

Klinik çeşitlilik dolayısıyla ayrıntılı anamnez; aile öyküsü, eşlik eden alerjik rahatsızlıklar, semptom çıkış süresi ve devamlılığı ek besin alımı alınması vb. titizlikle tekrar tekrar sorgulanarak olası intolerasyon- farklı besin alerjileri ekarte

edilmelidir. Daha sonra yapılacak fizik muayenede özellikle cilt, orofarinks ve anal muayene ile bulgular desteklenmelidir (7).

Unutulmaması gereken en önemli ayrıntı inek sütü protein alerjisi için altın tanı standart çift kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testi olsa da bu hem deneyimli eleman hem de oluşacak ciddi yan etkiler ve materyal eksikliği nedeniyle oldukça zordur. Yardımcı laboratuvar tetkikleri olan: spesifik IgE ölçümü, deri prick testi, bazofil aktivasyon testi kullanılır. Tüm bunlara ek olarak gereğinde eliminasyondan fayda gören hastalarda eliminasyon diyetine devam edilebilir (8).

Besin alerjilerinin kesin tedavi yöntemi, alerjeni elimine etmektir (9-10). Yapılan çalışmalar eliminasyonun tolerasyon üzerine etkisini net belirtmese de hastaların daha çok işlenmiş formları tolere edebildikleri bilinmektedir (11-13). IgE seviyelerinin düşmesi ya da deri prick test endurasyon çaplarındaki azalma tolerasyon konusunda yol gösterici olabilir. Alerjene kazara maruz kalındığında semptom olmaması tolerasyona eğilim olarak değerlendirilmektedir (14-16). Büyük çocuklara yılda 1, küçük çocuklarda 6 ayda bir DPT tekrarlanarak tolerasyon açısından değerlendirilmesinin uygun olduğu kabul edilir (14-16). Bu çalışmada 01.01.2015-31.12.2022 tarihleri arasında hastanemize inek sütü protein alerjisi ön tanısı ile yönlendirilen 80 hasta tarandı. Hastaların demografik özellikleri, hangi semptomlarla yönlendirildikleri laboratuvar değerleri not edildi. Hastaların dış merkezde inek sütü protein alerjisi ön tanısını nasıl aldıkları incelendi. Bu tanıyı düşünen- düşünebilecek uzmanlık alanlarına sahip hekim arkadaşlarımızın doldurması için anket formları hazırlandı. İnek sütü protein alerjisi üzerine hazırladığımız bilgilendirme düzeyi ve algı anket formu ile hastalığın ne kadar iyi tanındığını ölçmeyi hedefledik. ‘‘İnek sütü protein alerjisinin ilk seçenek fakat her zaman tek seçenek mi?’’ sorusuna cevap aradık.

Çalışmamızın öncelikli amacı hastaları yönlendiren hekimlerin bilgi düzeyini ölçmektir. Hekimlerin hangi semptomlarla inek sütü alerjisi ön tanısı koyduğunu anlamayı hedefledik. Eliminasyon diyetinin hangi durumlarda başlatıldığını, gerekliliğini ve diyet başlandığında gerekli replasmanların yapılıp yapılmayacağını sorguladık. Hekimlerin tanı koymada kullandıkları testleri ve testlerin güvenilirliği konusunda fikirlerini aldık. Hasta çalışma grubumuzda ise ön tanısı inek sütü olan

hastaların semptom, laboratuvar testleri ve eliminasyon yanıtlarını araştırarak saha da inek s  t   yaklaşımını anlamayı hedefledik.

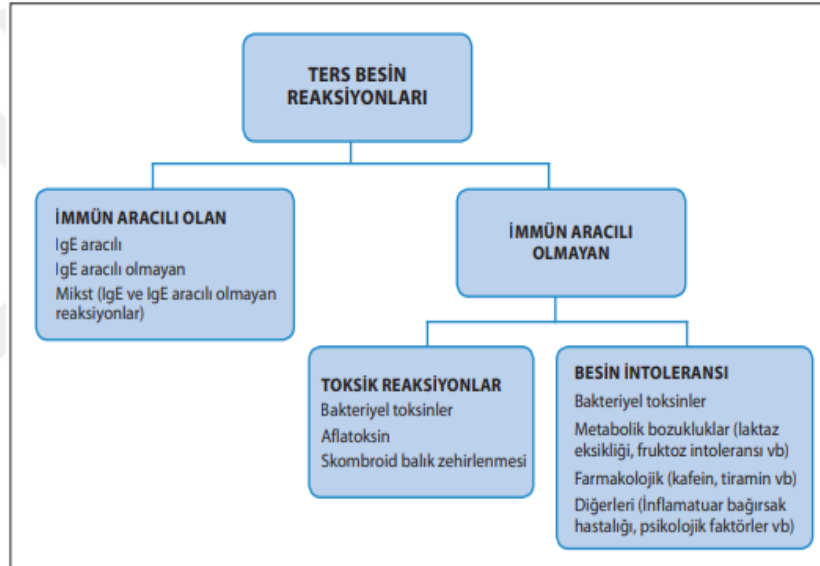


2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnek Sütü Protein Alerjisi

2.1.1. Tanım

Besin alımından sonra oluşan istenmeyen semptomlara ters besin reaksiyonları denir. Bu reaksiyonlar bireyin immun sistemi aktivitesi sebebiyle oluşması durumunda besin alerjisi olarak tanımlanır (17-18). Besin intoleransı ise bir besinin alımıyla meydana gelen metabolik, farmakolojik, toksik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlardır (19). Semptomatik olarak benzer olmalarına rağmen oluşum mekanizmalarının farklılığından dolayı ayırıcı tanı önemlidir (20,21).



Şekil 1: Türk Alerji İmmunoloji Derneğinin ters gıda reaksiyonları sınıflaması

Besin alerjileri immünglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan (non-IgE) ve mikst (karma) tip olarak üçe ayrılır. Semptomların bu derece çeşitli olmasının ve semptom verme süresinin bu kadar değişmesinin temel sebebi budur. IgE aracılı besin alerjisinde semptomlar besinin alımından kısa süre sonra (genellikle dakikalar- saatler içinde) gelişebilir. Burada sorumlu mast hücrelerinin degranülasyonudur. Oluşan semptomlar tipik olduğu için tanınması nispeten daha kolaydır. IgE aracısız besin alerjisinde besinin alımından bir saat ile yedi gün aralığında semptomlar gelişebilir. Burada sorumlu T hücreleri olup besin semptom ilişkisinin kurulması daha zordur. Miks tip reaksiyonlarda ise hem IgE aracılı hemde IgE aracılı olmayan reaksiyonların semptomları bir arada görülebilir (20). Besin alerjisinin semptomlarının ve altta yatan

immün mekanizmanın ayırt edilmesi; tanıdan şüphelenme, uygun tanı testlerini seçme ve tedaviyi düzenleme açısından önemlidir. Duyarlanma gastrointestinal sistemde olabilir. Bu duruma “class 1” veya geleneksel besin alerjisi denir (örn. Süt, yumurta, fındık, vs.). Alternatif olarak inhaler alerjenlere karşı çarpaz reaksiyon sonucu ortaya çıkabilir ki buna “class 2” besin alerjisi denir (huş ağacı veya ragweed polen duyarlanmasına bağlı havuç, elma veya kavun gibi gıdalara karşı gelişen alerji). Duyarlanma terimi ise deri prik testi ile in vivo olarak ya da in vitro olarak besin spesifik immunglobulin E (IgE) saptanmış ancak bu besin ile klinik semptomların oluşmaması durumunda kullanılır (22).

2.1.2 Epidemiyoloji

EuroPrevall doğum kohortuna göre oral yükleme testi ile kanıtlı prevalans %0.5 saptanmıştır ve ülkeler arasında farklılıklar mevcuttur. Almanya ve Yunanistanda %0.3’ün altında iken Hollanda ve İngiltere de %1’e çıkmaktadır. (23)

Ülkemizde yapılan çalışmalarda besin alerjisi sıklığının Karadeniz bölgesinde 6-9 yaşta %0.8, Adana’da ilk bir yaşta %2.4 olduğu gösterilmiştir (24-25). Genel olarak çocuklarda erişkinlere göre, atopik bireylerde genel popülasyona göre besin alerjisi sıklığı daha fazladır (26). Küçük çocuklarda en sık alerjiye neden olan besin maddeleri süt ve yumurta iken, yaş büyüdükçe yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri ile alerji sıklığı artmaktadır (20).

2.1.3. İnek sütü Alerjenleri

İnek sütü protein alerjisi, çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. İnek sütünde antikor yapımını indükleyen en az 20 protein komponenti bulunur (27). İnek sütünün fraksiyonu sonucu 2 ana protein fraksiyonu oluşur. Bunlar kazein ve whey protein alerjenleridir. Kazeinler miçel kompleks oluşturarak süte özgü rengini verirler. İnek sütü proteininin %76-86’sını oluştururlar. Kazeinler miçel komplekste bulunurlar ve Peyer plakları tarafında immün sisteme sunulurlar. Whey proteinleri ise kolayca çözünerek intestinal epiteli hızla geçer. Kazeinlerin IgE dâhil antikor yanıtına sebep olma ihtimali whey proteinlerine göre yüksektir. Hem kazein hem de whey proteinine duyarlı hayvan modellerinde whey proteinlerine yeniden maruziyet sistemik alerjik reaksiyona sebep olma ihtimali, kazeinlere göre daha fazladır. Bu whey proteinlerinin epitelden hızla absorpsiyonuna bağlıdır (28). İnek, keçi ve koyun süt proteinleri

arasında yüksek benzerlikten kaynaklanan çapraz reaktivite gösterilmiştir. İnek sütü 95o C de yaklaşık 20 dakika ısıtmak whey proteinlerinin birçoğunu (Bovine Serum Antijeni, bovine λ globulin ve α -laktalbumin) denatüre eder. Fakat rutin pastörizasyon ile bu proteinler denatüre edilemez hatta β -laktoglobulin gibi bazı süt proteinlerinin alerjenitesi artabilir (29). Süt alerjisi olan çocukların yaklaşık %75'i işleme tabii tutulmuş ürünleri tolere edebilirler. Reaksiyon gösteren olgular ağır fenotip grubunu oluştururlar. Anafilaksi ihtimali ve süt alerjisinin devamlılığı daha yüksektir (30). Bovine serum albumin süt, et ve epitelyum alerjisinde önemli bir alerjen olup çapraz reaksiyon gösterirler. Bundan dolayı albuminler memeli grubunda panalerjen olarak değerlendirilir. Isıtma işlemi sığır serum albuminin alerjenitesini değiştirmez (31). İnek sütü alerjisi erken dönemde düzelen veya devam eden hasta grupları arasında β -laktoglobulin, α -laktalbumin ve kazein proteinlerini bağlayan IgE ve immünglobulin G4 (IgG4) epitopları arasında zamana bağlı olarak değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca oral immünoterapi uygulanan hastalarda tedavinin başarısını belirlemede IgE ve IgG4 epitopları incelenmiştir. Sonuç olarak kazein peptid epitoplarına bağlanan IgE ve IgG4 antikorlarının monitorizasyonu ile hem toleransın hem de oral immünoterapinin başarısını öngörmek mümkün olmuştur (32).

2.1.4. Mukozal immün sistem ve fizyopatoloji

Besin alerjenlerini iki gruba ayırabiliriz. İlk grup gastrointestinal sistem veya deri yoluyla maruziyetle duyarlanma oluşturan, suda çözünebilen, dayanıklı (ısı, proteaz ve asite) olanlar. Patogenezi basamaklıdır; ilk basamağı karşılaşmada Th2 hâkimiyetinde doğal bağışıklık ile duyarlanma, ikinci basamak ise tekrar karşılaşmada mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamin ve lökotrienler ile ortaya belirtileri çıkan (33). İkinci grup ısıya dayanıksız, alerji potansiyeli daha düşük bitkisel kökenli olanlar. Bunlar klinik olarak daha hafif seyreden patogenezi ise inhaler alerjenlerle duyarlanarak oluşan IgE antikorlarının çapraz reaksiyonu nedeniyle ortaya çıkar(34,35).

Besin alerjenlerinin vücuda girdikten sonra karşılaştıkları bariyerler ikiye ayrılır: fizyolojik bariyerler (mide asidi, gastrointestinal sistem enzimleri, ince bağırsak epitelyal hücresi lizozom aktivitesi ve bağırsak peristaltizmi) ve immün bariyerler lümendeki antijene özgü immünglobülin A (IgA) ve retiküloendotelyal sistem ve

serum antijene özgü IgA ve IgG). İşlevsellikleri açısından yeni doğan döneminde fizyolojik bariyerler immatür olup immün olarak egzotik salgılarında IgA bulunmaz. İlk aylarda az üretilir ve küçük çocuklarda çok sayıda alınan besin alerjenleri yüksek IgE oluşabilir. Bu küçük çocuklarda gastrointestinal enfeksiyonlara yatkınlık ve istenmeyen alerjik reaksiyonlara sebep olabilir (36).

2.1.4.1. Mukozal immün sistem

Gastrointestinal sistem mukozasını da içine alan mukozal yüzeyler immün sistemin en büyük bileşenidir. Dışardan mukozal yolla organizmaya ulaşan antijen ve mikroorganizmalara karşı immün yanıt için önemi büyüktür. Bariyer görevi görür. Mukozal immünitinin vereceği yanıt deri ve mukoza gibi yüzeyel tabakalar altındaki lenfoid dokularda lokal olarak başlar. Kemik iliği, dalak ve lenf nodüllerinde gerçekleşen sistemik yanıtta antikor izotipleri, çözünür faktörler, efektör hücre özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklardan en önemlileri IgA üretimi ve oral toleransın sağlanmasıdır (37,38).

Bu sistemin ilk bileşeni;

Nazofarenks İlişkili Lenfoid Doku (NALT): Foliküler B ve parafoliküler T hücre alanları içeren lenfoid foliküllerden oluşmaktadır (39). İnhal edilen antijene ilk aşamada lokal olarak noninflamatuvar yüksek afiniteli antikor salgılayıp, seruma da inflamatuvar antikor salgılar(40). Sindirim sistemi için sekretuar IgA sağlarlar, sitotoksik T hücre yanıtından da sorumludur(41). Antijenin nazal olarak depolanması açıklanmamış bir çeşit mukozal toleransa neden olur (39,42).

Bronş İlişkili Lenfoid Doku (BALT): Stromal hücrelerden oluşan retiküler ağla çevrili olan lenfosit kümelerinden oluşan foliküller NALT ve Peyer plakları gibi silyasız özelleşmiş epitel ile kaplıdır (43,44). BALT antijenleri pulmoner havayollarından alan, B ve T hücre cevaplarını sağlayan, enfeksiyöz hastalıklardan korunmayı sağlayan bir yapıdır. Birçok kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında BALT'ta hücre proliferasyonuna bağlı büyüme gerçekleşmektedir.(45,46)

Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku (GALT): Bağırsak epiteli devamlı apoptotik işlemle lümeneye dökülür. Tabandaki Paneth hücreleri komşu kök hücrenin bakteriyel temasını önlemek üzere defensin gibi çok fazla miktarda antimikrobiyal protein salgılar. Polimorfonükleer lökositler mukozada aktif bulunmazlar, devamlı olarak bulunan

makrofaj, dendritik hücreler ve lenfoid hücreler organize yapılar oluşturarak GALT'ı oluştururlar (46). GALT patojenik organizmalara karşı hızlı bir yanıt vermeli fakat kommensal mikroorganizmaya ve besin antijenlerine tolerans göstermelidir (47). GALT 4 kompartmandan oluşur: Peyer plakları (PP), apendiks (barsak mukozası boyunca yerleşim gösteren lenfoid folikül kümeleri), lamina propria lenfositleri ve plazma hücreleri, enterositler arasında yer alan intraepitelyal lenfositler ve mezenterik lenf nodları (48). Peyer plaklarında farklılaşmış epitel hücreleri olan M hücreleri çok sayıda reseptör eksprese eder lümenindeki antijenleri (yabancı proteinleri) farklı bakteri ve virüsleri yakalarlar. Antijenin M hücreleri tarafından taşınması immün yanıt açısından önemli olmakla beraber epitelin M hücre bulunan bölgeleri mukozaya direk giriş nedeniyle bir savunma açığı oluşturmaktadır. M hücrelerinden geçen antijenler makrofajlarca yakalanır. Birçok hücre bağırsak mikrobiyotasının takibi için transmembran veya intrasitoplazmik patern tanıma reseptörleri (PRR) taşır (49). Yerel immün cevapların düzenlenmesini farklı yollar ile sağlar (50,51). mTOR yoluyla sinyal iletimi doğal ve adaptif immün sistemi etkiler bunun yanında dendritik hücre matürasyon- aktivitesi, T helper hücrelerinden Th1, Th2 ve Th17 hücrelerine farklılaşmayı, CD8 T hücre aktivitesini etkiler bunun yanında regülatör T hücre (Treg) gelişimini ve hafıza T hücre oluşumunu önler. AHR reseptörü ile de dendritik hücre Th17 ve Treg hücre diferansiyasyonu ve aktivitesi düzenlenir (52,53)

Bağırsak ilişkili Lenfoid Doku lenfosit ve antijen sunan hücrelerden zengindir lenfositler çoğunlukla epitelial yüzeylerde, izole lenfoid folikül peyer plaklarında bulunurlar bu farklı bölgedeki hücrelerin farklı fenotipik ve fonksiyonel özellikleri vardır. İntraepitelyal lenfositlerin çoğu T hücrelerdir T hücrelerin çoğu CD8+T hücrelerdir. Bir kısmı T hücre reseptörü (TCR) eksprese eden T hücrelerdir. Bu lenfositlerin kısıtlı antijen reseptörü vardır. Bunun nedeninin sık karşılaşılan intraluminal antijenleri tanımaya yönelik olduğu düşünülmektedir. İzole lenfoid foliküller kalın bağırsakta daha yoğun bulunurken Peyer plakları distal ileumda yoğun olarak bulunur. Peyer plakları interfoliküler T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreleri içerir. İzole lenfoid foliküllerde T hücre alanları daha yoğundur. İntestinal lamina propriada bulunan T lenfositlerin çoğu CD4+ olup aktive T hücreleridir. Bağırsağın drene olduğu mezenter lenf nodlarında tolerans oluşumu vb. immün modülasyonlar yapılır. Antijenle karşılaşan T hücreleri antijeni

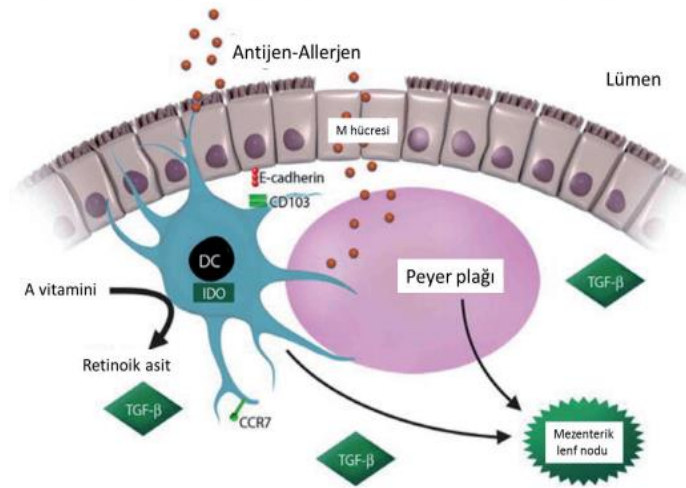
tanıyarak barsağa dönüp lamina propriaya yerleşirler. Lamina propria'da çok fazla ve çeşitli hücreler bulunur. Aktive B hücreleri, plazma hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, eozinofil ve mast hücreleri gibi. Antijen bağımlı B hücre aktivasyonu da gerçekleşmiştir. IgA içeren B hücre oranı en düşük Peyer plaklarında iken, en fazla lamina propriadadır. Buda IgA sentezi açısından Peyer plakları indüklerken, lamina propria efektördür. Bu şekilde bağırsak lümenine salgısal IgA olarak salgılanır (54,55). Günlük salgılanan IgA, IgG den fazladır, vücut iç yüzey antikor taşınması vücut patojenlerine karşı en önemli savunmadır çünkü patojenlerin çoğu muköz membranlar aracılığıyla vücuda girer (37,56). Vücuttaki antikor oluşumunun yaklaşık olarak %80'i bağırsak lamina propriasında meydana gelir. IgA reseptörü veya sekretuar bileşen aracılığıyla epitelyal hücre içinde taşınarak bağırsak lümenine geçer. Anne sütündeki en önemli antimikrobiyal faktörün salgısal IgA olduğu deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır (57). Annenin bağırsağında üretilerek infanta anne sütü ile aktarılan IgA, annenin karşılaştığı muhtemel antijenik yapılara karşı üretildiğinden bu 'enteromammarian pathway'; sağlar ve anneden geçen sekretuar IgA'nın hızlı bir şekilde infanta geçer, kanda yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu da IgA mukozal koruduğunu ve yanında sistemik bağışıklığı da desteklediğini göstermektedir (56, 58). Antijenik yapılara immün adaptasyon yüksektir. Mukozal yüzeye temas eden antijenlere kontrollü yanıt vermek veya tolerans gibi her durumda zarar görmeyi engellenmesi önemli bir görevidir. GALT'ta karşılaşılan antijenlere verilen en önemli cevap diğer yüzeylerden farkı tolerans gelişimidir. Bu özellikle oral alınan antijenler için gereklidir. Bu periferik toleransın önemli bir bileşenidir. Dendritik hücreler antijenleri lenf nodlarında Treg hücrelere sunar ve onları uyarırlar. Mukozal alanda antijenlere karşı oluşan bu tolerans Treg uyarımı, anergi ve klonal delesyon ve immün sistemin aktivasyonunu baskılayıcı ek mekanizmalarını da içerir (57- 60). Alınan antijen miktarı tolerans gelişiminde rol oynar. Yüksek doz alım antijene özgü yardımcı T hücrelerinde anergi veya klonal delesyona neden olur fakat tekrarlayıcı düşük dozlarla antijene özgü supresör aktivitesi olan Treg hücre uyarımına neden olmaktadır. Periferik immün sistemde farklı dendritik hücrelerce farklı Treg popülasyonları aktive edilir. Oral tolerans özelleşmiş farklı tip dendritik hücrelerle ilerler ve sonuçta oral tolerans, T hücre proliferasyonunun, sitokin oluşumunun ve gecikmiş tip hipersensitivitenin bloklanması sonucudur. Th2 yönünde diferansiyasyon

dengelenmiş olur. Breg de antiinflamatuvar sitokin oluşturur ve Treg'leri indükler. Regüler B hücrelerde oranı artar(61). Alerjen IgE etkileşimini bloke eder, bazofil aktivasyonunu inhibe eder (62) (Şekil 2).

2.1.4.2. Patogenez

Besin alerjisi prevalansı gittikçe artmakta olup buna dair birçok teori bulunmaktadır:

Hijyen hipotezi, mikrobiyom tükenme hipotezi, kısa zincirli yağ asidi hipotezi, diyetteki yağ hipotezi, antioksidan hipotezi, vitamin D hipotezi, ikili alerjene maruz kalma hipotezi, gıda işlemem hipotezi ve diğer hipotezler başlıcalarıdır(30-50). Bunun yanında besin alerjilerini IgE aracılı, IgE aracısız ve mixed tip olarak üçe ayırmak mümkündür. Bu ayırım semptomatolojiyi, semptom çıkış süresini, kliniği belirlerken tedavi her koşulda eliminasyondur. Multifaktöriyel yatkınlık dolayısıyla oral tolerans gelişemediğinde aşırı duyarlılık reaksiyonları başlar. Birçok mekanizmayla besin alerjileri oluşur. IgE aracılı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu, non IgE ve mikst tip Tip II (Sitotoksik reaksiyon: antijenin antikor üretimi ve hücre membran hasarıyla giden), Tip IV (Gecikmiş reaksiyon T lenfositlerin duyarlanması) ile oluşan mekanizmalar kliniği ve kliniğin çıkış süreleri konusunda belirleyici olurlar (63).

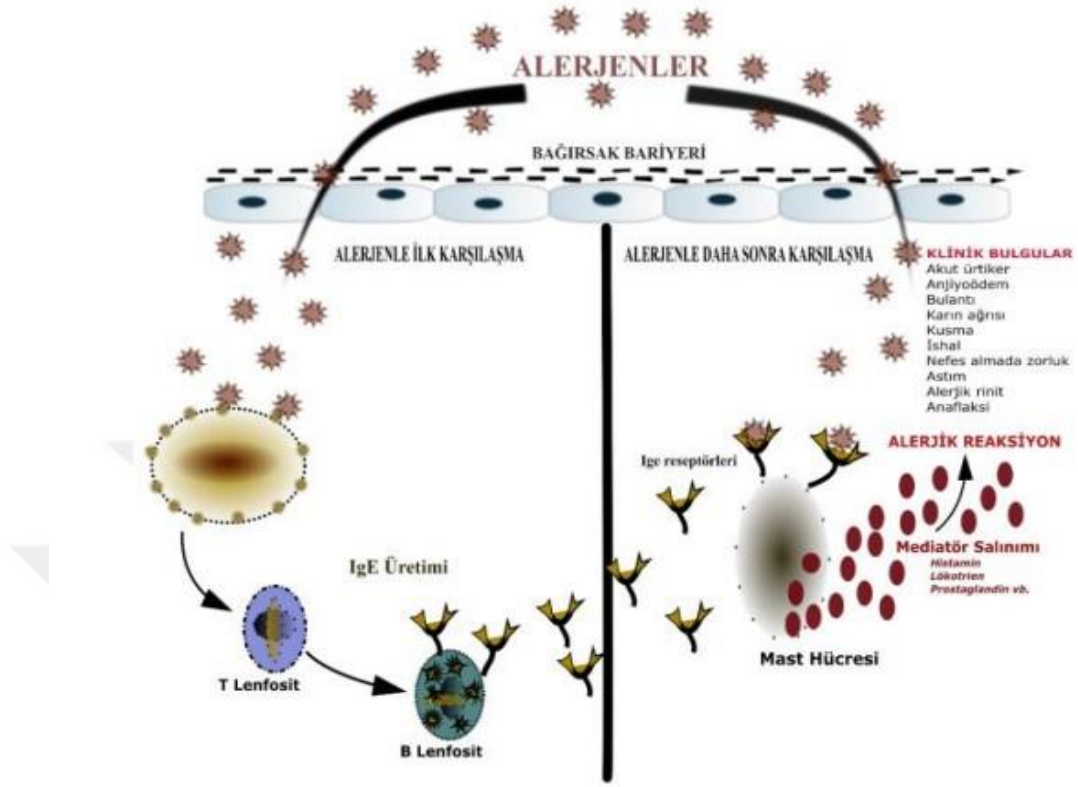


Şekil 2: Oral tolerans gelişimi

2.1.4.2.1. IgE aracılı reaksiyonlar

Mekanizması en net açıklanabilen besin alerjisi tipidir. 2 ye ayrılabilir sınıf 1: en sık süt yumurta gibi gastrointestinal sistemde karşılaşıp duyarlanan, sınıf 2 inhaler

alerjenlere duyarlanarak ortaya çıkar (örn: polen bitki kutanız de duyarlanma olabilmektedir. Trans plasental, spesifik IgE aracılı bir immün yanıtıdır) (64). Transplasental duyarlanma yutulan amniyotik sıvıda ki alerjenlerle, solunum yoluna aspire edilen alerjenlerle, transplasental IgE geçişiyle olur. Patogenez iki fazdan oluşmaktadır: ilk olarak duyarlanma fazı: Th2 baskın koşullarda doğal immün sistemi uyarak IgE üretimini gerçekleştirdi; ikinci olarak indüksiyon fazı: oral alımıyla ortaya çıkan alerjik semptomlardan oluşan fazdır. Bu cevabın ortaya çıkmasına neden olan aktif mast hücre ve bazofillerden salınan histamin, lökotrienler gibi kimyasal mediatörlerdir (65). Patolojik spesifik IgE üretimiyle karakterize Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunda oluşan IgE antikolar mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεRI ve makrofajlar, monositler, lenfositler ve trombositler üzerindeki düşük afiniteli FcεRII (CD23) bağlanır. Alerjenler, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki IgE antikolarına bağlandıklarında salınan mediyatörler vazodilatasyon, mukus sekresyon artışı, düz kaslarda kasılma oluşturarak ani tip aşırı duyarlılık reaksiyon bulguları oluşur. Aktive mast hücrelerinden salınan sitokinler ise geç faz bulgularının ortaya çıkmasını sağlar. İlk 4-8 saatte önce nötrofiller ve eozinofiller bölgeye göç ederler ve dokuya infiltre olan bu hücreler aktive olup platelet active edici factor, peroksidazlar, eozinofil major basic protein, eozinofil katyonik protein gibi mediyatörleri salgırlar. Sonraki 24-48 saat içinde lenfositler ve monositler bölgeye gelerek kronik inflamasyona yol açarlar. Tekrarlayan maruziyetle mononükleer hücreler uyarılır ve “histamine salgılatıcı factor (HRF) “ salgırlar. Bu faktör bazofillerin (ve olasılıkla eozinofillerin) yüzeyine bağlanmış olan IgE moleküller ile reaksiyona girerek kendi salınımlarını daha da artırır (66). Aktive mononükleer hücrelerin spontan olarak HRF üretmesi astımda bronş hiperreaktivitesi ile atopik çocuklarda cilt duyarlılığı ile ilişkilidir (67).



Şekil 3: IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonu

IgE aracılıklı alerjik reaksiyonların birçok semptomu vardır: hipotansiyon, şok, ürtiker, anjiyoödem ve kaşıntılı morbiliform raş, dudak, dil ve damakta kaşıntı ve ödem, larinks ödemi, kusma ve ishal, gözde kaşıntı, göz yaşarması, nasal konjesyon, farenks ödemi, stidor vb. Çift kör besin tadım testlerinde ortaya çıkan klinikte plazma histamin düzeylerindeki artış ile ilişkili bulunmuştur (68). Kliniğin değişkenliği kişi bazlı multifaktöriyel olup net bir açıklaması yoktur. Atopik dermatit ve kronik havayolu aşırı duyarlılığı ile giden astım hastalığında IgE aracılıklı mekanizmaların diğer hücreleri de aktive ettiği bilinmektedir (69). Mast hücrelerinden salınan histamin başta olmak üzere mediatörler vazodilatasyon ve dokuda geçirgenlik artışı yapar ve substance P gibi nörotransmitterlerin salınımı etkilenen organda axon refleksi (inflamasyon süresinin uzaması) sebep olur, diğer mediatörler de vazodilatasyona destek olurlar ve perivasküler alanda lenfosit nötrofil eozinofil bazofiller toplanır. Bazofiller mast hücresi gibi çalışırlar(70)

2.1.4.2.2. Non-IgE-aracılı reaksiyonlar

Antikor antijene veya hücre ile ilişkili bir haptene bağlanarak kompleman sistem aktivasyonu ile gelişen klinik tablodur. Tip II antijen-antikor bağımlı sitotoksik reaksiyon bulguları ortaya çıkar. Kompleman sistem aktivasyonu sonucunda salınan medyatörlerle doku hasarı oluşur fakat besin alerjilerinde tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonları sık görülmez (63). Atipik semptomları olanlarda eğer serumda antijen-antikor kompleks saptanırsa Tip III antijen-antikor kompleks aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Aşırı duyarlılık olmaksızın antikor antijen kompleksleri mevcuttur (71). Bazen semptomlar non spesifik klinik semptomlarla veya çok geç ortaya çıkan bulgularla seyredebilir. Genişletilmiş Tip IV hücre aracılıklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görülür. Duyarlı bireylerde besin antijenine karşı lenfosit proliferasyonunun arttığı görülmüştür fakat bu bazen klinik vermemiştir (72).

Sonuç olarak hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları eozinofilik özofajit, gastroenterit, atopik dermatit ve çölyak ve benzeri birçok kliniğin gelişimine neden olur (73-75). Etiyolojisi netleştirilememiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da immunité suçlanabilir. Bu patolojilerde gerek antijen-antikor kompleksleri ve gerekse hücre-aracılıklı reaksiyonların en azından kısmen sorumlu olduğuna inanılmaktadır (76).

2.1.4.2.3 Miks tip reaksiyonlar

Çevresel genetik ve immünolojik faktörlere dayanan hem IgE aracılı hem de IgE aracısız bir mekanizma söz konusudur (77). Spesifik IgE ve yardımcı T hücre cevabı belirleyicidir (78). Genetik yatkınlığı ve üzerine çevresel tetikleyici faktörlere olan hassasiyet sonucu oluşmaktadır ve adaptif Th2 inflamatuvar yanıtıdır. Bu da eozinofil ve mast hücrelerinin degranülasyonla doku hasarına sebep olur. Eozinofiller birçok granül proteini içerirler, interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13, TGF alfa ve beta gibi anahtar sitokinlerle eotaksin gibi kemokin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ve lökotrien C4 gibi lipid mediatörleri sentezlerler. IL-5 eozinofillerin büyümesi, göçü ve aktivasyonunda en önemli mediatördür. Eozinofilik gastrointestinal tutulumu olan hastalarda %50-60 başka bir alerji öyküsü pozitifdir ve aile öyküsü atopi veya eozinofilik özofajit eşlik edebilir. Aeroalerjen aktivitesi dolayısıyla mevsimsel özellik olabilmekte veya IgE aracılı bir besin alerjisi ek olarak bulunmaktadır. Anafilaksi bile

görülen olgular vardır(65). Multisistemik net olmayan patogenezi vardır. Hem IgE aracılı hemde IgE aracısız komponenti vardır. Genetik anormallikler zeminde yatabilir. Eotaksin-3 ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve epidermal farklılaşma kompleks geninde mutasyonları dikkati çekmektedir. Eotaksin eozinofiller için önemli bir kemoatraktan kodlar, Tlsp ise t hücre cevabında rol alır, epidermal farklılaşma kompleks geni filagrini kodlar.(79) Genetik yatkınlık üstüne çevresel hassasiyet sonucu Th2 aktivasyonu eozinofil ve mast hücre göç ve aktivasyonu böylece degranüle olarak doku hasarıyla sonuçlanır. Eozinofiller eozinofilik katyonik protein, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil kaynaklı nörotoksin gibi granül proteinleri içermektedirler. Aynı zamanda eozinofiller interlekin (IL)-4, IL-5, IL-13, TGF alfa ve beta gibi anahtar sitokinlerle eotaksin gibi kemokin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ve lökotrien C4 gibi lipid mediatörleri de sentezleyip salarlar. IL-3 aktivasyonu ile eotaksin 3 oluşur ve damar hücre adezyon molekülü- 1(VCAM 1) üretimi artarak eozinofil birikimine yol açar. TNF- α da VCAM-1 üretimini artırabilir. Bunun yanında eosinofil granül ürünleri epitelyum hiperplazisine sebep olabilir ve profibrotik faktörlerin eozinofillerden salgılanması subepitelyal fibroza sebep olabilir. Atopi prevalansı bu olgularda daha yüksek olup IgE'nin bir rolü olduğu bilinmemekte fakat ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. IgE yüksekliği saptanmaz, IgE aracılı gecikmiş Th2 yanıtları olarak tanımlanmışlardır. Özofageal ve ek olarak sistemik IgG4 yüksekliği mevcuttur (80).

2.1.5. Klinik özellikler

Besin alerjisi kliniği, IgE aracılı veya non Ig ve miks tip olarak 3'e ayrılır,

IgE aracılı alerjik yanıt 2-4 saat içinde semptom vermeye başlarken non IgE alerjik yanıt semptomları çok daha uzun sürede çıkabilir.

Kliniğin belirleyicilerden biriside organ tutulumudur (18).

EAACI 2013 güncellemesinde klinik sınıflama şu şekildedir (81):

Tablo 1: EAACI 2013 güncellemesinde klinik sınıflama

	IgE aracılı (akut başlangıçlı)	Hücre aracılı (gecikmeli başlangıç/kronik)	Kombine IgE ve hücre aracılı (gecikmeli başlangıç/kronik)
Cilt	Akut ürtiker (kaşıntılar, anjiyoödem veya her ikisi)	Atopik egzama/dermatit	Atopik egzama/dermatit
	Kontakt dermatit	Alerjik kontakt dermatit	
	Atopik egzama/dermatit		
Sistemik	Anafilaksi		
	Gıdayla ilişkili, egzersize bağlı anafilaksi		
Gastrointestinal Sistem	Ani gastrointestinal aşırı duyarlılık	Gıda proteininin neden olduğu enterokolit sendromu	Eozinofilik özofajit
		Gıda proteininin neden olduğu alerjik proktokolit	Eozinofilik gastroenterit
	Oral Alerji Sendromu	Heiner sendromu	

Bunun yanında Dünya alerji örgütü 2023 güncellemesinde kliniği non IgE ve IgE aracılı olarak iki gruba ayıran bir tablo sunulmuştur(82) (Tablo 2)

Tablo 2: Dünya alerji örgütü 2023 güncellemesi

	IgE aracılı	IgE aracısız
Sistemik	Anafilaksi	Kolik, huzursuzluk
		Kilo alamama
		Demir eksikliği anemisi
Gastrointestinal	Reflü, Kusma, İshal	Beslenme reddi
		Disfaji, Reflü
		Diyare
		Kabızlık
		Anal Çatlak
		Perianal rash
		Kanama
Solunum sistemi	Rinit, konjunktivit	Rinit
	Astım	Wheezing
	Disfoni	Kronik öksürük
Cilt	Atopik dermatit	Atopik Dermatit
	Akut ürtiker	
	Anjiyoödem	
	Oral alerji sendromu	

2.1.5.1. IgE aracılı besin alerjisi semptomları

2.1.5.1.1. GIS tutulumu

2.1.5.1.1.1. Oral alerji sendromu

Bir çapraz reaksiyon örneğidir. Önce polen duyarlıların sonra besin alerjik reaksiyonu görülür, dilde, damakta, yanakta, boğazda kaşıntı, dilde şişme, batma, yanma hissi verir. Genelde çiğ besinle olur denatüre olan antijen klinik vermez (83). Prevelansı tam olarak bilinmese de erişkinlerde en sık besin alerji formudur. Çocuklarda prevelansın daha düşük olduğu düşünülmektedir (14,84,85). Huş ağacının yanı sıra daha hafif-orta düzeyde klinik öyküye sebep olan lateks meyve sendromu da vardır.

Burada da bazı meyvelere şiddetli reaksiyon verilme ihtimali vardır (86,87). Polen-lateks inhalan antijen duyarlı kişilerin meyve kuruyemiş ve sebze tüketimi sonrası ortaya çıkar. Sistemik bir reaksiyon değildir dudak dil mukoza ve boğaz bölgesine sınırlanır. 30 dakikada kendini sınırlar nadiren sistemik reaksiyon yapar (14,84,86,88). Kliniğe sebep olan alerjenleri 2 ye ayırabiliriz. Profinler ve PR-10 grubu ısıya ve proteazlara duyarlı ve LTP ve ya Pr-14 gibi ısı ve proteazlara dirençli ve bu grup sistemik reaksiyona yol açabilir (85,88-90). Kesin tanısı olası çapraz reaksiyon duyarlanmasını yapan inhalan antijene dair deri prick testi ile şüpheli besin maddesinin çiğ formu ile yapılan prick to prick testidir (21-86). Spesifik IgE yanlış pozitifliği yüksektir çünkü polen alerjisi olan hastaların %10-20 sinde çapraz reaksiyon dolayısıyla pozitif fakat inaktiftir bu yüzden rekombinan alerjenler kullanılarak bileşene dayalı tanısal yaklaşım daha güvenilirdir (86). Şüpheli besin maddesine spesifik IgG veIg4 ölçümü ek bilgi sağlamaz (80,84,86). Müphem kliniklerde şüpheli besine dair yükleme testi ile inaktif IgE mi yoksa alerji mi ayırt edilebilir. Tedavi eliminasyondur fakat asemptomatik duyarlanmış bireylere dikkat edilmelidir, Eşlik eden semptomatik tedavi ile sadece klinik anlık rahatlatılabilir. Benzer etkili olarak ağız suyla çalkalanarak ılık su içilebilir. Sorumlu klas 2 antijenler olduğundan pişirme kliniği engelleyebilir ama yer fıstığı gibi her iki klastan antikör içerenlerde klinik değişkendir. Polen alerjisine dair immunoterapi sonrası klinik rahatlayabilir. Çapraz reaksiyona sebep olan antijenle immun terapi önerilmez, öykü mevcudiyetinde otoenjektör taşınması gereklidir(86)

2.1.5.1.1.2. Gastrointestinal anafilaksi

Eşlik eden farklı organ tutulumları vardır. Alerjen maruziyetinden sonra dakikalar–birkaç saat içinde başlar. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishale yol açabilir. En yaygın reaksiyon kusmadır (78). Desensitizasyon nedeniyle klinik hafifleyebilir fakat o zamanda malabsorpsiyon görülebilir.

2.1.5.1.2. Cilt tutulumu

2.1.5.1.2.1. Ürtiker ve anjioödem

En sık görülen reaksiyondur. Akut ürtiker antijen maruziyetinden sonra ilk iki saatte yakınmalar başlar ve besin alerjisi bu grubun %20'sini oluşturur. Kronik ürtikerde klinik 6 hafta ve ya daha fazla sürebilir. Akut ürtikerde lezyonlar gezici olup 24 saati

bulmaz, vasküler geçirgenliğinde artış olması nedeniyle anjioödem gelişebilir gode bırakmaz sınırları keskin ödem en sık dudak, dil, yüz, skrotum ve göz kapakları şişer nadir olarak larinks tutulabilir. Akut batını taklit eden karın ağrısı olabilir. Çocuklarda en sık etkenler yumurta, süt ve kuruyemiş alerjisi (91).

2.1.5.1.2.2. Atopik egzama/dermatit

Çiğ hayvansal gıdada öncelikle olmak üzere direk temas ve bunun yanında besinin dumanı pişerken havaya salınan proteinleri veya buharıyla ortaya çıkabilir. Nadiren sistemik forma dönüşebilir (91).

2.1.5.1.2.3. Kontakt ürtiker

Oral alım veya temasla ortaya çıkabilen klinik bir tablodur. Alerjenler ayrıca pişirme sırasında toz, buhar veya aerosol halinde doğrudan deriyle teması da kliniğe sebep olabilir (92). Bazen sistemik tutulma yol açabilir. İmmünolojik ve ya non-immünolojik reaksiyona seconder olabilir. immunolojik tipi ani tip (IgE aracılı) hipersensitivite reaksiyonu iken non- immünolojik reaksiyonu mast hücrelerinden histamin gibi vazoaktif maddelerin salınması veya histamine benzer içeriği olan lahana ton balığı gibi besinlerle dolayısıyla, direkt histamin salınımına neden olan çilek ve bazı içeceklerle belli başlı benzoik asit, sorbik asit gibi kimyasallara maruziyetle ortaya çıkabilir (93,94). Bir saat içinde gelişen sınırları belirgin eritamatöz kabarıklık olarak başlar ve iz bırakmadan 24 saat içinde geçer. En sık neden olarak deniz ürünleri, çiğ et, sebze ve meyveler olarak saptanmıştır(95) tanı da deri prick test, patch test ve ya spesifik IgE yol göstericidir. Tedavi etkeni uzaklaştırmaktır ve gereğinde antihistaminik desteği kullanılabilir (96).

2.1.5.1.3. Solunum sistemi tutulumu

2.1.5.1.3.1. Alerjik rinokonjonktivit

Gözlerde ve göz çevresinde kızarma, kaşınma, gözde sulanma, burun tıkanması, aksırık, su gibi burun akıntısı gibi lokal semptomlar olur. Buna ek olarak deri ve GIS bulguları da olabilir. Burun akıntısı olanlarda provakasyonla histaminin 10 kat kadar arttığı, eozinofil katyonik proteinin de arttığı gösterilmiştir (97). Toplumumuzda yumurta ve süt protein alerjisi sık olmasına karşın bunların izole burun rinokonjonktivitle belirti vermezi oldukça nadirdir (98).

2.1.5.1.3.2.Akut bronkospazm

GİS maruziyeti yanında inhaler maruziyetle de gelişebilen bir klinik tablodur, anaflaksinin habercisi olarak görülebilir ve obstrüksiyona bağlı öksürük, nefes darlığı ve vizing olabilir. Anafilaksinin başlama habercisi sayılabilir. Ek sistem semptomları olabilir(99). Solunan besin buharı klinik için yeterli olabilir. Kronik astımda besin alerjisi tetikleyebilir ya da bronş hiperreaktivitesini artırabilir (100). Çocuklarda, besinle solunum alerjisi tetiklenme oranı %6-8.5 düzeyinde bulunmuştur (101).

2.1.5.1.4. Besin bağımlı anaflaksi

Toplumda anaflaksinin en sık sebebi besin alerjileridir. Hipotansiyon, taşikardi vasküler kollaps vb. kardiyovasküler sistem semptomları bunun yanında ciddi solunum sistemi semptomları içerir. Primer sorumlu mast hücrelerinden ani ve çok miktarda salınan mediatörler olarak kabul edilir. Besinle uyarılan anafilaksi vakalarının çoğu; serum β -triptaz düzeyinde aşırı yükselmelerle ilişkili değildir. Bifazik reaksiyon görülebilir ya da klinik 2-3 gün kadar sürebilir (102). Tabonun ciddiyetinin tam olarak sorumlusu bilinmese de eşlik eden astım tekrarlayan anaflaksi öyküsü geç ya da yetersiz müdahalenin tabloyu ağırlaştırdığı düşünülmektedir. Anaflaksi yaşı küçüldükçe etkenin besin olma ihtimalinin arttığı düşündürülen çalışmalar mevcuttur. Ölümle adölesanlarda daha sıktır ve daha öncede reaksiyon öyküsü bulunur. Olgularda otoenjektör bulunma oranı düşük olup bazıları otoenjektör kullanımına yanıt vermemiştir Sorumlunun süt olduğu ölümlede yıllar içinde artmıştır (74, 103-106). Bunun yanında “Truva atı fenomeni” ile alerji öyküsü olmayan besinlerle fark edilmeksizin alınan farklı bir alerjenle anaflaksi öyküleri açıklanmıştır (107).

EAACI 2021 düzenlemeleri ile anaflaksi tanı kriterleri (108):

Aşağıdaki üç kriterden herhangi biri karşılandığında anafilaksi olasılığı yüksektir:

1.Deriyi, mukozal dokuyu veya her ikisini birden tutan bir hastalığın akut başlangıcı (dakikalardan birkaç saate kadar) (örn. yaygın kurdeşen, kaşıntı veya kızarma, dudak-dil-küçük dil şişmesi VE AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİ)

A. Solunum yetmezliği (örn. dispne, hırıltı-bronkospazm, stridor, azalmış PEF ve hipoksemi)

B. Kan basıncında azalma veya ilişkili uç organ fonksiyon bozukluğu semptomları (örn. hipotoni [çöküş], senkop, idrar kaçırma)

2.Hasta için olası bir alerjene maruz kaldıktan sonra hızla (dakikalardan birkaç saate kadar) ortaya çıkan aşağıdakilerden iki veya daha fazlası:

A. Deri-mukozal doku tutulumu (örn. yaygın kurdeşen, kaşıntı-kızarma, dudak-dil-uvula şişliği)

B. Solunum yetmezliği (örn. dispne, hırıltı-bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)

C. Kan basıncında azalma veya ilişkili semptomlar (örn. hipotoni [çöküş], senkop, idrar kaçırma)

D. Kalıcı gastrointestinal semptomlar (örneğin kramplı karın ağrısı, kusma)

3.Bu hasta için bilinen alerjene maruz kaldıktan sonra azalan kan basıncı (dakikalardan birkaç saate kadar):

A. Bebekler ve çocuklar: Düşük sistolik KB (yaşa özel) veya sistolik KB'de $> \%30$ azalma*

B. Yetişkinler: Sistolik KB < 90 mmHg veya kişinin başlangıç değerine göre $> \%30$ azalma

PEP(Tepe Expratuar Akım); Kan basıncı, kan basıncı. *Çocuklar için düşük sistolik kan basıncı, 1 ay ile 1 yaş arasında < 70 mmHg, 1 ile 10 yaş arasında $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{yaş}])$ altında ve 11 ile 17 yaş arasında < 90 mmHg olarak tanımlanır.

2.1.5.1.5.Besine bağlı egzersizle oluşan anafilaksi

Alerjen maruziyetinden sonra ki 2-4 saatte yapılan ağır egzersizle klinik ortaya çıkar. Egzersizin tetiklediği mast hücre aktivasyonu sorumlu tutulur, Genç erişkinlerde sıklığı yüksektir. Maruz kalınan alerjen miktarı, eşlik eden alkol ya da aspirin kullanımında kliniği ortaya çıkarabilir (109).

2.1.5.2. Non-IgE-aracılıklı besin alerjisi semptomları

2.1.5.2.1. Besin Proteini ilişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP)

Semptomu olmayan kendi persantil eğrisini koruyan ilk 6 ayda olan olgularda sık karşılaşılan kanlı gaita ya da ishal bulguları ile başlayan klinik tablodur. Bu hastalar genel durumu büyüme gelişme açısından çok iyi durumda bebeklerdir. Ayırıcı tanıda anal fissür veya infantil kolik gibi prevelansı seçenekler vardır. Sorumlu genelde anne sütü aracılığı ile geçen inek sütü proteini ya da soya olabilir. Bunun yanında formula mama alan bebeklerde gelişen alerjide inek sütü proteini sorumludur. Sistemik semptom olmaz fakat non spesifik karın ağrısı aralıklı kusma karın ağrısı ve dışkılariken ağrı görülebilir. Klinik oluşturmada kolaylaştırıcı faktörler; genetik, gastrointestinal matürasyonun gecikmesi ve barsak geçirgenliğine artış olarak düşünülmektedir (110-112) Cilt tutan atopik dermatit gibi semptomlar daha sık görülür (113,114). Laboratuvar ölçümlerinde hipoalbuminemi, eozinofili ya da anemi saptanabilir (112,115). Öncelikli verimiz öykü: semptomların ortaya çıkma zamanı, şiddeti, aile öyküsü, eşlik ve eksiksiz bir fizik muayenedir. Alerjen maruziyeti kesilince kliniğin tamamen düzeldiğini görmek önemlidir. Kanama genellikle 72 saatte sonlanır. Koagülopati muhakkak ekarte edilmelidir. Genellikle şüpheli besinin kesilmesinin ardından 72 saatte kanamanın sonlandığı düşünülmektedir. Yeniden maruziyetten kaçınmak için aminoasit bazlı mamaya geçilebilir. Protein hidrolizat formula ile beslenen bebeklerde beslenmenin aminoasit bazlı formula ile değiştirilerek gözlemlenmesi gerekmektedir (94). Endoskopik inceleme biyopsi gereği yoktur. (14)

2.1.5.2.2. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES)

Uzamış ishal ve kusmalarla seyreden ilk 3 ayda ortaya çıkan genelde inek sütü ve ya inek sütü proteini içeren mamaların sorumlu tutulduğu ince ve kalın bağırsağın inflamatuvar tutulumu ile giden ve sorumlu alerjen maruziyeti ortadan kalkınca dramatik düzelen klinik tablodur (14). Hastalarda büyüme gelişme geriliği, anemi, hipoalbuminemi hatta çok şiddetli olgularda dehidratasyon eşlik eden hipotansiyon görülebilir. Eğer bakılırsa dışkıda lökosit ve eozinofili varlığı ve redüktan madde pozitifliği görülebilir (116). Öykü en önemli tanı kriterlerinden olup eliminasyon yanıtı ve besin yükleme testi yol gösterebilir (14,117). Deri prick testi ve spesifik IgE pozitifliği tanıda yardımcı değildir (118,119).

2.1.5.2.3. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE)

En sık inek sütü dolayısıyla ortaya çıkan ciddi klinik semptomları olan ve protein kaybettiren bir enteropati olarak kendini şiddetli kusma malabsorbsyon abdominal distansyon-hipoalbuminemi ve ödem görülebilir (14). Tanı klinik tablo ile konur. Formula mama alanlarda anne sütü alanlardan daha sık görülür. Dışkıda redükta madde pozitifliği yanında yağ hazmi de bozulabilir. Gluten enteropatisinden farkı kendiliğinden regrese olması ve ileriye dönük malign potansiyel taşımaması olarak özetlenebilir (120,121).

2.1.5.2.4. Kontakt Dermatit

Alerjen teması sonrasında iritan kontakt dermatit alerjik kontakt dermatit, protein kontakt dermatit, foto kontakt dermatit ve sistemik kontakt dermatit reaksiyonları görülebilir. En sık iritan formu görülür duyarlanma olmaksızın alerjenin direk toksik etkisiyle oluşur. Proenflamatuar mediatörler olan TNF- α ve IL-1 T hücre aktivasyonuna yol ve deri bariyeri bozularak immün sistemi aktive eder. Atopik dermatitli hastalarda kontakt dermatit riski de artar. (122)

Alerjik kontakt dermatit: iritan formdan ayırmak zor olsa da; iritan form daha keskin sınırlı iken alerjik form: şiddetli kaşıntı, vezikül şeklinde şişlik hızlı başlangıçlı olup sadece temas bölgesinde değil farklı bölgelerde de lezyonların olmasıyla ayrılır. Reaksiyon tip 4 gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kendisi yaygın olsa da besin tetiklemesi nadir görülür. (93) Antijenler genelde haptlenme gerektiren düşük molekül ağırlıklıdır (123).

Protein kontakt dermatit: tip 1 ve tip 4 gecikmiş alerjik reaksiyon kombinasyonudur. Cilt bariyerinin hasarlı olduğu durumlarda yüksek molekül ağırlıklı proteinler deriden penetre olarak temastan 30 dakika sonra ortaya çıkan ürtiker, eritem ve kaşıntı devamında kronik nükseden egzamatöz dermatitle seyreder (123).

Fotokontakt dermatit: güneş maruziyeti ile iritan/fototoksik veya alerjene/fotoalerjik dönüşümü ile oluşturduğu güneşe maruz deride aylarca sürebilen eritemle karakterizedir alerjik kontakt dermatite benzer sınırları keskin değildir ve güneş görmeyen alanlara da yayılabilir. Genelde bitkiler fototoksiktir (93,123,124).

Sistemik kontakt dermatit (SKD); deri dışındaki temasla duyarlı bireylerde görülür. Çok fazla etken kliniği tetiklemek konusunda sorumlu tutulmuştur (91). Deri teması olmaksızın tekrarlayıcı alerjik kontakt dermatite akla gelmelidir (125-126). Kliniğe multisistemik non-spesifik semptomlarda eşlik edebilir (127).

Tanı ayrıntılı öykü- fizik muayene ile konulur. Altın standart tanı yöntemi: patch testidir. Topikal temas olmaksızın devam eden deri bulgularında ve eliminasyon sonrası deri dışı bir yolla maruziyete rağmen klinik oluşuyorsa sistemik kontakt dermatit tanısı akla gelmelidir (127).

Akla gelen tek kesin tedavi yöntemi eliminasyondur. Akut semptomatik topikal tedavilerle destek sağlanabilir. Gereğinde ıslak pansuman, topikal steroid çok etkili olmasa da kaşıntı için antihistaminikler kullanılabilir. Kuruluk için nemlendiriciler uygulanır. Çok şiddetli olgularda siklosporin dahi düşünülebilir (127).

2.1.5.2.5. Dermatitis herpetiformis (DH)

Hastalık adını herpetiform veziküller alsa da bu bulgu geç dönemde ortaya çıkar ve devamında patlayarak erozyon ve kabuklu papül halini alır. Gluten bağımlı çölyak hastalığının deri bulgusu olup relapslarla giden kronik kaşıntılı, polimorfik lezyonlar ve tipik histopatolojik, immünopatolojik bulgularla seyreden bir klinik tablodur. Ekstansör yüzeyleri tutar kızarıklık, ürtiker plakları ve papüllerden oluşan simetrik gruplar halinde polimorfik lezyonlar ile seyreder (128). Glütten eliminasyonu ile iyileşme sağlanır. Tanı; klinik, histopatolojide saptanan IgA anti doku transglutaminaz ve IgA endomisyal otoantikorlarla konabilir fakat altın standart tanı lezyon etrafındaki deriden yapılan biyopsidir (129). Tedavide dapson kullanılabilir terapötik etkisi deri lezyonlarında olsa da enteropatide etkisizdir(128,129). Alternatif olarak sülfasalazin veya sülfametoksipridazin kullanılabilir, semptomları hafifletmek için topikal steroid kullanılabilir (130).

2.1.5.2.6. Heiner sendromu

Dirençli öksürük, tekrarlayan ateş, taşipne, hırıltılı solunum, ral, gelişme geriliği ve ailede atopi öyküsü ile ilişkili tekrarlayan akciğer infiltrasyonu gibi semptomlarla seyreden ve kronik akciğer infiltrasyonudur. Akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon, konsolide alanlar ve retiküler dansite artışı ile seyreden ve akciğerde hemoraji

nedeniyle hemosiderin birikimi ile giden inek sütü eliminasyonu ile rahatlayan non-Ige aracılı duyarlılık reaksiyonudur (131,132).

2.1.5.3.Miks tip alerjik reaksiyonlar

2.1.5.3.1.Eozinofilik özofajit

Klinik bulgular yaşla beraber değişiklikler gösterir. Bebeklerde; öğürme, iştahsızlık, reflü, katı gıda reddi, persantil kaybıyla giderken küçük çocuklarda: karın ağrısı, bulantı-kusma ergenlerde: disfaji, dispepsi, reflü benzeri klinikler ve göğüs ağrısı olarak özetlenebilir (133-137). Hastalar kliniğe uyum sağlamak için çok yavaş yeme, küçük lokmalar alma ve suyla yutma, uzun uzun çiğneme gibi önlemler alırlar. Fibrozis ve striktür zamanla gelişebilir. Solunum sistemi belirtileri olabilir. Öksürük, stidor, pnömoni, sinüzit ve boğulma nöbeti gibi ama patogonomik semptomu yoktur (137,138).

Tanı patolojik olarak konur. Özafagusta eozinofil olması klinik desteklemezse eozinofilik özofajit açısından yeterli değildir (133,134,137). Özofagogastro duodenoskopi (ÖGD) ve biyopsi altın standart tanı ve tedavi takip sayılmaktadır (139). Hastalarda 8 haftalık PPI tedavisi sonrası yapılan endoskopik değerlendirme ilk tanısal testtir (160). Ayırıcı tanıda: çölyak, crohn, primer immün yetmezlikler, vaskülitler, hipereozinofilik hastalık tablosu vb. çocuklarda inflamatuvar, erişkinlerde fibrotik tip görülebilir.

Eozinofilik özofajit denebilmesi için diğer gastrointestinal bölgelerde eozinofili olmamalıdır. Eşlik eden bulgular; Bazal hücre hiperplazisi, papillalarda uzama, eozinofilik mikroabseler, eozinofilik granüller, subepitelyal fibrozis, lenfosit, mast hücre infiltrasyonu da olabilir (133,140,141). Histopatoloji neredeyse %100 spesifiktir. Semptomlar tutulumu tam olarak göstermeyebilir. Bu yüzden evreleme ve takip histolojiye göre yapılmalıdır. Hastalığın perforasyon- darlık vb. komplikasyonları için baryumlu grafiler kullanılabilir. (142) deri prik testi, spesifik IgE ölçümü, atopi yama testi alerjenlerin saptanarak akut reaksiyon veren hastaların saptanmasını sağlar (134).

Tanı kriterleri; disfonksiyon bulguları, biyopside ≥ 15 eozinofil/büyük büyütme alanı olan eozinofilden baskın inflamasyon, eozinofilinin özofagusla sınırlı olması ve PPI

yanıtının olmaması, diyet eliminasyonu, topikal steroid yanıtı tanıyı destekler fakat tanı için şart değildir (133,134,137).

Periferik eozinofili %30 vakada bulunur. Tedavisiz izlemde striktür ve fonksiyonel bozukluklar gelişebilir. Hipereozinofilik sendromlar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ya da romatolojik hastalıklarla ilişkilendirilemez ve prekanseröz olduğuna dair bulgu yoktur. (134-140).

2.1.5.3.2 Eozinofilik gastroenterit

Mide ve ince bağırsakta eozinofilik infiltrasyonla seyreden inflamatuvar kronik bir hastalıktır, relapslar görülebilir. Erkeklerde ve çocuklarda görülen en sık 3. dekatta çıkan prevalansı yaklaşık 1000 hastada 0.3 gibi çok nadir bir hastalıktır.(143) Mixed tip: IgE ve Non-IgE aracılı bir mekanizması vardır.(144). Eşlik eden atopik klinik öykü sıktır ve ailede atopi öyküsünde. En sık etyolojik sebep besin duyarlılığı olup diyet kısıtlamasına yanıt düşüktür bunun yanında bazı vaka çalışmaları tablonun otoimmün disregülasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Eozinofilik infiltrasyon tutulumuna göre sınıflanacak olursa: mukozal- muskuler ve serozal olarak sınıflanabilir ve buda aslında semptomların belirleyicisidir. Aslında özefagustan kolona kadar tüm GIS tutulabilir fakat sıklıkla mide ve proksimal ince barsak tutulur ve tutulum genelde mukozaldır. Bulgular non-spesifik karın ağrısı, bulantı- kusma, erken doyma, ishal, kanama vb. olabileceği gibi protein kaybettiren enteropati, malabsorpsyon, gecikmiş puperte vb. ciddi semptomlara kadar geniş spektrumludur. Muskuler tutulum daha nadiridir ve intestinal duvar kalınlaşmasına bağlı obstrüksiyonlar, kolon striktürleri, perforasyon ve dismotilite, karın ağrısı gibi semptomlarla klinik oluşur. Serozal tutulum daha da nadir olmasına rağmen kadınlarda daha sık görülür. Eozinofilik asit, peritonit, perforasyon, obstrüksiyon, karın ağrısı ve hatta plevral efüzyon görülebilir.(145) Peripapiller duodenal hastalığa bağlı pankreatit, biliyer obstrüksiyon olabilir. Non spesifik gastrointestinal sistem semptomları ve periferik eozinofili ile beraber asit olan atopik özellikle besin alerjisi de varsa olası vaka olarak akla gelmesi gereken bir tanıdır olgulardan, besin alerjisi öyküsü olanlarda şüphelenilmelidir. Eozinofili sebepleri dışlayarak tanı konabilir. Histopatolojik değerlendirme de dahi bulgular non-spesifiktir: nodüler, polipoid gastrik mukoza, eritem erozyon ülser vb. Biyopsi yapılırken tutulumun yama tarzı olduğu

unutulmamalıdır. En az 1 biyopside >20 eozinofil/büyük büyütme alanı görülmesi tanısız olabilir. Bunun yanında yoğun eozinofil infiltrasyonu ve eozinofillerin olmaması gereken intraepitelyal ve kriptlerde olması yol göstericidir ama yamalı tutulumda göz önüne alınarak olgularında neredeyse üçte birinde eozinofilik infiltrasyon görülmeyebilir. Protein kaybı olanlarda mast hücrelerinde artış görülmüştür. Eğer muskuler form tanısı koymak isteniyorsa tam kat biyopsi ile tanı konabilir (146). Radyolojik görüntülemelerde çoğunlukla özellik görülmez fakat barsak duvar kalınlaşması, polip, obstrüksiyon ve asit gibi non-spesifik olduğu laboratuvar testlerinde de non-spesifik hipoalbuminemi, demir eksikliği, akut faz reaktanlarında yükseklik yanında hipereozinofili ve IgE yüksekliği olabilir. Gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir. Laboratuvar tetkikleri yol göstericidir fakat takip ve tedavi değerlendirilmesi yapılamaz. Takipte kendiliğinden gerilemeden malabsorpsiyona kadar devam edebilir (146,147) .

2.1.5.3.3. Astım

Sık görülmesi de izole vizing ve astım besin alerjilerinde görülebilir ve besin antijenlerinin bronşial hiperaktiviteyi tetikler (100). Besin ilişkili solunum reaksiyonlarının %6-8.5 oranında saptandığı bir çalışma mevcuttur ve besin alerjisi astım beraberliği ağır astım açısından risk faktörüdür ve acil başvuruları hastane yatışları daha fazladır (148,149).

2.1.5.3.4. Atopik dermatit ve besin alerjisi

Atopik yürüyüşün ilk basamağı, mixed tip alerjik reaksiyon örneği olan döküntü ve kaşıntılı bir klinik tablodur. Hastaların yarısı bir yaşa kadar semptom verir ve yarısından çoğu ileri yaşlarda alerjik solunum yolu hastalıklarını deneyimler(150). Besin hipersensitivitesinde en sık tutulum deride olur ve erken başlangıçlı ve ağır atopik dermatit etiyolojisinde besin alerjenleri başı çeker. Duyarlanma ve tekrar maruziyette oluşan reaksiyonlarda en sık sorumlu inek sütü olarak görülür ve akut alevlenmede kaşıntı egzama vb. semptomlarda artış fark edilir (151-153). Prognozda iki seçenek vardır: tolerans gelişmesi ya da fıstık- fındık- kabuklu deniz ürünleri alerjileri gibi gittikçe semptomların ağırlaşarak duyarlılığın devamı (152).

Besin alerjisinin atopik dermatitli hastalarda prevalansı yaş, kliniğin şiddetine göre değişir, spesifik IgE yüksek hastalar erken başlangıçla ve şiddetli klinik yanıtla

ilişkilendirildiği ve hayatın ilk 3 ayında ağır vakaların inek sütü, yumurta yer fıstığı spesifik IgE değerleri pozitif ve alerji gelişim riskleri en fazla saptanmıştır (152). Benzer çalışmalarda atopik dermatitin besin alerjisine duyarlanma artırdığını öngörürken bir kısım çalışmada besin alerjenlerine duyarlanmanın atopik dermatit gelişimini arttırdığını iddia etmiştir. Yapılan çalışmalarda ortak bulgu kliniği daha şiddetli olguların yaklaşık üçte birinde besin alerjisi saptandığı yönündedir (151,154,155).

Atopik dermatit patogeneğinde kütanöz inflamasyon ve epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu bunun yanında genetik faktörlerde sorumlu tutulur. (156) İnflamatuar yanıt Th1 ve Th2 hücrelerinin antijenle indüklenmesi sonucu oluşur ve bu indüksiyon eozinofiller, monositler ve lenfositlerin doku infiltrasyonu ile tablo oluştuğu düşünülmektedir (154,155). Akut olgularda lezyonlarda infiltrasyondan sorumlu lenfositlerde sitokin kemokin ekspresyon paterninin çoğunlukla Th2 olduğu görülmüştür (IL-4, IL-5, IL-13) (157,158). Doku biyopsilerinde yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) dendritik hücreler tarafından salgılanırlar ve bu hücreler aynı zamanda Th1-Th2 ve T regülatör hücrelere sunarlar. Buna ek olarak IgE + langerhans hücreleri özellikle kronik atopik dermatitte aktivasyonda önemli rol alırlar. Patogeneşte besin spesifik T hücrelerde yer alır. Geç reaksiyon veren olgularda FcεRI hem IgE üretimi hem de geç tip hipersensitivite reaksiyonlarının oluşumunu uyarak alerjen spesifik T-hücre aktivasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir. Zira patch testlerde aynı hücre tipi saptanmıştır (159). Tüm bunların yanında epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu da kliniğin şiddetiyle bağlantılı olup disfonksiyondan filaggrin gen mutasyonları da sorumlu tutulmaktadır (159). Bu disfonksiyon alerjen deriden penetrasyonunun artışı ve bu sayede olası duyarlanmanın artışına yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada çevresel maruziyetin olduğu olgularda olmayanlara göre fıstık alerjisinin daha sık olduğu saptanmıştır (160). Yapılan tüm klinik çalışmalar bir besin alerjisi mevcutsa eliminasyonla kliniğin belirgin düzeldiğini ama besin yükleme testi tekrar edildiğinde kliniğin hızla kötüleştiğini göstermiştir.(67,161) Besin yükleme testleri sonrası yapılan laboratuvar incelemelerinde: plazma histamin konsantrasyonunda artış, eozinofil ve eozinofil ürünlerinde artış, bazofillerden histamin salınımında artış ve bazofil aktivasyonunu sağlayan histamin salınım faktörlerince artış gösterilmiş ve bu artışta besin spesifik IgE'nin rolü de

desteklenmekte olup çoğu olguda total IgE ve besin spesifik IgE konsantrasyonunda artış vardır. Bunun yanında kütanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) E-selectin ile etkileşir ve T hücrelerini deriye çeker ve yapılan çalışmalarda atopik dermatit olgularında yüksekliği saptanmıştır(162).

Özetle atopik dermatit ağır dirençli olgularında besin alerjisi alerjisi açısından hastalar değerlendirilmesi önemli olmakla beraber olguların üçte birinde eşlik eden besin alerjisi saptanmıştır. En sık alerjen yumurta olup onu inek sütü takip eder. Eliminasyona yanıt dramatiktir.

2.1.6.Besin alerjilerinde tanı

2.1.6.1. Öykü

Multisitemik ve geniş bir semptom skalasıyla giden patofizyolojisi 3 ayrı koldan ilerleyebilen bir klinik tablo olması dolayısıyla tanı zordur.

İlk olarak ayrıntılı öykü alınması önemlidir. Hem olası alerjeni hem de mekanizmayı öngörmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Anamnezde alınması hedeflenen bilgiler:

1. Semptoma sebep olan olası besin?
2. Semptomlar maruziyetten ne kadar süre sonra ortaya çıktı
3. Maruziyet yolu
4. Ürüne maruziyet oral ise alınan ürünün formu
5. Semptomların yoğunluğu
6. Alerjene her maruz kaldığında benzer semptomlar olup olmadığı
7. Alerjene maruz kalmadan bu semptomlar oluyor mu?
8. Alınan miktar
9. Kofaktör varlığı egzersiz ilaç kullanımı
10. Aktif enfeksiyon öyküsü
11. Daha önce atopi semptomları
12. Eşlik eden ek hatalık öyküsü

13. Ailede atopi öyküsü

14. Özellikle beş ana alerjene maruziyeti var mı? Süt, Yumurta, Buğday, Kuruyemiş ve Deniz ürünleri

2.1.6.2.Laboratuvar testleri

2.1.6.2.1. İn vitro testler

2.1.6.2.1.1. Spesifik IgE ölçümü

Duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşük testlerdir. Sistemik reaksiyon riski yoktur, ilaç alımından etkilenmez. Yaygın cilt bulguları olan hastalarda da yapılabilir. Genelde yüksekliği ile kliniğin şiddeti paralel olsa da bu kesin bir kural değildir. Ayrıca yüksek IgE değerlerince yalancı pozitiflik olabilir (163-165). Besin sIgE düzeyleri 6 sınıfta derecelendirilir. Klas 1 ve üzeri duyarlılığı gösterirken eşlik eden bulgu yoksa alerji denemez. Genelde deri prick testinden daha düşük duyarlılığa sahiptir (132).

Yüksek riskli hastalarda kontrol amaçlı diyetle eklenmeden önce bakılabilirken risk olmayan olgularda bakılmasının yararı yoktur (163-166).

Klas	Besin spesifik IgE düzeyi (kUA/l)
0	0 < 0.35
1	0.35-0.69
2	0.70-3.49
3	3.50-17.49
4	17.50-49.99
5	50-99.99
6	≥ 100

Tablo3: Spesifik IgE düzeyleri değerlendirme

2.1.6.2.1.2.Bileşene Dayalı Tanı

Sorumlu besin içindeki farklı protein grupları ayrıştırılır ve her bir farklı protein grubuna bağlanan IgE düzeyi ayrı ayrı ölçülür. Bu sayede spesifik olarak duyarlı olduğu alerjen saptanarak çapraz reaksiyona dayalı yalancı pozitiflik ekarte edilmiş olur. Daha yüksek öngörü vaat ederken minör alerjenlere duyarlılığı da saptayabilir (167-169). Tek bir alerjen saptanabildiği gibi farklı alerjenleri birlikte değerlendirilebilirken burada da sadece duyarlılık saptanır (170-172).

2.1.6.2.1.3.Bazofil aktivasyon testi (BAT)

Olgunun tam kanındaki canlı bazofillerin sIgE'nin bağlanma yeteneğini kullanan fonksiyonel bir testtir. Aslında alerji sadece Spesifik IgE düzeyine değil epitop özgüllüğü afinite ve klonaliteye bağlıdır. (173). Alerjik olgu bazofilleri alerjene CD63 veya CD203c gibi aktivatör marker ekspresyonunda artışla cevap verirken, duyarlı bazofiller uyarılmaya rağmen aktivasyon düşük olur.(174).BAT'ın duyarlılığı %77-%98 arasında, özgüllüğü ise %75-%100 arasında değişmektedir (175). Sistemik reaksiyon riski olmaması ve tekrarlarına bilirliliği olumlu yönleridir. BAT; immünoterapi uygulanan, anti-IgE tedavisi alan veya alerjinin doğal seyri ile azaldığı hastaları izlemek için kullanılabilir (175).

2.1.6.2.2. İn vivo testler

2.1.6.2.2.1. Deri prik testi

Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek kutanöz mast hücrelerine bağlı Spesifik IgE antikorlarını gösteren güvenli bir test olmasına rağmen sistemik reaksiyon riski mevcuttur. Konvansiyonel ve moleküler ekstrelerle yapılabilen negatif prediktif değeri tanıyı ekarte ettirecek kadar yüksektir (Duyarlılık: %73- 92, Özgüllük: %58-73) (14,132). Fakat yapılması için doktor gözetimi ve acil müdahale koşulları olması gerekmektedir.(176). Sonuçlar standardize değildir kişiye bağımlıdır. İlaç kullanımından etkilenir(Tablo 4).. Dört yaş altında sırtın üst kısmı, daha büyük çocuklarda ön kol iç yüzü test alanı olarak tercih edilir. Epidermis penetrasyonu yapılmalıdır.15 dakikadan sonra negatif kontrolden >3mm olanlar pozitif kabul edilir. Pozitif kontrolde yanıt varsa test güvenilirdir. Direkt besinle de ‘prik to prik’ metodu ile deri testi yapılabilir (177-179)

Burada da tanı koydurucu klinikte endurasyon çapı reaksiyon boyunu genelde gösterir (84). Fakat nadiren deri prick testi negatif olup oral yükleme testleri pozitif olabilir.(180-4181)

Tablo 4: Deri Prick Testinde İlaç Kesilme Süreleri

Klorfeniramin	1-3 gün
Difenhidramin	1-3 gün
Hidroksizin	1-10 gün
Setirizin, levosetirizin	3-10 gün
Loratadin, Desloratadin	3-10 gün
Klemastin	1-10 gün
Ketotifen	>5 gün
H2 antihistamin	-
Uzun süre steroid	(>10 gün) 1-3 hafta
Topikal steroid (Test yapılacak alana uygulanan)	7 gün
Topikal kalsinörin inhibitörleri	7 gün
Omalizumab	4 hafta

Klinik şüphe çok yoğunsa negatif deri testine rağmen yükleme yapılmalıdır (84).

2.1.6.2.2. Oral yükleme testi

Olası alerjen besini dozu artırılarak oral yolla olguya verilerek semptomların takip edildiği bir test olup tanıyı kesinleştirmek için kullanılır. Kliniği tam olarak anlamayı sağlar ama 1 yıl içerisinde geçirilmiş anafilaksi öyküsü, hastanın olası anafilaksi durumunda tedavisini güçleştirecek komorbid durumunun olması ya da kontrol altında olmayan semptomları varken kontraendikedir (182,183). Test anafilaksi müdahalesi yapılabilecek donanımda hekim gözetiminde yapılmalıdır. Özellik yüksek riskli hastalarda damar yolu açık olmalıdır. Test yapılmadan haftalar önce olası alerjen elimine edilmelidir. Hastanın aldığı baskılayıcı ilaçlar kullanılmamalıdır ve test şiddetini arttıracak egzersiz vb. kaçınılmalıdır yine de hastalar en az 4 saatlik açlıkla teste başlatılabilir (184,185). Yükleme testi üç şekilde yapılabilir: açık, tek kör, çift kör ve plasebo kontrollü olarak.

Açık yükleme testlerinde subjektif ya da geç dönem reaksiyonlarının görüldüğü hastalarda kör olarak tekrar yapılmalıdır. Tek kör testlerde hasta olası alerjeni alıp almadığını bilmez hekim bilir ve tarafsızlığını etkileyebilir. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi hekim ve hastanın bilmediği, tarafsızlığını koruyan, psikolojiden uzak olduğundan altın standart test kabul edilir. Çapraz reaksiyona dikkat edilmelidir. Toplam doz, 6-8 basamakta verilir. Test süresince verilecek toplam doz, yaşa uygun alınması gereken miktar kadar olmalıdır. Küçük çocuklarda toplam doz sıvı gıdalar için 100 ml, kuru gıdalarda 8-10 gr, balık ve ette 16-20 gr olmalıdır. Erken reaksiyonlarda en az 2 saat geç reaksiyon öyküsü varsa en az 4 saat izlenmelidir. Anafilaktik bulgular olursa hastanın yatarak takibi uygundur (182, 186-189).

2.1.7 Tedavi

Besin alerjilerinde etkili tedavi yöntemi eliminasyondur. Tedavi sadece eliminasyon değil akut semptomların giderilmesi ve eliminasyonun uzun dönem etkilerinden olgunun korunması ve ileride oluşabilecek reaksiyon için riskleri en aza indirilmesini hedefler. Bu amaçla diyetin düzenlenmesi aile eğitimi yanlışlıkla maruziyetin önlenmesi ve bunun yanında semptomlarının tedavisi gereğinde acil durumların tedavisinin planlanması tedavi başlangıcında planlanmalıdır. Bunun yanında takipte beslenme yakından izlenmeli ve hastanın büyüme gelişme takibine dikkat edilmelidir (14,21,190).

2.1.7.1. Akut semptomatik tedavi

Daha önce anafilaksi öyküsü olan, ağır astımlı, non steroid antiinflamatuvar ilaç alerjisi olan iki anafilaksi riski yüksek olgularda adrenal oto enjektörü önemli çok büyüktür. Hafif semptomlar da antihistaminik, probiyotik ve mast hücre stabilizatörlerinin etkinliği tartışmalıdır fakat semptomatik tedavi denenebilir (14,21,191)

EAACI güncel kılavuzunda akut alerjik reaksiyon yönetmek için kontrol listesi şu şekildedir:

1. Hastanın yanında kal
2. Alerjeni kaldırın (örneğin yiyecek, ilaç ve zehir)
3. Anafilaksi belirtileri arayın
4. Anafilaksi belirtileri varsa (örn. solunum veya dolaşım sorunları) adrenalini uygulayın.
5. Yardım için ara
6. Hastanın bacakları yüksekte oturmayı tercih edebileceği solunum sıkıntısı olmadığı sürece bacakları yukarıda olacak şekilde düz bir şekilde uzanın
7. İlk uygulamadan 5-10 dakika sonra semptomlarda düzelme olmazsa veya kötüleşme olmazsa adrenalini tekrarlayın
8. Belirtildiği gibi oksijeni, beta-2 agonisti veya intravenöz sıvıları unutmayın

Adrenalin tüm semptomlara etkilidir (132).

2.1.7.2. Uzun dönem tedavi planlaması

Eliminasyon semptomların neredeyse tama yakınının düzelmesini sağlar. Yanlışlıkla maruziyeti önlemek ve gizli alerjenlere dikkat etmek önemlidir. Bunun yanında özellikle uzun süreli eliminasyonlarda hasta diyetin uygunluğu ve büyüme gelişme değerlendirilmesi ana prensiplerdir (9,10, 192-194).

Örneğin anne sütü alan bebeklerde inek sütü protein alerjisi tanısı konduktan sonra süt ve süt ürünleri annenin diyetinden çıkartılırken annenin protein ve kalsiyum alımı takip edilmelidir. Anneye günde 1000 mg kalsiyum ve 10 µg yani 400 ünite d vitamini başlanmalıdır (9,10,195).

Uzun dönem takiplerde hastanın tolerans geliştirip geliştirmediği yakından takip edilmelidir

Hasta alternatifler sunulmalıdır. İnek sütü alerjisinde öncelikli olarak ileri derecede hidrolize formula ile beklenen semptom gerilemesi ve büyüme gelişmenin gerilemesinin devam etmesi durumunda besin proteinle bağlantılı enterokolit sendromu ve eozinofilik gastroenteropatiler vb. varlığında aminoasit bazlı mama kullanımı önerilebilir (11).

Şiddetli klinik tabloyla gelebilecek hastalarda anafilaksi gibi acil durumların kişisel tedavisi gereğinde adrenalin otoenjektör kullanımının öğretilmesi sadece bireyin değil ailesinin ve hatta öğretmenlerinin eğitilmesi kritik önem taşır

Reaksiyonların oluşumunu etkileyecek kolaylaştırıcı etmenler: egzersiz, non steroid antiinflamatuvar kullanımı, akut enfeksiyon dönemi vb. olarak sıralanabilir. (196,197)

2.8. Besin alerjilerinde izlem

Özellikle inek sütü alerjisinde tolerans gelişimi sıklıdır. Alerjik reaksiyonun devam ettiği olgular mevcuttur. Alerjik reaksiyonun devam etme riskini yükselten faktörler; atopik aile öyküsü, eşlik eden astım vb. erken respiratuar bulgular, spesifik IgE pozitifliği ve tanı anında yüksek olması, deri testinde 5 mm fazla endurasyon oluşu, çoklu besin alerjisi varlığı, inhale alerjen duyarlılığı vb. (195,198). İnek sütü alerjisi olan hastaların bir kısmı yüksek ısıda pişirilmiş halini tolere edebilmekte olup bunun diyetle eklenmesinin çiğ süte tolerasyonu indüklediği düşünülmektedir (13,199). Tolerans gelişimi için test edilirken olguya ait özellikler ön planda tutulmalıdır. Hastanın

tolerasyonu 6 ay veya bazı olgularda 1 yıl içerisinde tekrar test edilmelidir. Eğer yanlışıyla maruziyet ile reaksiyon oluşuyorsa bu pozitif yükleme olarak kabul edilebilir (13,16). IgE aracılı olamayan GİS tutulumuyla giden olgularda tolerans gelişimi daha erken olabileceği için 6 ayda bir duyarlılık test edilirken IgE aracılı ve deri tutulumu olgularda duyarlılık geç olacağı için 1 yaşından sonra duyarlılık bakılması daha uygundur (195). Hastanın duyarlılık ölçümünü özellikle spesifik IgE, DPT sorumlu besinin fırınlanmış fermente formlarını yiyip yememesine göre karar verilmelidir (16).

Bu süreçte beslenme için ilk seçenek diyetli anne sütü olmalıdır. Annenin diyetinden sorumlu besinler katı bir diyetle çıkartılmalı, gereğinde replasmanlar başlanmalı annenin beslenmesi lüzum halinde diyetisyen eşliğinde tüm ihtiyaçların karşılanacağı formüller üretilerek yapılmalı ve özellikle ilk 6 ay olgunun anne sütü alması sağlanmalıdır. Annenin inek sütü alerji diyetinde muhakkak 1000 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini replasmanı yapılmalıdır (16,200,201). 1 yaş üstü çocuklarda çocuğun eliminasyon diyetinin yeterliliği değerlendirilmeli diyet ve büyüme gelişme uzmanlarca takip edilmelidir. Yetersizlik halinde formula mamaya geçilmesi düşünülebilir. Aksi takdirde anne sütü ile devam edilebilir. Özellikle kalsiyum açısından dikkatli olunmalıdır ve gereğinde 1 yaş üstü çocukta replasmana başlanabilir (202,203). Takibin temeli dengeli beslenme, büyüme ve gelişme takibini gerçekleştirmektir. Ayrıntılı fizik muayene ve gereğinde laboratuvar beslenme günlüğü kullanılabilir (200).

Bazı yüksek riskli bebeklerde ilk dört ayda hipolarjenik formula vermesinin koruyuculuğu da bildirilmiştir(204,205).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planlaması

Pediyatristler, aile hekimleri ve pratisyen hekimlerin inek sütü protein alerjisi hakkındaki algıları ve bilgi seviyeleri adlı tez çalışması üç aşamalı olarak planlandı. İlk aşamada retrospektif olarak 11.01.2015 yılları ile 31.12-2022 yılları aralığında hastanemiz Çocuk Alerji ve Klinik İmmünoloji ve Çocuk Gastroenteroloji polikliniklerine inek sütü protein alerjisi tanısı ile yönlendirilen hastalar alındı. Çalışmaya alınan 0-1 yaş arası 80 çocuğun öncelikli olarak semptomları, demografik özellikleri, belirli laboratuvar bulguları ve eliminasyon diyetine yanıtları hastane bilgi sisteminde bulunan hasta dosyaları aracılığıyla elde edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 1 yaş altında olma, dış merkezde inek sütü protein alerjisi tanısı almış olma, hastane bilgi sisteminde hastanın semptom, deri prick testi, süt spesifik IgE düzeyi ve eliminasyon yanıtının ulaşılabilir olması idi. Çalışmadan çıkarılma kriterleri: 1 yaş üstü ortaya çıkan semptomların varlığı, hastanın inek sütü protein alerjisi tanısını hastanemiz polikliniklerinden almış olması, verilerin eksik olması idi.

İkinci aşamada çalışmada kesitsel olarak uluslararası yapılan çalışmalar ışığında düzenlenen anket formu oluşturuldu. Anket formunu Google Formlar programı kullanılarak anket linki oluşturuldu. Hastanemiz, çevre hastanelerde ve bunun yanında iletişime geçilen civar hastaneler ve üniversite hastaneleri aile hekim uzmanı ve asistanları, çocuk sağlığı hastalıkları uzmanı ve asistanları ve pratisyenlerle paylaşıldı. Gönüllülük esası ile dolduran anket formlarıyla hekimlerin bilgi düzeyi ve inek sütü protein alerjisi ile ilgili düşünceleri öğrenilmesi hedeflendi.

Doktorların çalışmaya dâhil edilme kriterleri; Belirlenen branşlarda aktif olarak çalışıyor olması, doldurulması istenen formun %90 oranında cevaplamış olması. Çalışmadan çıkarılma kriterleri; çocuk sağlığı hastalıkları yan dal eğitimi almış olması, formun %10'undan fazlasının doldurulmamış olması

Üçüncü aşamada ise hastaların semptomları, tanı testleri ve eliminasyon diyetine yanıtları ile hekimlerin anket formunda belirttiği semptom tanı testleri ve eliminasyon önerileri karşılaştırıldı.

Bunun yanında hekim yanıtları Türk Allerji İmmunoloji Derneği rehberleri ve güncel çalışmalarla karşılaştırıldı.

Hastane bilgi sisteminde taranan veriler;

1)Tanı yaşı

2)Cinsiyet

3)Aile öyküsü

4)Anne sütü / mama kullanım öyküsü

5)Semptomlar besini aldıktan kaç saat sonra ortaya çıkıyor?

6)Başvuru semptomları neler?

7) Anne sütü alan hastalarda anneye eliminasyon diyeti önerilmiş mi?

8)Hastaya eliminasyon diyeti önerilmiş mi?

9) Eliminasyon diyetine olumlu yanıtı var mı?

10) Hastanın spesifik IgE düzeyi ölçülmüş mü? Ölçüm yapılmışsa pozitif değeri mevcut mu?

11) Deri prick testi yapılmış mı?

12) Provakasyon testi yapılmış mı?

13) Çift kör plasebo kontrollü oral yükleme testi yapılmış mı?

Kullanılan tanı testleri

Deri Prick Testi: öncelikli olarak küçük çocuklarda temiz sırt cildine olası alerjenler, negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak histamin dâhil sırt cildine damlatılır. Lanset ile öncelikle negatif kontrol sonra olası alerjenler ve son olarak pozitif kontrol cilde uygulandı. 15 dakika beklenerek RAST skorlamasına uygun olarak okundu.

Spesifik IgE düzeyleri ise laboratuvar tarafından IU/ ml olarak raporlanmış olup referans değerlere göre pozitifliği belirlendi.

3.2.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizinde IBM SPSS 27 programı kullanıldı. Verilerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normallik varsayımı sağlanmadığı için, grupları arası doğru/yanlış yanıt ortalamaları Kruskal-Wallis (KW) testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı fark bulunan gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi ile Dunn testi kullanıldı. Araştırmada önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış olup 0,05 in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığının OMU KAEK 2023-61 karar numarası ile Etik Kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Eğitim ile İlgili Özellikler

Çalışma kapsamında 80 hasta alındı. Bu hastaların 41(%51.25) kız, 39(%48.75) erkek idi. incelendi. Kız/erkek oranı 1,05 idi.

Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalama $4,68 \pm 3.19$ (Min- Maks: 15 gün- 11 ay) ay olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların geliş semptomları incelendi. Hastaların hastaneye en sık başvuru semptomları sırasıyla; kanlı mukuslu gaita, cilt bulguları, huzursuzluk, kusma ve diyare oldu. En sık başvuru sebebi kanlı mukuslu gaita olup hastalarımızın 33'ünde (%41.25) geliş semptomuydu. İkinci sıklıkta hastaların 32'sinde (%40.0) cilt bulguları başvuru sebebi oldu. Hastaların 15'inde (%18.75) huzursuzluk ve 15'inde (%18.75) kusma başvuru nedeniydi. Hastaların 11'inde (%13,75) ise başvuru sebebi diyare idi.

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildi. Deri prick testi hastaların 55'ine (%68,75) uygulandı. RAST skoruna göre yapılan değerlendirmede 10'unda (%23.63) süt pozitif reaksiyon saptandı. Bunun yanında 1 (%1.81) hastada ceviz, 1 (%1.81) hastada süt ve fındık, 1 (%1.81) hastada yumurta, 1 (%1.81) hastada süt domates ve 1 (%1.81) hastada süt, yumurta ve domates pozitif reaksiyon saptandı. Spesifik IgE hastaların 44'üne (%55.0) bakıldı, 10'unda (%22.72) SpIgE pozitif saptandı. 6 (%7.50) hastada yumurta pozitif saptandı. 2 (%2.50) hastada hem yumurta hem de süt pozitif saptandı.

Tablo 5:Hastaların semptom ve laboratuvar bulguları

	DPT+ SpIgE -	DPT-SpIgE +	DPT+ ve SpIgE +	DPT-ve SpIgE -
Kanlı Gaita	4 (%12.12)	2 (%6.06)	0 (%0.0)	26 (%57.57)
Cilt Bulguları	5 (%15.62)	2 (%6.25)	2 (%6.25)	23 (%51.51)
Kusma	0 (%0.0)	1 (%6.66)	1 (%6.66)	13 (%86.66)
Huzursuzluk	1 (%6.66)	1 (%6.66)	0 (%0.0)	13 (%86.66)
Diyare	0 (%0.0)	1 (%9.09)	0 (%0.0)	10 (%91.81)

Çalışmaya 80 hekim katıldı. Katılan hekimlerin 53'ü (%66.25'i) kadın, 27'si (%33.75) erkek idi.

Hekimlerin 19'u (%23.75) çocuk sağığı hastalıkları uzmanı, 17'si (%21.25) çocuk sağığı hastalıkları asistanı, 4'ü (%5.0) aile hekimi uzmanı, 32'si (%40.0) aile hekimi asistanı ve 8'i (%10.0) pratisyen olduklarını bildirdiler.

Çalışmaya katılan hekimlerin yıllara göre dağılımına bakınca en çok 4-6 yıllık çalışma tecrübeleri olduğunu bildirdiler. Çalışma yılları ortalama 5.23 ± 3.19 yıl idi. Hekim çalışma grubunun 19'u (%23.75) 0-1 yıl, 13'ü (%16.25) 2-3 yıl, 25'i (% 31.25) 4-6 yıl, 11'i (%13.75) 7-9 yıl ve 12'si (%15.0) 10 yıl ve üzerinde süredir hekim olduklarını belirttiler.

Tablo 6: Hekimlerin uzmanlık alanı ve çalışma yılı dağılımları

	0-1 yıl	2-3 yıl	4-6 yıl	7-9 yıl	>10 yıl	Toplam
Aile Hekimi Uzmanı	0(%0.0)	0(%0.0)	2(%50.0)	0(%0.0)	2(%50.0)	4 (%100)
Aile Hekimi Asistanı	8(%25.0)	9(%28.12)	9(%28.12)	4(%12.50)	2(%6.25)	32(%100)
Çocuk Sağığı Hastalıkları Uzmanı	0(%0)	2(%11.76)	8(%47.0)	5(%29.4)	4(%23.5)	19(%100)
Çocuk Sağığı Hastalıkları Asistanı	5(%29.41)	2(%11.76)	6(%35.29)	2(%11.76)	2(%11.76)	17(%100)
Pratisyen Hekim	6(%75.0)	0(%0.0)	0(%0.0)	0(%0.0)	2(%25.0)	8(%100)
Toplam	19 (%100)	13 (%100)	25 (%100)	11 (%100)	12 (%100)	80 (%100)

Çalışmaya katılan hekimler çalışma yerleri değerlendirildiğinde; üniversite hastanesi 50 hekim (%62.50), eğitim araştırma hastanesi 14 hekim (%17.50) , aile sağığı merkezi 9 hekim (%11.25) ve devlet hastanesi 7 hekim (%8.75) idi (Tablo 7).

Çalışmaya katılan hekimlerin inek sütü alerjisi tanılı hastaların takibi konusunda ki tecrübelerini saptamak için daha önce çocuk alerji immünoloji yan dal kliniğinde çalışıp çalışmadıkları soruldu. Hekimlerin 29'u (%36.25) daha önce çalıştıklarını bildirirken 51'i (%63.75) daha önce hiç çalışmadıklarını bildirdi. Çocuk Sağığı Hastalıkları Uzmanı 14'ü (%73.68) asistan olarak, 1'i (%5.26) uzman olarak çalıştığı saptandı. Çocuk Sağığı Hastalıkları asistanlarının 8'i (%47.0), aile hekimi asistanlarının 2'si (%6.25) asistan olarak, 2'si (%6.25) stajyer olarak çalıştığını bildirdi. Pratisyenlerin 2'si (%25,0) ise stajyer olarak çalıştıklarını beyan ettiler. Aile hekimi uzmanları ise daha önce çalışmadıklarını belirttiler (Tablo 8).

Tablo 7:Hekimlerin uzmanlık alanları ve çalışma yerleri dağılımları

	Üni. Hast.	E.A.H	A.S.M	Devlet Hast	Toplam
Aile Hekimi Uzmanı	1(%25.0)	1(%25.0)	2(%50.0)	0(%0.0)	4(%100)
Aile Hekimi Asistanı	22(%68.75)	5(%15.62)	5(%15.62)	0(%0.0)	32(%100)
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Uzmanı	9(%47.36)	5(%26.31)	0(%0.0)	5(%26.31)	19(%100)
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Asistanı	17(%100)	0(%0.0)	0(%0.0)	0(%0.0)	17(%100)
Pratisyen Hekim	1(%12.50)	3(%37.50)	2(%25.0)	2(%25.0)	8(%100)

Tablo 8: Hekimlerin daha önce ç. alerji immünoloji bilim dalında çalışmaları

	Çalışmamış	Stajyer olarak	Asistan olarak	Uzman olarak
Aile Hekimi Uzmanı	4(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Aile Hekimi Asistanı	28(%87.50)	2(%6.25)	2(%6.25)	0(%0)
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Uzmanı	4(%21.0)	0(%0)	14(%73.68)	1(%5.26)
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Asistanı	0(%0)	0(%0)	8(%47.0)	0(%0)
Pratisyen Hekim	0(%0)	2(%25.0)	0(%0)	0(%0)

Çalışmaya katılan hekimlerin inek sütü alerjisinin de sıklıkla anlatıldığı pediatrik alerji ve klinik immünoloji kongre veya eğitimlerine katılımları soruldu. Hekimlerin 6'sı (%7.50) katılım sağladıklarını bildirdi, 74'ü (%92.50) hiç katılmadıklarını bildirdiler. Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 3'ü (%15.78), Çocuk sağlığı hastalıkları asistanlarının 1'i (%5.88) ve Aile hekimi asistanlarının 2'si (%6.25) eğitimlere katıldıklarını beyan ettiler. Hekimlerin 55'i (%68.75) eğitime ulaşımının olduğunu belirtti.

Çalışmaya katılan hekimlerin güncel tanı kriterleri, tedavi protokolleri vb. takibini anlamak için güncel yayınların takip edilmesi soruldu. Hekimlerin 70'i (%87.5) takip etmediklerini, 10'u (%12.50) ise güncel yayınları takip ettiğini beyan etti. Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 6'sı (%31.57) Çocuk sağlığı hastalıkları asistanlarının 3'ü (%17.64) ve pratisyenlerin 1'i (%12.50) güncel yayınları takip ediyormuş. Aile hekimi asistanları ve uzmanlarının güncel yayın takiplerinin olmadığını tanımladılar.

Çalışmaya katılan hekimlerin klinik tecrübeleri ve çocuk hastalarla tecrübelerinin öngörülmesi için aylık hasta sayıları ve çocuk hasta oranları soruldu. Hekim çalışma grubunun aylık hasta görme oranları ve çocuk hasta yüzdeleri Tablo 9'da verildi.

Tablo 9:Aylık hasta sayısı, çocuk hasta yüzdesi

	Ort	SS	Min	Maks
Aylık hasta sayısı	729.7	875.0	40	5000
Çocuk hasta oranı	87.0	85.3	0	500

Anket formunun inek sütü algısı ve bilgi düzeyi sorularının cevapları üç ana demografik gruba ayrılarak (uzmanlık alanı, çalışma yılı, daha önce bilim dalında çalışma) kıyaslama yapılmıştır. Mevcut verinin çokluğundan dolayı yapılan çapraz tabloların bütünü EK4’te paylaşılmıştır.

4.2 Çalışma gruplarının verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi

4.2.1. İnek Sütü Alerjisi Genel Bilgilerin Ölçümü

Besin alerjilerinin görülme sıklığı hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya katılan hekimlere ‘*Küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjisi hangisidir?*’ sorusu soruldu. En sık verilen cevap inek sütü alerjisi oldu devamında sırasıyla yumurta, yer fıstığı, buğday ve kabuklu deniz ürünleri cevapları verildi. Yüzde dağılım olarak bakıldığında 68 hekim (%85.0) inek sütü protein alerjisi cevabını verirken, 7 hekim (%8.75) ise yumurta alerjisinin daha sık olduğunu düşündüklerini belirttiler. 3 (%3.75)hekim yer fıstığı, 1 hekim (%1.25) buğday ve 1 hekim (%1.25) kabuklu deniz ürünleri olarak cevap olarak verdiler. Verilen cevaplarda uzmanlık alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p:0.008).

Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 19’u(%100) ve aile hekimi uzmanlarının 4’ü (%100) inek sütü alerjisi cevabını verdi. Çocuk sağlığı hastalıkları asistanlarının 16’sı (%94.11) inek sütü alerjisi cevabını verdi. Aile hekimi asistanlarının 25’i (%78, 12) inek sütü alerjisi cevabını verdi. Pratisyenlerin ise 4’ü (%50.0) inek sütü alerjisi cevabını verdi (Tablo 10).

Tablo 10: Hekimlere sorulan en sık besin alerjisi uzmanlık alanı kıyaslamaları

			Yanlış	Doğru	Toplam	P
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	n %	0 (%0.0)	4 (%100)	4 (%100)	0.008
	Aile Hekimi Asistanı	n %	7 (%21.87)	25 (%78.13)	32 (%100)	
	Pediyatri Uzmanı	n %	0 (%0.0)	19 (%100)	19 (%100)	
	Pediyatri Asistanı	n %	1 (%5.88)	16 (%94.12)	17(%100)	
	Pratisyen	n %	4 8(%50.0)	4 (%50.0)	8(%100)	
Toplam		n %	12 (%15.0)	68 (%85.0)	80 (%100)	

Besin alerjilerinin görülme sıklığı hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi amacıyla sorulan ‘‘Küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjisi hangisidir?’’ sorusuna verilen cevapları daha önce çocuk alerji ve klinik immünoloji anabilim dalında çalışma ile kıyasladığımızda çalışanlar ve çalışmayanlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (p:0,034). Asistan olarak çalışanların 24’ü ve uzman olarak çalışanların 1’i (%100) inek sütü alerjisi cevabını verirken stajyer olarak çalışanların 3’ü (%75.0) ve çalışmayanların 40’ı (%78.43) doğru cevap verdi (p:0.034)(Tablo 11).

Tablo 11: Hekimlere sorulan besin alerjisi bilim dalında çalışma karşılaştırmaları

			Yanlış	Doğru	Toplam	p
Daha Önce	Çalışmamış	n(%)	11(%21.56)	40 (%78.44)	51 (%100.0)	0.034
	Stajyer olarak	n(%)	1 (%25.0)	3 (%75.0)	4(%100.0)	
	Asistan olarak	n(%)	0 (%0.0)	24 (%100.0)	24 (%100.0)	
	Uzman olarak	n(%)	0 (%0.0)	1 (%100.0)	1 (%100.0)	
Toplam		n(%)	12 (%15.0)	68 (%85.0)	80 (%100.0)	

Besin alerjilerinin görülme sıklığı hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi amacıyla sorulan ‘‘Küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjisi hangisidir?’’ sorusuna verilen cevaplar çalışma yılı göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p:0.145). Çalışma yılı 0-1 yıl olanların 13’ü (%68.42), 2-3 yıl olanların 13’ü (%100), 4-6 yıl olanların 22’si (%88.0), 7-9 yıl olanların 9’u(%81.81), 10 yıl ve üzeri olanların 11’i (%91.66) inek sütü cevabını vermiştir.

Hastaların laboratuvar olarak değerlendirmelerinde DPT ve SpIgE bakılmış olup öyküsü uyumlu hastalar baz alındığında çalışma grubumuzda inek sütü alerjisi 17 (% 21.25), süt ve yumurta alerjisi 3 (%3.75), yumurta alerjisi 5 (%6,25) ve kuruyemiş alerjisi 2 (%2.50) olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta Çalışma Grubunun Alerji Dağılımları

	Spesifik IgE +	DPT +	SpIgE ve DPT +	Toplam
Süt	5(%29.41)	9(%52.94)	3(%17.64)	17(%100)
Süt ve Yumurta	2(%66.66)	1(%33.33)	0(%0.0)	3(%100)
Yumurta	5(%100)	0(%0.0)	0(%0.0)	5(%100)
Kuruyemiş	0(%0.0)	2(%100)	0(%0.0)	2(%100)
Toplam	12(%44.44)	12(%44.44)	3(%11.11)	27(%100)

Gıda alerjilerinin en ağır formu olan anafilaksin inek sütü alerjisinde görülebileceğine dair “İnek sütü protein alerjili hasta da anafilaksi gelişebilir mi?” sorusu soruldu. Çalışmaya katılan hekimlerin 60’ı (%75.0) gelişebilir, 20 hekim (%25.0) gelişemez cevabı verdi. Bu soruya hekimlerimizin uzmanlık alanlarına göre: çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 17’si (%89.47), aile hekimi uzmanlarının 3’ü (%75.0), çocuk sağlığı hastalıkları asistanlarının 12’si (%70.58) doğru cevap verirken aile hekimi asistanları 22’si (%68.75), pratisyenlerse 6’sı (%75.0) gelişebileceğini bildirdi. Verilen cevaplar da uzmanlık alanı, çalışma yılı ve daha önce anabilim dalında çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubumuzun tanı tecrübesini ve tanı koymada güncellemelerin takibini değerlendirmek amacıyla “Daha önce hiç inek sütü protein alerjisi tanısı koydunuz mu?” ve “İnek sütü protein alerjisi tanı koyma ve tedavi süreçlerinde rehber kullandınız mı?” soruları soruldu. Çalışma grubunun bu iki soruya “EVET” cevapları sırasıyla 38 (%47.50) ve 25 (%31.25) idi. Pediatri uzmanlarının 16’sı (%84.21), pediatri asistanlarının 12’si (%70.58), aile hekimi uzmanlarının 2’si (%50.0), aile hekimi asistanlarının 6’sı (%18.75) ve pratisyenlerin 2’si (%25.0) daha önce bu tanıyı koyduğunu beyan etti. Bu tanıyı koyarken kaynak kullandığını beyan eden hekimler uzmanlık alanlarına göre sırasıyla: Pediatri uzmanlarının 13’ü (%68.42), pediatri asistanlarının 5’i (%29.41), aile hekimi asistanlarının 4’ü (%12.50) ve pratisyenlerin 3’ü (%37.50). Aile hekimi uzmanları tanıda kaynak kullanmadıklarını belirttiler.

Tablo 13: Daha önce tanı koyma ve tanıda kaynak kullanımı

		Daha Tanı	Önce Koyma	Tanıda kullanma	Kaynak
		Evet	Hayır	Evet	Hayır
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	2 (%50.0)	2 (%50.0)	0 (%0.0)	4 (%100)
	Aile Hekimi Asistanı	6 (%18.75)	18 (%81.25)	4 (%12.50)	28 (%87.50)
	Pediatri Uzmanı	16 (%84.21)	3 (%15.39)	13 (%68.42)	6 (%31.58)
	Pediatri Asistanı	12 (%70.58)	5 (%29.42)	5 (% 29.41)	12 (%71.59)
	Pratisyen	2 (%25.0)	6 (%75.50)	3 (%37.50)	5 (%12.50)
Toplam		50 (%55.0)	30 (%13.77)	25 (%31.25)	55 (%68.75)

Çalışma grubumuzun inek sütü alerjisi tanılı hasta takip ve tedavisi konusunda tecrübelerini öngörmek için sorduğumuz “Literatüre göre inek sütü protein alerjisi insidansı yaklaşık %2 olup sizin baktığınız hasta popülasyonunda prevalans benzer

mi?’’ sorusuna hekimlerin 44’ü (%55.0) benzer cevabını verirken, 21’i (%26.25) prevelansın düşük olduğunu, 11 (%13.75) yüksek olduğunu belirtti. 4(%5.0) hekim prevelans bildirmedi. Hekim çalışma grubunda prevelansın benzer olduğunu bildiren hekimlerin uzmanlık alanlarına göre dağılımı: aile hekimlerinin 2’si (%50.0), aile hekimi asistanlarının 14’ü (%43.75), çocuk uzmanlarının 12 si (%63.15), çocuk sağlığı hastalıkları asistanlarının 10’u (%58.82) ve pratisyen hekimlerin 6’sı (%75.0) idi.

Çalışma grubumuzun inek sütü alerjisi konusunda tecrübesine dair sorduğumuz hasta popülasyonlarında prevelansa dair soruya daha yüksek cevabını verenler sırasıyla: çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının 4’ü (%21.0), asistanlarının 4’ü (%23.52), aile hekimi asistanlarının 2’si (%6.25) pratisyen hekimlerin 1’i (%12.5) idi. Aile hekimi uzmanlarının 2’si (%50.0), çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 3’ü (15.78), pediatri asistanlarının 2’si(%11.76), aile hekimi asistanlarının 14’ü (%43.75) daha düşük olduğunu bildirdiler. Prevelansın uzmanlık alanı, çalışma yılı, çalışma yeri ve daha önce anabilim dalında çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 14: Hekimlerin inek sütü alerjisi tanılı hasta prevelansları

		Benzer	Yüksek	Düşük	Yanıt Yok	Toplam
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	2 (%50.0)	0 (%0.0)	2 (%50.0)	0 (%0.0)	4 (%100)
	Aile Hekimi Asistanı	14 (%43.75)	2 (%6.25)	14 (%43.75)	2 (%6.25)	32 (%100)
	Pediatri Uzmanı	12 (%63.22)	4 (%21.0)	3 (%15.78)	0 (%0.0)	19 (%100)
	Pediatri Asistanı	10 (%58.82)	4 (%23.52)	2 (% 11.76)	1 (%12.50)	17 (%100)
	Pratisyen	6 (%75.0)	1(%12.50)	0 (%0.0)	1 (%12.50)	8 (%100)
Toplam		44 (%55.0)	11 (%13.77)	21 (%26.25)	4 (%5.0)	80 (%100)

Hasta çalışma grubumuzda öyküleri ve semptomları baz alınarak yapılan testlerle SpIgE ve DPT pozitifliği ile tanı konan hasta sayımız 20 (%25.0) olup, prevalansımız %25 olarak saptandı. Fakat eliminasyon diyetinden fayda gören hasta sayımız 65 (%81.25) olarak saptandı.

Çalışmamıza katılan hekimlerin tanı ve tedavide yeterliliklerini değerlendirmek amacıyla hekimlere inek sütü alerjisi tanısı koyarken kendilerini yeterli hissedip hissetmedikleri sorusuna verilen cevaplar Tablo 15 de paylaşıldı. Pediatri uzmanlarının 8’i (%42.15), pediatri asistanlarının 5’i (%29.41), aile hekimi

uzmanlarının 2'si (%50.0), aile hekimi asistanlarının 6'sı (%18.75) ve pratisyenlerin 2'si (%25.0) kendisini yeterli hissettiğini beyan etti (Tablo 15).

Çalışma grubumuza inek sütü alerjisinin immün mekanizmasının bilinilirliğini anlamak için sorulan *“İnek sütü alerjisi inek sütünde bulunan protein bileşenlerinden bir veya daha fazlasına karşı gelişen immünolojik bir reaksiyondur”* sorusuna hekimlerin 69'u (%86.25) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. 11'i (%13.75) hekim kararsız olduklarını, katılmadıklarını, kesinlikle katılmadıklarını bildirdiler. Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 18'i (%94.73), aile hekimi uzmanları 3'ü (%75.0), çocuk sağlığı hastalıkları asistanları 15'i (%88.23), aile hekimi asistanlarının 27'si (%84.37), pratisyenlerin 6'ü (%75.0) kesinlikle katıldı veya katıldı. Verilen cevaplarda uzmanlık alanı ve çalışma yılı ve daha önce bilim dalında çalışma kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 15: Hekimlerin Kendini Yeterlilik Hakkında Düşünceleri

		Kesinlikle katılmıyor	Katılmıyor	Kararsız	Katılıyor	Kesinlikle katılıyor
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	0 (%0.0)	2 (%50.0)	2 (%50.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
	Aile Hekimi Asistanı	3 (%9.37)	7 (%21.87)	16 (%50.0)	6 (%18.75)	0 (%0.0)
	Pediyatri Uzmanı	1(%5.25)	2 (%10.50)	8(%42.15)	8 (%42.15)	0 (%0.0)
	Pediyatri Asistanı	0 (%0.0)	3 (%17.62)	9(%52.96)	5 (%29.41)	0 (%0.0)
	Pratisyen	1(%12.5)	3 (%37.50)	2 (%25.0)	2 (%25.0)	0 (%0.0)
Toplam		5 (%6.25)	17(%21.25)	37(%46.25)	21(%26.25)	0 (%0.0)

Tablo 16: İnek Sütü Alerjisinin Tanımlamasının Uzmanlık Alanlarına Göre Dağılım

		Katılmıyor	Kararsız	Katılıyor	Kesinlikle katılıyor	Toplam
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	0 (%0.0)	1(%25.0)	3 (%75.0)	0 (%0.0)	4 (%100)
	Aile Hekimi Asistanı	2(%6.25)	3(%9.37)	21(%65.62)	6(%18.75)	32(%100)
	Pediyatri Uzmanı	0 (%0.0)	1(%5.26)	14(%73.68)	4(%21.0)	19(%100)
	Pediyatri Asistanı	1(%5.88)	1(%5.88)	13(%76.47)	2(%11.76)	17(%100)
	Pratisyen	0 (%0.0)	2(%25.0)	6(%25.0)	0 (%0.0)	8(%100)
Toplam		3 (%3.75)	8(%10.0)	57(%71.25)	12(%15.0)	80(%100)

Çalışma grubumuzun yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde anne sütü alan bebeklerde ne zaman inek sütü alerjisinden şüphelendiklerini anlamak için sorulan “Sadece anne sütü alan bebeklerde de inek sütü alerjisi olabilir mi?” sorusuna hekimlerin 51’i (%63.75) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. 29’u (%36.25) hekim kararsız olduklarını, katılmadıklarını, kesinlikle katılmadıklarını bildirdiler. Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 15’i (%78.94), aile hekimi uzmanları 3’ü (%75.0), çocuk sağlığı hastalıkları asistanları 9’u (%52.94), aile hekimi asistanlarının 20’si (%62.50), pratisyenlerin 4’ü (%50.0) kesinlikle katıldı veya katıldı. Verilen cevaplarda uzmanlık alanı kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sadece anne sütü alan bebeklerde inek sütü alerjisi olabileceğine dair soruya çalışma grubumuzun çalışma yıllarına göre cevap dağılımı: çalışma yılı 0-1 olanların 6’sı (%31.57), 2-3 yıl olanların 9’u (%69.23), 4-6 yıl olanların 15’i (%60.0), 7-9 yıl olanların 11’i (%100) ve 10 yıl üzeri olanların 10’u (%83.33) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.001$) (Tablo 17).

Tablo 17: Çalışma yılına göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

			Yanlış	Doğru	Toplam	p
	0-1 yıl	n %	13 (%68.42)	6 (%31.57)	19 (%100.0)	0.001
	2-3 yıl	n %	4(%31.71)	9 (%69.29)	13 (%100.0)	
	4-6 yıl	n %	10 (%40.0)	15 (%60.0)	25 (%100.0)	
	7-9 yıl	n %	0 (%0.0)	11 (%100)	11 (%100.0)	
	10 ve üzeri	n %	2 (%16.66)	10 (%83.33)	12 (%100.0)	
Toplam		n %	29 (%36.25)	51 (%63.75)	80 (%100.0)	

Sadece anne sütü alan bebeklerde inek sütü alerjisi olabileceğine dair soruya daha önce bilim dalında çalışmaya göre cevap dağılımı uzman olarak çalışanların 1’i (%100), asistan olarak çalışanların 19’u (%79.2) ve stajyer olarak çalışanların 4’ü (%100) ve çalışmayanların 27’si (%52.9) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p:0.037$) (Tablo 18).

Tablo 18: Bilim dalında çalışmaya göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

			Yanlış	Doğru	Toplam	p
Daha Önce Çalışma	Asistan olarak	n %	5(%20.83)	19(%79.17)	24 (%100.0)	0.037
	Çalışmamış	n %	24(%47.05)	27(%52.95)	51(%100.0)	
	Stajyer olarak	n %	0(%0.0)	4(%100.0)	4(%100.0)	
	Uzman olarak	n %	0(%0.0)	1(%100.0)	1(%100.0)	
Toplam		n %	66(%82.50)	14(%17.50)	80(%100.0)	

Çalışma grubuna inek sütü alerjisinin immün mekanizmasının ve olası kliniklerinin farkındalığının saptanması amacıyla sorulan ‘‘İnfanlarda Non- immun aracılı ters gıda reaksiyonu hangisidir?’’ sorusuna çalışma grubunun cevap dağılımları: 33’ü (%41.25) inek sütü protein alerjisi, 28’i (%35.0) laktoz intoleransı, 11’i (%13.75) eozinofilik gastroenterit, 8’i (%10.0)atopik dermatit idi.

Çalışma grubuna sorduğumuz immün zeminde gelişmeyen ters gıda reaksiyonu sorusunun uzmanlık alanlarına göre dağılımı: çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlarının 11’i (%57.89), aile hekimi uzmanlarının 2’si (%50.0), çocuk sağlığı hastalıkları asistanlarının 4’ü (%23.52), aile hekimi asistanlarının 10’u (%31.25), pratisyenlerin 1’i (%12.50) doğru cevap verdi. Verilen cevaplar da uzmanlık alanı, çalışma yılı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır(p>0.05).

Tablo 19: Hekimlerin immünoloji olmayan ters gıda reaksiyonu yanıt dağılımı

		Laktoz İntoleransı	Eozinofilik Gastroenterit	Atopik Dermatit	İnek sütü alerjisi	Toplam
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	2 (%50.0)	2 (%50.0)	0(%0.0)	0(%0.0)	4(%100)
	Aile Hekimi Asistanı	10(%31.25)	5(%15.62)	1(%3.12)	16 (%50.0)	32(%100)
	Pediyatri Uzmanı	11(%57.89)	1(%5.26)	0(%0.0)	7 (%36.84)	19(%100)
	Pediyatri Asistanı	4(%23.52)	2(%11.76)	4(%23.52)	7 (%41.17)	17(%100)
	Pratisyen	1(%12.50)	1(%12.50)	3(%37.50)	3 (%37.50)	8(%100)
Toplam		28(%35.0)	11(%13.75)	8(%10.0)	33(%41.25)	80(%100)

Çalışma grubuna sorduğumuz immün zeminde gelişmeyen ters gıda reaksiyonu sorusunun bilim dalında daha önce çalışılmasına göre yanıt dağılımı: asistan olarak çalışanların 12’si (%50.0), stajyer olarak çalışanların 2’si (%50.0), uzman olarak çalışanların 1’i (%100) ve daha önce çalışmayanların 13’ü (%25.49) doğru cevap verdi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.(p:0.047)(Tablo 20)

Tablo 20: Non-immun aracılı ters gıda reaksiyonları sorusunun cevap dağılımları

			Yanlış	Doğru	Toplam	p
Daha Önce Çalışma	Asistan olarak	n %	12(%50.0)	12(%50.0)	24(%100.0)	0.047
	Çalışmamış	n %	38(%74.5)	13(%25.49)	51(%100.0)	
	Stajyer olarak	n %	2(%50.0)	2(%50.0)	4(%100.0)	
	Uzman olarak	n %	0(%0.0)	1(%100.0)	1(%100.0)	
Toplam		n %	52(%65.0)	28(%35.0)	80(%100.0)	

4.2.2. Semptomatik İnceleme

Çalışma grubumuza inek sütü alerjisine bağlı gelişebilecek klinik tabloların farkındalığını anlayabilmek için olası semptomları ve bu semptomların gıda alımından ne kadar süre sonra çıkabileceğini sorduk. Klinik tabloların sistematik olarak zamanlamasıyla birlikte inceleyebilmek için patogeneze uygun 3 soruya böldük. Besin alerjilerinin semptomlarının prevalansı net olmadığı için hekimlerin yanıtlarını hastalarımızın semptomlarıyla kıyasladık.

Çalışma grubuna IgE aracılı anafilaksi, gastrointestinal anafilaksi, oral alerji sendromu, anjioödem, akut ürtiker vb. klinik tabloların bilinirliğini ölçmek için sorulan ‘‘IgE aracılı inek sütü alerjisini düşündürecek semptom ve çıkış süreleri nelerdir?’’ sorusuna hekimlerin verdiği en sık cevaplar: 41’i (%51.25) huzursuzluk, 38’i (%47.50) diyare, 35’i (%43.75) kusma, 34’ü (%42.50) anjioödem ve 34’ü (%42.50) atopik dermatit idi.

Çalışma grubumuza sorulan IgE aracılı inek sütü alerjisi düşündüren semptomların zamanlaması göz önüne alındığında hekimlerimizin 0-2 saat aralığında bekledikleri en sık semptomlar: 25’i (%31.25) huzursuzluk, 24’ü (%30.0) anjioödem, 22’si kusma (%27.5), 21’i (%26.25) hipotansiyon, 20’si (%25.0) öksürük idi.

Hasta çalışma grubumuzda olası IgE aracılı hastaları saptamak için SpIgE ve DPT pozitifliği olanları inceledik en sık başvuru semptomları: 17’si (%21.25) atopik dermatit, 8’i (%10.0) kakada kan, 4’ü (%5.0) kusma, 3’ü (%3.75) diyare, 3’ü (%3.75) whezing idi.

Hasta çalışma grubumuzun SpIgE ve DPT negatifliği olanları inceledik en sık başvuru semptomları: 25’i (%31.25) kakada kan, 15’i (%18.75) atopik dermatit, 13’ü (%16.25) huzursuzluk, 11’i (%13.75) kusma, 10’u (%12.50) diyare idi (Tablo 22).

Tablo 21: Hekimlerin zamanlama ve bekledikleri semptomlar ve hasta semptomları

	Hekim	Yanıtları		Hasta Semptomları
	İlk 2 sa.	2-48 sa.	Tüm zamanlar	
Huzursuzluk	25 (%31.25)	13(%16.25)	41 (%51.25)	1(%1.25)
Diyare	12(%15.0)	18(%22.50)	38(%47.50)	3(%3.75)
Kusma	22(%27.5)	10(%12.50)	35(%43.75)	4(%5.0)
Anjioödem	24 (%30.0)	8(%10.0)	34(%42.50)	0(%0.0)
Atopik Dermatit	8(%10.0)	18(%22.50)	34(%42.50)	17(%21.25)
Hipotansiyon	21 (%26.25)	5(%6.25)	25(%35.0)	0(%0.0)
Öksürük	20 (%25.0)	2(%2.5)	24(%30.0)	1(%1.25)
Kakada kan	1(%1.25)	5 (%6.25)	10(%12.5)	8(%10.0)
Whezing	16(%20.0)	7(%8.75)	24(%30.0)	3 (%3.75)

Çalışma grubuna IgE aracısız: besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), besin proteini ilişkili enteropati (BPE), kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis (DH), heiner sendromu vb. klinik tabloların bilinirliğini ölçmek için sorulan “*IgE aracısız inek sütü alerjisini düşündürecek semptom ve çıkış süreleri nelerdir?*” sorusuna hekimlerin verdiği en sık cevaplar: 42’si (%52.50) diyare, 33’ü (%41.25) abdominal distansiyon, 33’ü (%41.25) kusma, 31’i (%38.75), kanlı mukuslu kaka ve 30’u (%37.50) atopik dermatit idi.

Çalışma grubumuza sorulan IgE aracısız inek sütü alerjisi düşündüren semptomların zamanlaması göz önüne alındığında hekimlerimizin 2-48 saat aralığında bekledikleri en sık semptomlar: 25’i (%31.25) abdominal distansiyon, 24’ü (%30.0) diyare, 22’si (%27.50) abdominal ağrısı, 21’i (%26.25) kusma, 20’si (%25.0) kolik ağrı idi.

Çalışma grubuna miks tip: eozinofilik özofajit, eozinofilik gastroenterit, astım, atopik dermatit vb klinik tabloların bilinirliğini ölçmek için sorulan “*Miks tip inek sütü alerjisini düşündürecek semptom ve çıkış süreleri nelerdir?*” sorusuna hekimlerin verdiği en sık cevaplar: 42’si (%52.50) diyare, 33’ü (%41.25) kusma, 24’ü (%30.0) abdominal distansiyon, 24’ü (%30.0) huzursuzluk ve 22’si (%27.50) atopik dermatit idi. Çalışma grubumuza sorulan miks tip inek sütü alerjisi düşündüren semptomların zamanlaması göz önüne alındığında hekimlerimizin 0-2 saat aralığında ek olarak 5’i (%6.75) oral alerji sendromu ve 5’i (%6.25) anjioödem görülebileceğini belirtti. 48 saat üstünde ise kronik semptomları: 8’i (%10.0) uyku bozukluğu, 14’ü (%17.50) büyüme gelişme geriliği (BGG) ve 7’si (%8.75) beslenme reddini beklediklerini belirttiler (Tablo 23).

Tablo 22:Hekimlerin zamanlama ve bekledikleri semptomlar ve hasta semptomları

	Hekim	Yanıtları		Hasta Semptomları
	2-48 sa.	48 sa. Uzun	Tüm zamanlar	
Abdominal Distansiyon	25 (%31.25)	3(%3.75)	33 (%41.25)	0 (%0.0)
Kusma	21(%26.25)	4(%5.0)	33(%41.25)	11(%13.75)
Abdominal Ağrı	22(%27.50)	4(%5.0)	29(%36.25)	0(%0.0)
Diyare	24 (%30.0)	10 (%12.5)	42(%52.50)	10(%12.50)
Atopik Dermatit	19(%23.75)	8 (%10.0)	30(%37.5)	15(%18.75)
Rektal Kanama	14 (%17.50)	13(%16.25)	31(%38.75)	25(%31.25)
Huzursuzluk	19 (%23.75)	4(%5.0)	29(%36.25)	13(%16.25)
Kolik Ağrı	20 (%25.0)	5(%6.25)	29(%36.25)	4(%5.0)

Tablo 23: Hekimlerin zamanlama ve bekledikleri semptomlar ve hasta semptomları

	Hekim		Yanıtları		Hasta Semptomları
	0-2 sa.	2-48 sa.	48 sa. Uzun	Tüm zamanlar	
Diyare	5(%6.25)	15(%18.75)	19(%23.75)	42(%52.50)	11 (%13.75)
Kusma	4(%5.0)	8(%10.0)	1(%1.25)	33(%41.25)	15(%18.50)
Abdominal distansiyon	6(%7.50)	12(%15.0)	3(%3.75)	24(%30.0)	1(%1.25)
Huzursuzluk	6(%7.50)	8(%10.0)	7(%8.75)	24(%30.0)	15(%18.5)
Atopik Dermatit	0(%0.0)	10(%12.5)	10(%12.5)	22(%27.50)	32(%40.0)
Anjioödem	5(%6.25)	4(%5.0)	1(%1.25)	10(%12.50)	0(%0.0)
Beslenme reddi	3(%3.75)	7(%8.75)	7(%8.75)	19(%23.75)	3(%3.75)
BGG	0(%0.0)	1(%1.25)	14(%17.50)	17(%21.25)	1(%1.25)
Uyku Problemi	2(%2.5)	3(%3.75)	8(%10.0)	17(%21.25)	0(%0.0)
Oral alerji sendromu	5(%6.25)	2(%2.5)	7(%8.75)	15(%18.75)	1(%1.25)
Rektal Kanama	1(%1.25)	3(%3.75)	9(%11.25)	14(%17.5)	33(%41.25)

Hasta çalışma grubumuzun en sık başvuru semptomları: 33'ü (%41.25) kakada kan, 32'si (%40.0) atopik dermatit, 15'i (%18.75) kusma, 15'i (%18.75) huzursuzluk, 11'i (%13.75) kusma, 11'i (%13.7) diyare idi (Tablo 23).

4.2.3. İnek Sütü Alerjisi Tanısının Konulması

Çalışma grubumuza ters gıda reaksiyonlarının tanısal farklılığını anlamak için sorulan “İnek sütü protein alerjisi- intoleransı ayırıcı tanı için en spesifik test hangisidir?” sorusuna hekimlerin 37'si (%46.25) eliminasyon provakasyon olarak cevap verdiler. Hiçbir testi güvenilir bulmama 18 (%22.5) hekim ile ikinci en sık cevaptı. 15 (%18.75) hekim SpIgE testini 7 (%8.75) hekim DPT testini güvenilir buldular. Hekimlerin 3 (%3.75) bu soruya yanıt vermediler (Tablo 24).

Tablo 24: Hekimlere göre tanısal testlerin güvenilirliği

	Eliminasyon Provkasyon	Spesifik IgE	DPT	Hiç biri	Yanıt yok	Toplam
Pediatric uzmanı	7(%36.84)	2(%10.52)	2(%10.52)	7(%36.84)	1(%5.26)	19(%100)
Pediatric asistanı	11(%64.70)	2(%11.76)	1(%5.88)	3(%17.64)	0(%0.0)	17(%100)
Aile Hekimi uzmanı	1(%25.0)	1(%25.0)	1(%25.0)	1(%25.0)	0(%0.0)	4(%100)
Aile Hekimi Asistanı	14(%43.75)	8(%25.0)	2(%6.25)	6(%18.75)	2(%6.25)	32(%100)
Pratisyen	4(%50.0)	2(%25.0)	1(%12.50)	1(%12.50)	0(%0.0)	8(%100)
Toplam	37(%46.25)	15(%18.75)	7(%8.75)	18(%22.50)	3(%3.75)	80(%100)

Çalışma grubuna inek sütü alerjisi tanısı koyarken yararlanabileceği olası testlerin özgüllüğü ve duyarlılığın bilinip bilmediğini ölçmek amacıyla sorulan *“IgE aracılı inek sütü alerjisi tanısı koymak için yapılabilecek testler ve güvenilirlik sıralamanızı belirtiniz?”* sorusuna hekimlerimizin tercih sıralamaları istendi. Hekimler ilk olarak kullanacakları test olarak sırasıyla: 34’ü (% 79.06) eliminasyon provakasyon, 17’si (%25.37) hiç biri tanı koydurmaz, ve 11’i (%16.41) laktozsuz mama denemeyi tercih etti. 2. olarak kullanacakları test olarak sırasıyla: 20’i (%46.51) ile DPT, 17’si (%31.81) laktozsuz mama denemeyi, 11’i (%25.58) eliminasyon provakasyonu tercih etti. 3. olarak kullanacakları test olarak sırasıyla: 17’si (%50.0) laktozsuz mama, 12’si (%35.29) DPT ve 5’i (%14.70) eliminasyon provakasyonu tercih etti.

Hekimlerin 70’i (%87.50) bu soruya yanıt verirken pediatri uzmanlarının 5’i (%31.50) yanıt vermedi, pediatri asistanlarının 3’ü (%17.64), aile hekimi asistanlarının 2’si (%6.25) yanıt vermedi. Aile hekimi uzmanlarının 4’ü (%100) ve pratisyenlerin 8’i (%100) yanıt verdi (Tablo 25).

Hasta çalışma grubumuzda DPT hastaların 55’ine (%68,75) uygulandı, 13’ünde (%23.63) süt pozitif reaksiyon saptandı. Spesifik IgE hastaların 44’üne (%55.0) bakıldı, 10’unda (%22.72) SpIgE pozitif saptandı. 6 (%7.50) hastada yumurta pozitif saptandı. 2 (%2.50) hastada hem yumurta hemde süt pozitif saptandı.

Tablo 25: Hekimlerin IgE aracılı inek sütü alerjisi koymada tanı test tercihleri

	1.Tercih	1.Tercih	1.Tercih	2.Tercih	2.Tercih	3.Tercih	3.Tercih
	Eliminasyon provakasyon	SpIgE	DPT	SpIgE	Dpt	DPT	Eliminasyon provakasyon
Pediatrici uzmanı	6 %31.57	6 %31.57	2 %10.52	5 %26.31	5 %26.31	2 %10.52	4 %21.05
Pediatrici asistanı	7 %41.17	4 %23.52	1 %5.88	5 %29.41	4 %23.52	3 %17.64	3 %17.64
Aile Hekimi uzmanı	2 %50.0	0 %0.0	2 %50.0	3 %75.0	0 %0.0	1 %12.50	2 %50.0
Aile Hekimi Asistanı	12 %37.50	14 %43.75	0 %0.0	6 %18.75	17 %53.12	6 %18.75	10 %31.25
Pratisyen	4 %50.0	3 %37.50	1 %12.50	2 %25.0	5 %62.50	2 %25.0	3 %37.5

Çalışma grubuna inek sütü alerjisi tanısı koyarken yararlanabileceği olası testlerin özgüllüğü ve duyarlılığın bilinip bilmediğini ölçmek amacıyla sorulan 2. soru ‘*‘IgE aracısız inek sütü protein alerjisi tanısı koymak için yapılabilecek testler ve güvenilirlik sıralamanızı belirtiniz?’*’ sorusuna hekimlerimizin tercih sıralamaları istendi. Hekimler ilk olarak kullanacakları test olarak sırasıyla: 34’ü (%50.74) eliminasyon provakasyon, 20’si (%46.50) DPT, 17’si (%50.0) laktozsuz mama şeklinde sıraladılar.

Hekimlerin 67’si (%83.75) bu soruya yanıt verirken pediatri uzmanlarının 6’sı (%31.50) yanıt vermedi, pediatri asistanlarının 3’ü (%17.64), aile hekimi asistanlarının 4’ü (%12.5) yanıt vermedi. Aile hekimi uzmanlarının 4’ü (%100) ve pratisyenlerin 8’i (%100) yanıt verdi (Tablo 26).

Hasta çalışma grubumuzda DPT negatif ve SpIgE negatif 55 hastanın 46’sı (%83.63) hasta eliminasyon diyetinden fayda görerek tanı aldı.

Tablo 26: Hekimlerin IgE aracısız inek sütü alerjisi koymada tanı test tercihleri

	1.Tercih	2.Tercih	3.Tercih	Yanıt yok
Pediatrici uzmanı	Eliminasyon provakasyon 8 (%61.5)	DPT 5(%71.4)	Laktozsuz Mama 2 (%100)	6 (%31.57)
Pediatrici asistanı	Hiçbiri tanı koydurmaz 6 (%42.9)	DPT 4 (%80)	Laktozsuz Mama 2 (%50)	3 (%17.64)
Aile Hekimi uzmanı	Eliminasyon provakasyon 2 (%50)	Laktozsuz Mama 2 (%50)	Laktozsuz Mama 2 (%50)	0 %0.0
Aile Hekimi Asistanı	Eliminasyon provakasyon (%53.6)	DPT (%42.9)	Laktozsuz Mama (%44.4)	4 %12.5
Pratisyen	Eliminasyon provakasyon 4(%50)	Eliminasyon provakasyon3(%66.7)	DPT 3 (%50)	0 %0.0

Çalışma grubumuzun inek sütü alerjisi tanısı koymada güncel yayınları takip edip etmediğini öğrenmek amacıyla sorulan ‘İnek sütü alerjisi tanısında altın standart tanı testi nedir?’ sorusuna hekimlerin 28’i (%35.0) cevap vermedi, 28’i (%35.00) ise eliminasyon provakasyon cevabını verdi. 1’i (%1.25) çift yönlü plasebo kontrollü besin yükleme testi cevabını verdi. 13 (%16.25) SpIgE dedi, 5 (%6.25) hekim DPT cevabı verildi. Verilen cevapların uzmanlık alanlarına göre yüzdesi Tablo 27 de verildi.

Tablo 27: Hekimlerin altın standart tanı testi cevapları

	ÇYKPKBYT	SpIgE	DPT	Eliminasyon Provakasyon	Yanıt Yok
Pediyatri uzman	0 (%0.0)	1 (%5.26)	1 (%5.26)	7 (%36.84)	8 (%42.14)
Pediyatri Asistan	1(%5.88)	2(%11.76)	1(%5.88)	7(%41.17)	6(%35.21)
Aile hekimi Uzmanı	0 (%0.0)	1 (%25.0)	1 (%25.0)	0 (%0.0)	2 (%50.0)
Aile hekimi Asistanı	0 (%0.0)	8 (%25.0)	0 (%0.0)	13 13(%40.62)	10 (%31.25)
Pratisyen	0 (%0.0)	1 (%12.50)	2 (%25.0)	3 (%37.50)	2 (%25.0)

Hasta çalışma grubumuzun 65’i (%81.25) eliminasyon diyetinden fayda gördü ve 5’ine (%6.25) provakasyon denendi ve 1’inde (%1.25) provakasyon reaksiyonu görüldü.

4.2.4. İnek Sütü Alerjisi Tedavi ve Takibi

Çalışma grubunun inek sütü alerjisi tanılı süt çocuğunda takip esaslarının bilinilirliğini ölçmek için sorulan ‘İnek sütü alerjisi tanılı bir hastada anne emzirmeye devam edebilir?’ sorusuna hekimlerin 29’u (% 36.25) oranında kesin katılıyorum, 40’ı (%50.0) katılıyorum diye yanıtladı. Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanları 7’si (%36.85) kesinlikle katılıyorum, 12’si (%63.15) ise katılıyorum yanıtını verdi. Çocuk Sağlığı Hastalıkları asistanları 5’i (%29.41) kesinlikle katılıyorum, 10’u (%58.82) ise katılıyorum yanıtını verdi. Aile hekimi uzmanları 1’i (%25.0) kesinlikle katılıyorum, 3’ü (%75.0) ise katılıyorum cevabını verdi. Aile hekimi asistanları 14’ü (%43.75) kesinlikle katılıyorum, 12’si (%37.50) ise katılıyorum yanıtını verdi. Pratisyenlerse 2’si (%25.0) kesinlikle katılıyorum, 3’ü (%37.50) katılıyorum cevabını verdi. Uzmanlık alanlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.073).

Çalışmaya katılan hekimlere sorduğumuz inek sütü alerjisinin takibine dair annenin emzirmeye devam edebilmesi sorusunu daha önce bilim dalında çalışmalarına göre cevap ödağılımı uzman olarak çalışanların 1’i (%100), asistan olarak çalışanların 24’ü

(%100) ve stajyer olarak çalışanların 3'ü (%75.0) ve çalışmayanların 41'i (%80.39) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. İstatiksel anlamlı farklılık saptandı(p:0.047).

Tablo 28: Daha önce bilim dalında çalışmaya göre yanıt dağılımı

			Yanlış	Doğru	Toplam	p
Daha Önce Çalışma	Asistan olarak	n %	0 (%0.0)	24(%100)	24(%100)	0.047
	Çalışmamış	n %	10(%19.61)	41(%80.39)	51(%100)	
	Stajyer olarak	n %	1 (%25.0)	3(%75.0)	4(%100)	
	Uzman olarak	n %	0 (%0.0)	1(%100)	1(%100)	
Toplam		n %	66(%82.50)	14(%17.50)	80(%100)	

Çalışmaya katılan hekimlere sorduğumuz inek sütü alerjisinin takibine dair annenin emzirmeye devam edebilmesi sorusunun çalışma yıllarına göre cevap dağılımı: çalışma yılı 0-1 olanların 12'si (%63.15), 2-3 yıl olanların 12'si (%92.30), 4-6 yıl olanların 23'i (%92.0), 7-9 yıl olanların 11'i (%100) ve 10 yıl üzeri olanların 11'i (%91.66) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. İstatiksel anlamlı farklılık vardı (p:0.038) (Tablo 29).

Tablo 29: Çalışma yılına göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

			Yanlış	Doğru	Toplam	
Çalışma Yılı	0-1 yıl	n %	7(%36.85)	12(%63.15)	19 (%100.0)	0.038
	2-3 yıl	n %	1(%7.70)	12(%92.30)	13(%100.0)	
	4-6 yıl	n %	2(%8.0)	23 (%92.0)	25(%100.0)	
	7-9 yıl	n %	0(%0.0)	11(%100.0)	11(%100.0)	
	10 ve üzeri	n	1(%8.33)	11(%91.66)	12(%100.0)	
Toplam		n	1(%13.75)	69(%86.25)	80(%100.0)	

Çalışmaya katılan hekimlere inek sütü alerjisi tanısı almış süt çocuklarında temel tedavi ve takip prensiplerine hâkimiyeti ölçmek amacıyla sorulan ‘‘ İnek sütü protein alerjisi tanısı infant için beslenmede ilk seçenek annenin inek sütü protein diyeti yaparak olan anne sütüdür’’ sorusuna 32'si(% 40.0) oranında kesin katılıyorum, 36'si (%45.0) katılıyorum diye yanıtladı. Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanları 10'u (%52.64) kesinlikle katılıyorum, 9'ı (%47.36) ise katılıyorum yanıtını verdi. Çocuk Sağlığı Hastalıkları asistanları 9'u (%52.94) kesinlikle katılıyorum, 7'si (%41.17)' katılıyorum yanıtını verdi. Aile hekimi uzmanlarının 3'ü (%75.0) ise katılıyorum cevabını verdi. Aile hekimi asistanları 11'i (%34.37) kesinlikle katılıyorum, 15'i (%46.87) ise katılıyorum yanıtını verdi. Pratisyenlerse 2'si (%25.0) kesinlikle

katılıyorum, 2'si (%25.0) katılıyorum cevabını verdi. Uzmanlık alanlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.009).

Tablo 30: Uzmanlık alanlarına göre yanıt dağılımı

			Yanlış	Doğru	Toplam	P
Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi Uzmanı	n %	1 (%25.0)	3 (%75.0)	4(%100)	0.008
	Aile Hekimi Asistanı	n %	6 (%18.75)	26 (%81.25)	32(%100)	
	Pediyatri Uzmanı	n %	0 (%0.0)	19 (%100.0)	19(%100)	
	Pediyatri Asistanı	n %	1 (%5.9)	16 (%94.1)	17(%100)	
	Pratisyen	n %	4 (%50.0)	4 (%50.0)	8(%100)	
Toplam		n %	12 (%15.0)	68 (%85.0)	80(%100)	

Çalışmaya katılan hekimlere sorduğumuz beslenmede ilk seçeneğin eliminasyon diyetine uyan anne sütü olmasına dair sorunun daha önce bilim dalında çalışmalarına göre cevap dağılımı uzman olarak çalışanların 1'i (%100), asistan olarak çalışanların 24'ü (%100) ve stajyer olarak çalışanların 3'ü (%75.0) ve çalışmayanların 40'ı (%78.43) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. İstatistiksel anlamlı farklılık saptandı(p:0.047).

Tablo 31: Daha önce bilim dalında çalışmaya göre yanıt dağılımı

			Yanlış	Doğru	Toplam	p
Daha önce Çalışma	Asistan olarak	n %	0 (%0.0)	24(%100.0)	24(%100.0)	0.034
	Çalışmamış	n %	11(%21.57)	40(%78.43)	51(%100.0)	
	Stajyer olarak	n %	1(%25.0)	3(%75.0)	4(%100.0)	
	Uzman olarak	n %	0 (%0.0)	1(%100.0)	1(%100.0)	
Toplam		n %	12(%15.0)	68(%85.0)	80(%100.0)	

Çalışmaya katılan hekimlere sorduğumuz beslenmede ilk seçeneğin eliminasyon diyetine uyan anne sütü olmasına dair sorunun çalışma yıllarına göre cevap dağılımı: çalışma yılı 0-1 olanların 12'si (%63.15), 2-3 yıl olanların 12'ü (%92.30), 4-6 yıl olanların 23'i (%92.0), 7-9 yıl olanların 11'i (%100) ve 10 yıl üzeri olanların 10'u (%83.33) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. İstatistiksel anlamlı farklılık vardı (p:0.044) (Tablo 29).

Tablo 32: Çalışma yılına göre hekimlerin yanıtlarının değerlendirilmesi

			Yanlış	Doğru	Toplam	P
Çalışma yılı	0-1 yıl	n %	7(%36.85)	12(%63.15)	19(%100.0)	0.044
	2-3 yıl	n %	1(%7.70)	12(%92.30)	13(%100.0)	
	4-6 yıl	n %	2(%8.0)	23(%92.0)	25(%100.0)	
	7-9 yıl	n %	0(%0.0)	11(%100.0)	11(%100.0)	
	10 ve üzeri	n %	2(%16.66)	10(%83.33)	12(%100.0)	
Toplam		n	12(%15.0)	68(%85.0)	80(%100.0)	

Çalışmaya aldığımız hastaların 61'i (%76.25) eliminasyon diyetine uyan anne sütü ile beslenmeye devam etme önerisiyle tarafımıza yönlendirilmiş. Bu eliminasyon diyetine uyarak beslenmesine rağmen hastaların 10'u (%16.39) fayda görmemiş.

Çalışmaya katılan hekimlerin inek sütü alerjisinde beslenme konusunda önerilen hipoalerjenik mamalar özellikleri ve farklılıklarına dair sorulan ‘‘ Anne sütü yokluğunda IgE aracılı inek sütü alerjisinde tedavide ilk tercihiniz hangisidir’’ sorusuna hekimlerimizin verdiği cevaplar: 33'ü (%41.25) ile hidrolize edilmiş mama, 17'si (%21.25) aminoasit bazlı mama, 17'si (%21.25) parsiyel hidrolize mama, 12'si (%15.0) yaşına uygun mama oldu.

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı hekimlerin ilk tercihi 8'i (%42.10) ile hidrolize mama oldu, Çocuk sağlığı ve hastalıkları asistanlarının 8'i (%47.0) ile ilk tercihleri hidrolize mama oldu. Aile sağlığı uzmanlarının 2'si (%50.0) ile yaşına uygun mama, asistanlarının ise 17'si (%46.80) ile hidrolize mama oldu. Pratisyen hekimlerin ilk tercihi 3'ü (%37.50) ile parsiyel hidrolize edilmiş mama oldu (Tablo 33).

Hasta çalışma grubumuzda 16 hastaya (%20.0) oranında mama başlanan hasta bulunmaktaydı. Parsiyel hidrolize mama veya aminoasit bazlı mama ya da hidrolize mama ayırt etmeksizin önerilmiş fakat hiçbir hastaya yaşına uygun mama önerilmemişti.

Tablo 33: Hekimlerin mama tercihleri

	Parsiyel hidrolize	Hidrolize Edilmiş	Aminoasit Bazlı	Yaşına Uygun	Toplam
Pediatric Uzman	4 (%21.0)	9 (%47.36)	5 (%26.31)	0 (%0.0)	19(%100)
Pediatric Asistanı	3 (%17.64)	8(%47.0)	5(%29.41)	1(%5.88)	17(%100)
Aile Hekimi Uzmanı	1(%25.0)	0 (%0.0)	1(%25.0)	2(%50.0)	4(%100)
Aile Hekimi Asistanı	6 (%18.75)	15(%46.87)	5(%15.62)	6(%18.75)	32(%100)
Pratisyen	3(%37.50)	2(%25.0)	1(%12.50)	2(%50.0)	8(%100)
Toplam	17(%100)	33(%100)	17(%100)	12(%100)	80(%100)

Laktozsuz mama denenmesi, antihistaminik ya da probiyotik kullanımı açısından çalışma grubu hekimlerinin net bir cevabı olmamakla birlikte en yüksek tercih kullanım konusunda kararsızlık olarak beyan edilmiştir

Çalışma grubumuz hekimlerine sorulan replasman tedavileri konusunda hekimlerin 58'i (%72.50) yanıt vermezken, 10'u (% 12.50) kalsiyum ve demir takviyesi önerirken, 8'i (%10.0) kalsiyum replasmanı, 3'ü (%3.75)'i D vitamini ve demir ya da sadece D vitamini önereceğini, 1'i (%1.25) ise demir devit ve kalsiyum önereceğini belirtti.

Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları 4'ü (%21.05) kalsiyum ve D vitamini replasmanını uygun görürken 4'ü (%21.05) sadece kalsiyum replasmanı uygun görmüş. Çocuk sağlığı hastalıkları asistanları 4'ü (%23.52) kalsiyum ve D vitamini replasmanını uygun görürken 4'ü (%23.52) sadece kalsiyum replasmanı uygun görmüş. Aile hekimi asistanları 2'si (%25.0) kalsiyum ve D vitamini replasmanı önermiş

Tablo 34: Hekimlerin önerdiği replasman tedavileri

	Kalsiyum D-vitamini	Kalsiyum	D-vitamini Demir	D-vit.- Demir Kalsiyum
Pediatric uzman	4 (%21.05)	4 (%21.05)	1 (%5.26)	1 (%5.26)
Pediatric Asistan	4 (%23.52)	4 (%23.52)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Aile Hekimi Uzmanı	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%25.0)	0 (%0.0)
Aile Hekimi Asistanı	2 (%6.25)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Pratisyen	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%12.50)	0 (%0.0)

5. TARTIŞMA

İnek sütü protein alerjisi ülkemizde ve dünyada prevelansı gittikçe artan bir hipersensitivite reaksiyonudur. Yeni doğan döneminden itibaren hem annenin eliminasyon diyeti uygulaması hem ek gıda geçişinde eliminasyon diyeti uygun besleme çocukları ve aileleri oldukça yormaktadır. Bunun yanında hidrolize edilmiş veya aminoasit bazlı mama ihtiyacından dolayı ekonomik olarak artan bir yükür. Besin alerjileri her yaş grubunda görölmesine rağmen inek sütü alerjisi özellikle 3 yaş altı çocuklarda en sık besin alerjisidir. Küçük bir cilt lezyonundan anafilaksi gibi multisistemik bir tabloya kadar geniş yelpazede kliniklerden sorumlu olabilen immun bir reaksiyondur. Semptomlar ve semptomların çıkış süreleri; tutulan sistem veya tetiklenen immün mekanizmaya göre değişebilir.

Uluslararası arenada da tartışılan inek sütü alerjisinin yeterince bilinip bilinmediğı sorusu ülkemizde de tartışma konusudur. Bu amaçla hekimlerin farkındalığını ölçmek için yapılan birçok araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar ışığında biz de ulaşabildiğimiz hekimlere uluslararası anketlerden revize ederek oluşturduğumuz anket formunu uyguladık.

Anketimize 80 tane hekim katıldı. Katılan hekimlerin 53'ü (%66.25'i) kadın, 27'si (%33.75) erkek idi. Çalışma yılları ortalama 5.23 ± 3.19 yıl idi. Katılan hekimlerin 19'u (%23.75) çocuk sağlığı hastalıkları uzmanı, 17'si (%21.25) çocuk sağlığı hastalıkları asistanı, 4'ü (%5) aile hekimi uzmanı, 32'si (%40) aile hekimi asistanı ve 8'i (%10) pratisyendi.

Literatürdeki çalışmalarda hem kullanılan anket- formu açısından, hem çalışmaya katılan hekim popölasyonu ve istatistiksel değerlendirme açısından tam bir standardizasyonun sağlanmadığı görüldü.

Oluşturduğumuz anket formunda doktorların öncelikli olarak demografik bilgileri sorgulandı. Bunu inek sütü alerjisi hakkında genel bilgilerin sorgulandığı sorular takip etti. Yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda semptomatolojiyi daha ayrıntılı sorguladık. Hekimlerden semptomları oluşum mekanizması ve buna bağlı ortaya çıkış sürelerine göre eşleştirmelerini istedik. Diğer çalışmalarda sık görülen semptomlar, görölme sıklıkları ya da hastaların başvuru semptomları incelenmiştir (206-209). Devamında hekimlere tanıda kullanılabilecek laboratuvar testleri, altın

standart tanı testi vb. sorduk ve son olarak tedavi- izlem ve yapılması gereken replasman tedavileri sorgulandık. Amacımız hekimlerimizin inek sütü alerjisine yönelik bilgi seviyelerini ölçmekti. Anket formunu değerlendirirken daha önce polikliniklerimize inek sütü alerjisi tanısıyla başvuran hastaların bulgularını da gözden geçirdik. Çalışmamızda özellikle aşağıdaki 5 çalışmadan feyz aldık.

Ülkemizde A.Yüce ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları, pediatrik gastroenterolog ve pediatrik alerjistlerden oluşan 410 hekime sorulan sorularla hekimlerin aklına inek sütü alerjisini getiren başlıca semptomlarında sorgulandığı bir çalışma yapıldı. Araştırmada hastaların semptomlarının hangilerinin inek sütü alerjisi düşündürdüğünü de sorgulamışlardır. Genel olarak atopik dermatit (%91,5), ishal (%88,0), kakada kan lekeleri (%87,8) veya dışkıda önemli miktarda kan (%85,9) ve kolik (%83,7) en sık gördükleri beş semptom olarak belirtilmiştir. Anafilaksi, anjioödem, disfaji ve reflü farkındalığı pediatrik gastroenterolog ve alerjistlerin diğer hekimlere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) saptanmıştır. Prevelansı ise pediatristler için ayda 4 hastadan az, gastroenterologlar ve alerjistler için aylık 5 hastadan fazla olduğu belirtilmiştir.

A. Yüce ve ark. çalışma kapsamı dahilinde sorulan sadece anne sütü alan hastalarda da inek sütü alerjisi gelişebileceğini çalışmaya katılan hekimlerin %95,4'ü kabul ettiğini bildirilmiştir. %79'u ise inek sütü alerjili hastada annenin eliminasyon diyetine uyarak emzirmeye devam edebileceğini bildirilmiştir. Hekimler anne sütü olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda mama tercihleri sorulmuş. Tüm hekim gruplarında ilk tercih %48,8 ile amino asit bazlı mama olarak bildirilmiştir. Bunu ileri derecede hidrolize edilmiş mama (%23,2) ve parsiyel hidrolize mama (%19,0) takip etmiştir. Anafilaksi öyküsü olan çocukta ilk seçenek %58,0 ile amino asit bazlı mama olarak belirtilmiştir.(206)

Uluslararası Ortadoğu ve Kuzey Afrika da hekimlerin inek sütü intoleransı ve alerjisi ayırım farkındalığı için yapılan bir çalışmada W. E. Bahbah ve ark. çok uluslu 1868 hekimin (pediatristler, neonatologlar, aile hekimleri ve pratisyen hekimler) farkındalığını incelemişlerdir. Prevelansın %1-5 aralığında olduğunu hekimlerin %44,8'i, %6-10 aralığında olduğunu ise hekimlerin %28,2'si bildirmiştir.

W. E. Bahbah ve ark. çalışmada ek olarak hekimlere immün mekanizması olmayan klinik tablo sorularak hekimlerin %5.8'unun inek sütü alerjisinin immün mekanizmasını bilmediğini saptanmıştır. Aynı soruda hekimlerin %68.9'u laktoz intoleransının immünolojik bir tablo olmadığını bildirmiştir. İnek sütü alerjisinin de reaksiyonun inek sütünde bulunan protein bileşenlerinden bir veya daha fazlasına karşı oluşabileceğini %85.7 si kabul ettiğini belirtmiştir.

Çalışmada hastalara tanı koyma mekanizmasını anlamak için çalışmaya katılan hekimlere olası inek sütü alerjisinde SpIgE bakılıp bakılmadığı sorulmuş ve %31.7'si hiç istemediklerini, %46.9'u ise vakaların yaklaşık %1-25'inden istediğini belirtmiştir. Bu çalışmada da hekimlerin mama tercihleri sorulmuş olup ilk tercih %47.3 ile aminoasit bazlı mama olduğu bildirilmiştir. (207)

Uluslararası Asya (Çin, Hindistan, Tayland, Filipinler, Singapur), Orta Doğu (Kuveyt, Mısır), Latin Amerika da J. A. Madrazo ve ark. tarafından yapılan 1663 hekimin (pediatrist, pediatrik gastroenterolog, pratisyen) IgE aracılı ve IgE aracısız inek sütü alerjisi ve laktoz intoleransı semptom, tetkik ve tedavilerini incelemişlerdir. IgE aracılı inek sütü alerjisi için en sık seçilen semptomlar atopik dermatit (%67), ishal (%66), ürtiker (%63), kusma (%60) ve karın ağrısı (%56) olduğu bildirilmiştir. IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi için en sık seçilen semptomlar ishal (% 68), karın ağrısı (% 64), zayıf kilo alımı (% 59), karın şişkinliği (% 53), beslenme güçlüğü (% 52) ve kusma (% 52) atopik dermatit (% 34) veya ürtiker (% 13) olduğu bildirilmiştir.

J. A. Madrazo ve ark. çalışmalarında hekimlere sordukları sorular doğrultusunda tanı koyarken IgE aracılı inek sütü alerjisinde ülkelerin çoğunluğu SpIgE ve DPT kullanılabilir bulduklarını saptamışlardır. Çalışmaya katılan hekimler IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi için spesifik bir tanı testi olmadığından herhangi bir tanı testine güvenmediklerini belirtmiştir. Bazı ülkeler provakasyon testi için kaynak yetersizliği olduğunu bildirmiştir.

J. A. Madrazo ve ark. çalışmasına katılan hekimlerin %59'u IgE aracılı inek sütü alerjisinin ilk tercih tedavisi olarak ileri derecede hidrolize mamayı seçtiği beyan edilmiştir. Klinik kılavuzların aksine, toplam katılımcıların %10.6'sı parsiyel hidrolize IgE aracılı inek sütü alerjisi için ilk seçenek tedavi seçeneği olduğunu belirtmiştir.

Kullanılacak mamanın satın alınıp alınamayacağı da önemli bir husus olarak tanımlandığı (%63) belirtilmiştir.(208)

Birleşik krallıkta K. Reeve ve ark. tarafından 403 pratisyen hekim ve 300 inek sütü alerjili hasta aileleri dâhil edilen çalışma yapılmıştır. Pratisyen hekimlerin olası inek sütü alerjisi semptomları kolik (% 88), laktoz intoleransı (% 79), gastroözofageal reflü hastalığı (% 64) ve atopik dermatit (% 78) olarak saptanmıştır. Pratisyen hekimlerin %4'ünün anafilaksiyi IgE olmayan bir inek sütü alerjisi semptomu olarak listelediği bildirilmiştir.

K.Reeve ve ark. çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerinin en çok şikayet ettiği durumlar; uyku bozukluğu (% 45), sürekli ağlama (% 37), karın ağrısı (% 41) olarak saptanmıştır. Tanıya ulaşmanın geç olmasını ailelerin başlıca yakınma sebebi olarak belirtilmiştir.

Pratisyen hekimlerin %51'i tanı koyarken rehber kullandıklarını ve inek sütü alerjisinden şüphelendiklerinde hipoalerjenik mama reçete ettiklerini belirtmişleridir. Şüphelenilen hastaların %45'i tanı sürecinde ikinci basamak sağlık hizmetlerine yönlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hekimlerin %75'i inek sütü alerjisi tanısında test gerekliliğinin olmadığını, %17'si SpIgE testi, %12'si DPT kullandıklarını belirtmiştir. Tedavi amaçlı semptomatikler ve antihistaminikler reçete edildiği saptanmıştır. Hastaların %2'sine adrenalin otoenjektörleri reçete edildiği belirtilmiştir.(209)

5.1. İnek Sütü Alerjisi Genel Bilgilerin Verilerinin Yorumlanması

Dünya Alerji Örgütünün DRACMA 2022 XIII. Güncellemesinde inek sütü alerjisi bebeklerde en sık görülen gıda alerjisidir. Dünya çapında 4 yaşın altındaki nüfusun yaklaşık %2'sini etkilemektedir. Uluslararası çalışmalar, ülkeler arası önemli farklılıkların altını çizmiştir. IgE aracılı inek sütü alerjisinin insidansının 2 yaşına kadar çocuklarda %1-2.3 arasında değiştiği rapor edilmiştir.(210). Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI) 2010 da yaptığı 51 çalışmanın meta analizinde Kuzey Amerika'da çocuklarda inek sütü alerjisi prevalansını %2.5, yumurta alerjisini %1.5 olarak saptamışlardır.(211).

Uluslararası çalışmalar ışığında çalışma grubumuza en sık karşılaştıkları besin alerjilerini öğrenmek için sorulan besin alerjilerinin görülme sıklığı hakkındaki soruya en sık verilen cevap 68 hekim (%85.0) ile inek sütü alerjisi oldu. Bunu 7 hekim

(%8.75) ile yumurta alerjisinin daha sık olduğunu, 3 (%3.75) hekim yer fıstığının, 1 hekim (%1.25) buğdayın ve 1 hekim (%1.25) kabuklu deniz ürünlerinin alerjilerinin daha sık olduğunu bildirildi.

Çalışmamıza katılan hekimlerin alerji sıklıklarına dair yanıtlarına bakıldığında uzmanlık alanları arasında istatistiksel olarak çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları ve aile hekimi uzmanları ile pratisyenler arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p:0.008$). Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları ve aile hekimi uzmanları süt alerjisi sıklığını daha iyi bilmektedir. Bu farklılığı aile hekimliği uzmanlık eğitimi müfredatında çocuk sağlığı hastalıkları eğitimi bulunması ve çocuk sağlığı hastalıkları uzmanlık eğitimine bağlayabiliriz.

Çalışma grubuna sorulan besin alerjilerinin görülme sıklığı hakkındaki soruya verilen yanıtlarda daha önce çocuk alerji ve klinik immünoloji anabilim dalında uzman olarak çalışma ile çalışmamış olma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p:0,034$). Bilim dalında çalışmanın getirdiği tecrübeye ithaf edilebilir

Çalışmamız dâhilinde taradığımız 80 hastanın sadece yardımcı laboratuvar bulguları göz önüne alınarak saptadığımız en sık alerji inek sütü alerjisi olup 17'si (% 21.25) süt, 3'ü (%3.75) süt ve yumurta alerjisi ve yumurta alerjisi 5 (%6,25) olarak saptandı. Bu yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarla paraleldir (210,211).

Gıda alerjileri cilt döküntüsü gibi hafif bulgulardan, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi tutulumu gibi ciddi bulgulara kadar birçok tabloya yol açabilir. Gıda alerjilerinin en ağır formu anafilaksidir. Doğru ve zamanında müdahale ile mortalitesi ve morbiditesi düşüktür. Yapılan araştırmalarda Avrupa da tüm nedenlere bağlı anafilaksi insidans oranları 100.000 kişi de 1.5- 7.9/ yıl arasında saptanmıştır. Bu veriler, nüfusun tahminen %0.3'ünün yaşamlarının bir noktasında anafilaksi yaşadığını düşündürmüştür(212). Immunology and Allergy Clinics of North America dergisinde yayınlanan bir çalışmada ise çocuklar arasındaki küresel insidansın 100.000 kişi 1-761/yıl arasında değiştiği öngörülmüştür. Avrupa'dan gelen veriler, anafilaksi vakalarının dörtte birinden fazlasının 18 yaşından küçüklerde meydana geldiğini bildirilmiştir (213).

A.Yüce ve ark. yaptığı çalışmada anafilaksiyi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) ilk aşamada pediatrik gastroenterolog ve immünologların farkında oldukları semptomlar

olarak saptadılar (206). Bir başka çalışmada pratisyen hekimlerin %4'ü anafilaksiyi IgE aracılı olmayan bir inek sütü alerjisi semptomu olarak kabul ettiği bildirildi (209).

Çalışmamızda bu önemli semptomun bilinilirliğini ölçmek amacıyla hekimlerimize gıda alerjilerinde anafilaksi gelişimini sorduk. Sorulan bu soruya hekimlerin 60'ı (%75.0) anafilaksi gelişebilir, 20 hekim (%25.0) ise gelişmez cevabı verdi. Cevap dağılımları göz önüne alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Çalışma grubumuzda anafilaksi gelişebileceğinin A. Yüce ve ark. çalışmasına göre daha az bilinmesini yan dal uzmanlığı yapanların çalışma dışında tutulmasına ve çalışmaya alınan çocuk sağlığı hekimleri dışında hekim olmasına bağlayabiliriz. Bunun yanında anafilaksi tanısı zor konan multisistemik bir hipersensitivite reaksiyonu olduğundan tam olarak bilinmediği sonucuna varabiliriz.

Gıda alerjisi semptomlarının geniş yelpazede olmasının sonucunda başvuru merkezi değişkendir. Bulgularına göre hastalar aile sağlığı merkezlerinden, üniversite hastanelerine kadar her merkeze başvurabilirler. Tanı koymanın zorlukları yanı sıra tanıyı destekleyecek pozitif bulguların saptanması zordur. K. Reeve ve ark. çalışmalarında pratisyen hekimlere sorulduğunda %51'i tanı koyduğunu fakat tanı koyarken rehber kullandığını bildirmişlerdir. Bizde çalışmamıza katılan hekimlerin inek sütü alerjisi karşılaşma sıklıklarını öngörmek için daha önce tanı koymalarını sorduk. Hekimlerin 38'i (%47.50) ve daha önce tanı koyduklarını, 25'i (%31.25) ise rehber kullandıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tanı koyma sıklığının benzer olup bunu inek sütü alerjisinin prevelansına atfedebilirken, rehber kullanma ihtiyacının düşmesini çalışma popülasyonunun uzmanlığını almış veya uzmanlık eğitimi alan hekimler çoğunluklu olmasına bağlayabiliriz.

Besin alerjileri indüklenen immün yolağa göre farklı sürelerde ve tutulan sisteme göre farklı semptomlarla çok fazla klinik tablodan sorumlu olabilirler. Yapılan tüm çalışmalarda net bir prevelans verilemez(210,211,214).

Ülkemizde Doğu Akdenizli çocuklarda yapılan oral yükleme testi dâhil edilerek belirlenen besin grupları: inek sütü (%31,8), tavuk yumurtası (%28,5), ağaç yemişleri (%20), baklagiller (%7), tohumlar (%4,9) ve buğday (%2,7) idi. Genel oral yükleme testi pozitifliği %9,6 iken inek sütünde %6,7, tavuk yumurtasında %4,9, ağaç

yemişlerinde %16,1, buğdayda %21,6 ve tohumlarda %32,8 bulundu. (214). Yurt dışında yapılan 51 makalelik bir meta-analizde oral yükleme testi sonuçları baz alınarak belirlenen prevelansı %0-2 aralığında saptanmıştır (215). W. E. Bahbah ve ark ise prevelansın %1-5 aralığında olduğunu çalışmaya katılan hekimlerin %44.8'inin bildirdiğini belirttiler.

Ulusal ve uluslararası çalışmalar temel alınarak çalışmamızda hekimlerimize inek sütü alerjisi konusundaki tecrübelerin ölçmek için hasta prevelanslarını sorduk. Hekimlerin 44'ü (%55.0) prevelansın yaklaşık %2 olduğunu bildirdiler. 21'i (%26.25) prevelansın düşük olduğunu, 11 (%13.75) yüksek olduğunu belirtti. 4 (%5.0) hekim prevelans bildirmedi. Cevap dağılımları göz önüne alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Prevelans konusunda uluslararası çalışmamalarla benzer sonuçlarımız mevcuttur. Yüksek veya düşük prevelanslar doktorların çocuk hasta popülasyonu ve toplumun atopik özelliklerine bağlanabilir.

Çalışmamız dahilinde alınan hastaların öykü pozitifliği baz alınarak yapılan testlerle SpIgE ve DPT pozitifliği ile tanı konan hasta sayımız 20 (%25.0) olup, prevelansımız %25 olarak saptandı. Fakat eliminasyon diyet yanıtı ile tanı alan hasta sayımız 65 (%81.25) olarak saptandı. Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda saptanan yüksek prevelansı hastalarımızın daha önce dış merkezde tanı/ ön tanı alan hastalar olmasına bağlayabiliriz.

Uluslararası çalışmalarda ve çalışmamızda da hekimlerin tanı ve tedavide yeterliliklerini ölçmek amacıyla sorulan hekimin kendilerini yeterli hissetmeleri soruldu. J. A. Madrazo ve ark. çalışmasında yer alan hekimlerin %62'si kendilerini inek sütü alerjisi tanısı koymada yeterli bulduklarını belirtti (208). Çalışmamızda ise pediatri uzmanlarının 8'i (%42.15), pediatri asistanlarının 5'i (%29.41), aile hekimi uzmanlarının 2'si (%50.0), aile hekimi asistanlarının 6'sı (%18.75) ve pratisyenlerin 2'si (%25.0) kendisini yeterli hissettiğini beyan etti. Çalışmaya katılan hekimlerin sadece %7.5'u kongre katılımı sağladıklarını, %68.7'si eğitime ulaşabildiklerini, %12.5'u güncel yayınları takip ettiklerini bildirdiler.

Çalışmamıza katılan hekimlerimizin yetersizlik hislerinin uluslararası meslektaşlarına göre daha yüksek olmasını eğitime ulaşımın daha zor olmasına, kongre katılımının düşük olmasına ve güncel yayın takibinin az olmasına bağlayabiliriz.

Yapılan çalışmalar ışığında inek sütü alerjisinin patofizyolojisinde inek sütü proteinlerine karşı gelişen IgE aracılı, IgE aracısız veya miks tip hipersensitivite reaksiyonlarının olduğuna kanaat getirildi (22). Çalışmamızda benzer çalışmalarda da sorgulandığı üzere hekimlerin inek sütü alerjisinin immünolojik mekanizmasını hekimlerimizin bilip bilmediğine dair sorulan soruda hekimlerimizin bu bilginin doğruluğuna katılımları sorgulandı. W. E. BahBah ve ark. çalışmalarına katılan hekimlerin %85.7'si katıldıklarını bildirdiler.

İmmünolojik mekanizmayı sorguladığımız soruda hekimlerimizin 69'u (%86.25) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. 11'i (%13.75) hekim kararsız olduklarını, katılmadıklarını, kesinlikle katılmadıklarını bildirdiler. Cevap dağılımları göz önüne alındığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Benzer çalışmalarda saptanan oran pediatri uzman hekimleri ve pediatri yan dal uzman hekimleri baz alınarak elde edilmiştir. Çalışmamızda ise yan dal uzman katılımı yoktur, asistan hekim ve aile hekimi katılımı vardır. Buna rağmen benzer oranlarda doğru cevap olmasını ülkemizde temel tıp eğitimi kalitesine bağlayabiliriz.

Anne sütü ülkemizde ve dünyada ilk 6 ay beslenmesinde en besleyici ve zengin besin olarak kabul ediliyor. 2022 yılında R. Mehaudy ve ark. yaptıkları çalışmada anne sütünün besin alerjilerinden koruyucu etkinliği olduğunu belirttiler (218). 2020 yılında A. D Burris ve ark. özellikle IgE aracısız immün reaksiyonlar olan besin ilişkili enteropati ve besin ilişkili proktokolit tanılı term ve preterm bebeklerde yaptıkları araştırmada sadece anne sütü alan bebeklerde de inek sütü alerjisi olabileceğini ortaya koymuştur(219).

Feyz aldığımız çalışmalardan A. Yüce ve ark yaptıkları çalışmada da sadece anne sütü alan bebeklerde besin alerjisi olabileceğine çalışmaya katılan hekimlerin %95.4'ü katıldıklarını bildirmiştir. Çalışmamıza katılan hekimlere inek sütü alerjisinde anne sütünün etkilerinin bilinmesine dair aynı soruyu sorduk. Hekimlerimizin 51'i (%63.75) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. 29'u (%36.25) hekim kararsız olduklarını, katılmadıklarını, kesinlikle katılmadıklarını bildirdiler.

Sadece anne sütü alımında alerji gelişebileceğine dair sorumuza cevaplarda uzmanlık alanına göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamıza katılan hekimlerin referans çalışmaya göre bu konuda daha az doğru yanıt vermelerini katılan hekimlerin

yalnızca pediatri uzmanı ya da yan dal uzmanı değil karma bir topluluk olmasına ve gelen hastaların pek çoğunun mama takviyesi alması dolayısıyla anne sütü etkisinin göz ardı edilmesine bağlayabiliriz.

Çalışmamızda anne sütünün besin alerjisine etkisi ile ilgili sorumuza verilen cevaplarda daha önce bilim dalında çalışanlar (asistan, stajyer ve uzman olarak) çalışmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p:0.037$). Alerji ve immünoloji bilim dalında çalışmama dolayısıyla tecrübe edinmemeye, bu konuda araştırma yapmamaya bağlayabiliriz.

Anne sütünün inek sütü alerjilerine dair sorumuza verilen cevaplar da çalışma yılı göz önüne alındığında 7 yıl ve üzeri çalışanlar 0-1 yıl çalışanlara göre istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p:0.001$). Hekimliğe yeni başlayan arkadaşların tecrübesizliğine ve alerji immünoloji konusunda araştırma yapmamaya atfedebiliriz.

İnek sütü alerjisi farklı immün mekanizmaların tetiklenmesiyle ortaya çıkan bir tablodur. Hekimlerin besin intoleransı ve alerjisi farklılığını ölçmek amacıyla sorulan soru W. E. Bahbah çalışmasından alınmış olup hekimlerin %68.9'u laktoz intoleransının immün zemini olmadığını bildirmişleridir.

Çalışmamızda bu oran %35.0 olup verilen cevapların dağılımlarının uzmanlık alanı ve çalışma yılı ile ilişkili istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. Referans çalışmada hekim popülasyonunda yan dal uzmanları bulunmasını ve laktoz intoleransı ülkemizde görece daha nadir ve üzerinde durulmayan bir konu olması dolayısıyla hekimlerimizce net tanınmamakta olmasını sorumlu tutabiliriz.

Daha önce bilim dalında uzman olarak çalışanlarla çalışmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur($p:0.047$). Bunu hekimlerin pratikte daha verimli öğrenmesine ve tecrübeye bağlayabiliriz.

5.2.Semptomatojik inceleme

Besin alerjilerinde semptomatoji oldukça geniştir. Bakıldığında cilt, gastrointestinal, solunum sistemi veya sistemik tutulum olabilmektedir. Semptomatolojik inceleme standardize edilememiştir. Yapılan araştırmalarda besin alerjilerinin tüm semptomları değil çalışılan klinik tabloya uygun semptomlar incelenmiştir.

2022 yılında R. Vincent ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ilk 3 ayda huzursuzluk- kolik ağrı %27.8, kusma- reflü %78.1, ishal %8.7, kabızlık %9.6, kaşıntı- kızarıklık 10.8 ve atopik dermatit %4.6 idi, 4. ayda bu semptom yüzdeleri azalırken %0.8 ile beslenme reddi eklendi. 6. Aydan sonrasındaysa tabloya kakada kan <%1 semptom olarak tanımlandı (220).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada atopik dermatit (%91,5), ishal (%88,0), kakada kan lekeleri (%87,8) veya dışkıda önemli miktarda kan (%85,9) ve kolik(%83.7)en sık gördükleri beş semptom olarak belirtilmiştir (206).

Uluslararası bir çalışmada ise IgE aracılı inek sütü alerjisi için en sık seçilen semptomlar atopik dermatit (%67), ishal (%66), ürtiker (%63), kusma (%60) ve ağrısı (%56) idi. IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi için en sık seçilen semptomlar ishal (% 68), karın ağrısı (% 64), zayıf kilo alımı (% 59), karın şişkinliği (% 53), beslenme güçlüğü (% 52) ve kusma (% 52) idi atopik dermatit (% 34) veya ürtiker (% 13) seçildiğini bildirmişlerdir (208).

Çalışmamızda da bu çok çeşitli klinik tabloların farkındalığını ölçmek amacıyla semptomatoloji soruldu. Çalışmamızda farklı olarak tetiklenen mekanizma (IgE aracılı- IgE aracısız ve miks tip) ve zamanlama(0-2 sa. 2-48 sa. ve 48 sa. ve daha uzun) eşleşmelerinin yapılması istenmiştir.

Hekimlerin IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarında semptomları yoğunluklu olarak ilk 48 saat ile eşleştirdikleri yalnızca büyüme gelişme geriliğini uzun süre de gelişeceğini kabul ettikleri saptandı. Hekimlerin IgE tüm zamanlamalarda en sık bekledikleri semptom 41'i (%51.25) huzursuzluk, 38'i (%47.50) diyare, 35'i (%43.75) kusma, 34'ü (%42.50) anjioödem ve 34'ü (%42.50) atopik dermatit idi.

Hekimlerin olası IgE aracılı inek sütü alerjisi semptomlarına 0-2 saatte 21'i (%26.25) hipotansiyon, 20'si (%25.0) öksürükte eklendi. IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarından anafilaksi bulguları olan: taşikardi 19 (%23.75), whezing 16 (%20), stidor 16 (%20)ve bilinç kaybı 3(%3.75) hekim tarafından ilk 2 saat içinde beklenen semptom olarak tanımlandı. IgE aracılı bir başka klinik tablo olan oral alerji sendromu ise 13 (%16.25) hekim tarafından ilk 2 saatte gelişeceği tanımlandı, tüm zamanlar göz önüne alındığında 21 (%26.25) hekim tarafından IgE aracılı olarak kabul edildi. Ürtiker ise 19 (%23.75) hekim tarafından ilk 2 saatte gelişeceği tanımlandı, tüm

zamanlar göz önüne alındığında 33 (%41.25) hekim tarafından IgE aracılı olarak kabul edildi.

IgE aracılı besin alerjisinin en önemli klinik tablosu olan anafilaksi bulgularının besin alerjisiyle yeterince ilişkilendirilmediği daha önce sorduğumuz sorularda da saptanmıştır. Bunu anafilaksin klinik olarak yeterince tanınmamasına ve etiyolojisinin netleştirilememesine bağlayabiliriz.

Gastrointestinal anafilaksi bulguları olan; kusma, ishal hekimlerin aklına sık gelen semptomlardı. Oral alerji sendromu hekimlerin aklına daha az gelen veya belirtileri akut ürtikere ithaf edilebilen bir tablo olup hekimlerimizin aklına daha nadir geldi. Ürtikerde anjioödem gibi hekimlerimizin sık aklına gelen semptomlardan idi.

Hekimlerin IgE aracısız hipersensitivite reaksiyonlarında semptomlarını yoğunluklu olarak 2-48 saat ile aralığını sıklıkla tercih etmişlerdir, yalnızca uyku probleminin daha yüksek oranda uzun sürede gelişeceğini kabul ettikleri saptandı.

Hekimlerin IgE aracısız reaksiyonlarda tüm zamanlamalarda en sık bekledikleri semptom 42'si (%52.50) diyare, 33'ü (%41.25) abdominal distansiyon, 33'ü (%41.25) kusma, 31'i (%38.75), kanlı mukuslu kaka ve 30'u (%37.50) atopik dermatit idi. Hekimlerin olası semptomlarına 2-48 saatte 22'si (%27.5) abdominal ağrı, 21'i (%26.25) kusma, 20'si (%25.0) kolik ağrı da eklendi.

Besin proteini ilişkili enteropati (BPE) uzun dönemde büyüme gelişme geriliğine neden olabileceken hekimlerin tercihleri arasında yerini almadı. Fakat besin ilişkili proktokolit bulgusu olan kanlı mukuslu gaita hekimlerimizin aklına sık gelen semptomlardandı. Enteropati bulgularıda hekimlerimizin aklına sık gelen bulgulardandı.

Atopik dermatit miks tip reaksiyon olmasına rağmen hekimlerimizin bir kısmı IgE aracılı, bir kısmı IgE aracısız ve bir kısmı mix tip kabul ettiler.

Heiner sendromu çok nadir ve zor tanı alan bir sendromdur. Düşük prevalansı onu akla nadir gelen tanılar arasına sokar. Bakıldığında bu klinik tablonun belirtileri göreceli olarak daha az hekimin aklına gelmiştir.

Miks tip reaksiyonlarda ise hekimler 2-48 saat ve 48 saatten uzun olarak semptomları eşleştirmişleridir. Hekimlerin miks tip reaksiyonlarda tüm zamanlamalarda en sık

bekledikleri semptom : 42'si (%52.50) diyare, 33'ü (%41.25) kusma, 24'ü (%30.0) abdominal distansiyon, 24'ü (%30.0) huzursuzluk ve 22'si (%27.50) atopik dermatit idi. 48 saat üstünde ise kronik semptomları: 8'i (%10.0) uyku bozukluğu, 14'ü (%17.50) büyüme gelişme geriliği(BGG) ve 7'si (%8.75) beslenme reddini beklediklerini belirttiler.

Miks tip hipersensitivite reaksiyonu olan astımın bulguları olan stidor 2 (%2.50) , öksürük 1 (%1.25) hekimin aklına ilk 2 saatte ortaya çıkabilen semptom olarak gelirken, whezing hiçbir hekimce ilk 2 saatte tanımlanmadı. Tüm zamanlarda stidor 6 (%7.50), öksürük 6(%7.5) ve whezing 11(%13.75) hekimce semptom olarak kabul edildi. Çalışmamıza katılan hekimlerin daha az aklına gelen semptomlar olmasını besin alerjileri ile astım ilişkisinin daha az bilinmesine ithaf edebiliriz. Atopik dermatit ise hekimlerin 22'si (%27.50) tarafından miks tip reaksiyon olarak kabul edildi.

Birleşik krallıkta Kate Reeve ve arkadaşları tarafından 403 pratisyen hekim ve 300 inek sütü alerjili hasta aileleri dahil edilen çalışma yapmıştır. Pratisyen hekimlerin olası inek sütü alerjisinde bekledikleri semptomlar: kolik ağrı (%88), laktoz intoleransı (%79), gastroözofageal reflü hastalığı (%64) ve atopik egzama (%78) olarak saptanmıştır. Ebeveynlerin en çok şikayet ettiği durumlar; uyku bozukluğu (% 45), sürekli ağlama (% 37) veya karın ağrısı (% 41) olarak bildirilmiştir. Tanıya ulaşmanın geç olmasının şikayetler arasında önemli bir yer aldığı belirtilmiştir (219).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların en sık başvuru semptomlarına bakıldığından IgE aracılı olarak düşünülen hasta popülasyonunda: 17'si (%21.25) atopik dermatit, 8'i (%10.0) kakada kan, 4'ü (%5.0) kusma, 3'ü (%3.75) diyare, 3'ü (%3.75) whezing idi.

IgE aracısız olarak değerlendirilen popülasyonun semptomatoloji dağılımı ise: 25'i (%31.25) kakada kan, 15'i (%18.75) atopik dermatit, 13'ü (%16.25) huzursuzluk, 11'i (%13.75) kusma, 10'u (%12.50) diyare idi.

Tüm hasta popülasyonumuzun semptom dağılımı ise: 33'ü (%41.25) kakada kan, 32'si (%40.0) atopik dermatit, 15'i (%18.75) kusma, 15'i (%18.75) huzursuzluk, 11'i (%13.75) kusma, 11'i (%13.7) diyare idi.

Semptomların ülkelere ve hatta hastalara göre farklılık göstermesi gayet doğal kabul edilebilir. Tüm çalışmalarda hem hastaların hemde hekimlerin cilt ve gastrointestinal

sistem semptomları ön planda düşündüğü söylenebilir. Hasta yakınlarının hastalığın şiddetinden bağımsız hayat kalitesini düşüren uyku bozukluğu, ağrı gibi semptomları ön planda vurguladıkları fark edilmiştir. Bunun yanında toplumumuzda daha sık cilt bulgularıyla veya kaka da kan görülmesiyle doktor başvurularının tetiklendiği görülmektedir.

5.3.İnek Sütü Alerjisi Tanısı Verilerinin Yorumlanması

Besin alerjilerinde tanı öykü ve fizik muayeneye dayanmasına rağmen yardımcı laboratuvar testleri özellikle eliminasyon diyeti ve tolerasyon gelişimini takip konusunda yol gösterici olabilmektedir. IgE aracılı besin alerjisinde günlük kullanımda en sık tercih ettiğimiz testlerden DPT yaklaşık olarak %80 üstünde duyarlılığa ve %50 özgüllüğe sahiptir. Bu değerler süt alerjisi söz konusu olduğunda %97 özgüllük ve %33 duyarlılık şeklinde kabul edilebilir. SpIgE'nin pozitifliği ise %95 oranında tanı için anlamlı kabul edilebilir. IgE aracısız inek sütü alerjisinde gereklilik halinde besin yükleme testi yapılabilir. ESPHEGAN 2012 güncellemesinde besin alerjilerinde hipersensitivite mekanizması bağımsız kesin tanıda besin yükleme testi kullanılması önerisi nettir(221).

Çalışmamızda feyz aldığımız çalışmalarda hekimlere olası inek sütü alerjisinde SpIgE bakılıp bakılmadığı sorulmuş ve %31.7'si hiç istemediklerini, %46.9'u ise vakaların yaklaşık %1-25'inden istediği belirtilmiştir (207). IgE aracılı inek sütü alerjisinde ülkelerin çoğunluğu SpIgE ve DPT kullanılabilir bulmuşlar, buna karşılık, IgE aracılı olmayan inek sütü alerjisi için spesifik bir tanı testi olmadığından herhangi bir tanı testine güvenmediklerini belirtmiştir (208). Bir başka çalışmada pratisyen hekimlerin %75'i tanıda laboratuvar bulgularına ihtiyaç duymadıklarını bildirmişlerdir.(209).

Çalışmaya katılan hekimlere ters gıda reaksiyonlarının farklılıklarının bilinilirliğini öngörmek için sorduğumuz besin intoleransı besin alerjisi ayırıcı tanısında kullanılabilecek en güvenilir test sorulduğunda hekimlerin 37'si (%46.25) eliminasyon provakasyon olarak cevap verdiler. Hiçbir testi güvenilir bulmama 18 (%22.5) hekim ile ikinci en sık cevaptı. 15 (%18.75) hekim SpIgE testini 7 (%8.75) hekim DPT testini güvenilir buldular. Hekimlerin (%3.75) bu soruya yanıt vermediler.

Feyz aldığımız W. E. Bahbah ve ark. intolerans ve alerji ayırımında kullanılabilecek testleri çalışmalarında sorgulandığında ilk seçenek olarak %35.4 ile eliminasyon-

provakasyon testinin en sık yanıt olduğu bildirilmiştir. İntolerans ve alerji ayrımı için güvenilir bir test yoktur. Eşlik eden bulgular, sistemik tutulum yol gösterici olabilir. Hekimlerin ilk tercihi olmasını hastanın her iki durumda da eliminasyon diyetinden fayda görerek semptomların gerilemesini sağlamasına bağlayabiliriz. Tetiklenme mekanizması ilişkisiz hastanın tedavisi diyet olacağından hekimlerin yaklaşımı en yüksek yararlanıma uygun olmuştur.

İnek sütü alerjisinde kullanılabilecek tanı testleri uluslararası arenada tartışılmaktadır (208). Çalışmamızda bu tanı testlerinin özgüllük, duyarlılık, yanlış pozitiflik gibi oranlarının bilinirliğini sorgulamak için hekimlerimize IgE aracılı alerjilerde olası tanı testlerinin güvenilirlik sıralaması soruldu. Kıtalar arası yapılan çalışmalarında J. A. Madrazo ve ark. hekimlerin IgE aracılı reaksiyonlarda DPT ve SpIgE testlerini kullanılabılır bulduklarını saptamıştır. Ülkeler arası farklılıklardan biri olarak hekimlerin bir kısmının sadece besin yükleme testine güvenmeleri olarak tanımlamışlardır (208).

IgE aracılı alerjilerde tanı testlerinin güvenilirliğini sorguladığımız sorumuzda hekimlerimizin 34'ü (% 79.06) eliminasyon provakasyon, 17'si (%25.37) hiç biri tanı koydurmaz, ve 11'i (%16.41) laktozsuz mama denemeyi tercih etti. Pediatri uzmanlarının 6'sı (%31.57) eliminasyon provakasyon testini ilk seçenek olarak görürken 6'sı SpIgE (%31.57) güvenilir buldu. Pediatri aistanlarının 7'si (%41.17) eliminasyon provakasyonu güvenilir buldu. Aile hekimi uzmanlarının 2'si (%50.0) eliminasyon provakasyonu güvenilir bulurken 2'si (%50.0) DPT'yi güvenilir buldu. Aile hekimi asistanlarının 14'ü (%43.75) SpIgE testini ve pratisyen hekimlerin 4'ü (%50.0) eliminasyon provakasyon testini güvenilir buldu.

Çalışmamıza katılan hekimlerimize tanı testleri tercihlerinin uluslararası meslektaşlarından farklı olmasının çalışma koşulları, testlere ulaşım, hastaların besin yükleme testine bakışı ile elbette ilişkilidir. Bunun yanında hekimlerimizin inek sütü alerjisi ile ilişkili güncel yayın takibinin düşük olmasına bağlayabiliriz. Hekimlerimizden 10'u (%12.50) yanıt vermedi. Yanıt vermeyen hekimlerin hiçbir testi güvenilir bulmadığını veya bu konuda belirgin fikirlerinin olmamasına bağlayabiliriz.

Çalışmamıza katılan hekimlere IgE aracısız besin alerjisi tanısı için testler sorulduğunda hekimlerimizin yanıtları 34'ü (% 79.06) eliminasyon provakasyon, 17'si (%25.37) hiç biri tanı koydurmaz, ve 11'i (%16.41) laktozsuz mama idi. Benzer çalışmalarda hekimler hiçbir tanı testini güvenilir bulmamışlardır (208) IgE aracısız inek sütü alerjisinde gereklilik halinde besin yükleme testi yapılabilir ve kesin tanıda besin yükleme testi kullanılması önerilir(221).

Çalışmamıza katılan hekimler IgE aracısız tanı testleri sorulduğunda hekimlerimiz uluslararası önerilere uygun yanıt vermiştir. Hekimlerimizin daha az sayıda olan bir kısmı ise uluslararası meslektaşlarıyla benzer cevabı vermiştir.

Çalışmamıza katılan hekimlere tüm bu tanı testlerine yaklaşımlarının yanında altın standart tanı testide soruldu tek bir hekim çift yönlü kör plasebo kontrollü besin yüklemem testi cevabını verdi. Bunu uygulanma koşullarının sağlanmasının çok zor olmasından dolayı pratikte nadir kullanılmasına, anafilaksi bulguları olmayan hastalarda daha pratik olması dolayısıyla birçok merkezde provakasyon testinin tercih edilmesine bağlayabiliriz.

Hasta çalışma grubumuzda DPT hastaların 55'ine (%68,75) uygulandı, 13'ünde (%23.63) süt pozitif reaksiyon saptandı. Spesifik IgE hastaların 44'üne (%55.0) bakıldı, 10'unda (%22.72) SpIgE pozitif saptandı. 6 (%7.50) hastada yumurta pozitif saptandı. 2 (%2.50) hastada hem yumurta hemde süt pozitif saptandı Hasta çalışma grubumuzun 65'i (%81.25) eliminasyon diyetinden fayda gördü ve 5' ine (%6.25) provakasyon denendi ve 1'inde (%1.25) provakasyon reaksiyonu görüldü.

5.4 İnek Sütü Alerjisi Tedavi ve Takibi Verilerinin Yorumlanması

Besin alerjilerinde mevcut semptomlar alerjen uzaklaşınca kendiliğinden geriler. Bu hastalığın doğal seyridir. Anne sütü alan bebeklerde alerjene anne sütüyle maruz kalarak klinik oluşturabilir. Bu mekanizma ile sadece anne sütü alan bebeklerde de inek sütü alerjisi görülebilir(219). EAACI 2020 güncellemelerinde mekanizması ne olursa olsun emzirmeyi önermiştir (223). Tüm bu bulgular ışığında hekimlerimize inek sütü alerjisi tanısı alan bir hastanın beslenmede ilk seçenek olarak eliminasyon diyetine uyan anne sütü ile beslenmeye devam etmesi önermesi sunuldu.

Çalışmaya katılan hekimlere anne sütünün değerini ölçmek için sorduğumuz soruda hekimlerimizin 29'u (% 36.25) oranında kesin katılıyorum, 40'ı (%50.0) katılıyorum

diyerek emzirmeyi destekledi. A. Yüce ve ark. çalışma kapsamı dahilinde sorulan inek sütü alerjili hastada annenin eliminasyon diyetine uyarak emzirmeye devam edebileceğini hekimlerin %79'u kabul ettiğini bildirilmiştir. Verilen cevap dağılımlarında uzmanlık alanları göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hekimlerimizin hepsi meslektaşları gibi anne sütüne önem veriyordu.

Emzirmeyi destekleme yanıt dağılımında daha önce bilim dalında çalışma istatistiksel olarak anlamlı çıktı. Daha önce asistan veya uzman olarak çalışanlar çalışmayanlar veya stajyer olarak çalışanlara kıyasla daha bilinçli oldukları saptandı (p:0.047). Çalışma yılı baz alınarak bakıldığında 4 yıl ve üzeri süredir çalışan hekimler 0-1 yıldır çalışanlara kıyasla emzirmeyi daha fazla destekledi (p:0.038). Bunu hekimlerimizin daha fazla anne sütü alan alerjik hasta görmelerine, bilim dalında çalışırken edinilen bilince ve daha çok tanı ve daha çok tedavi süreciyle mekanizmayı benimsemelerine bağlayabiliriz.

Çalışmaya katılan hekimlerimize eliminasyon diyeti yapılan anne sütünün kullanımının önerilmesinin bilinip bilinmediğine dair sorduğumuz soruda hekimlerin 32'si(% 40.0) oranında beslenmede ilk seçenek olduğuna kesin katılıyorum, 36'sı (%45.0) ise katılıyorum diye yanıtladı. Verilen cevaplar hem uzmanlık alanı, hem çalışma yılı, hemde daha önce bilim dalında çalışmaya göre istatistiksel olarak anlamlı farklıydı.

Çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları pratisyenlere oranla takipte anne sütüne daha çok dikkat ettikleri saptandı (p:0.009). Daha önce asistan veya uzman olarak çalışanlar çalışmayanlar veya stajyer olarak çalışanlara kıyasla daha bilinçli oldukları saptandı (p:0.034). Çalışma yılı göz önüne alındığında 4 yıl ve üzeri çalışanlar 0-1 yıl çalışanlara kıyasla daha bilinçli idi (p:0.044). Bu yanıt dağılımları hekimlerimizin eğitim aldıkça, uzmanlaştıkça ve tecrübelendikçe fizyolojik yolağı korumaya daha çok dikkat ettiklerini ve dışardan mama takviyelerinde daha şüpheli olduklarını gösteriyor.

Çalışmaya aldığımız hastaların 61'i (%76.25) eliminasyon diyetine uyan anne sütü ile beslenmeye devam etme önerisiyle tarafımıza yönlendirilmiş olup buda hekimlerimizin uzmanlık alanı veya tecrübe ayırt etmekden anne sütüne saygı gösterdiklerini göstermekte.

Günümüzde kullanılan formula mamaların yüksek oranda inek sütü bazlı olduğu bilinmektedir. İnek sütü alerjisi olan ve anne sütü ile beslenmeyen bebeklere, uygun klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış, kapsamlı bir şekilde hidrolize protein bazlı bir formül verilmesi gerekmektedir. Amino asit bazlı formüller belirli durumlar için ayrılmıştır (Anafilaksi, besin ilişkili enterokolit, özofajit, heiner sendromu vb) (224).

A. Yüce ve ark. çalışmalarına katılan hekimlere sorduklarında: ilk tercih %48.8 ile amino asit bazlı mama, %23.2 ile ileri derecede hidrolize edilmiş mama ve %19.0 ile parsiyel hidrolize mamanın takip ettiği bildirilmiştir (1). W.E. Bahbah ve ark. hekim grubu ise %47.3 ile aminoasit bazlı mama olduğu bildirilmiştir (2). J. A. Madrazo ve ark. çalışmasına katılan hekimlerin %59'u IgE aracılı inek sütü alerjisinin ilk tercih tedavisi olarak ileri derecede hidrolize mamayı seçtiği beyan edilmiştir ve %10.6'sı parsiyel hidrolize mamayı tercih etikleri bildirilmiştir (206).

Çalışmaya katılan hekimlerin anne sütü yokluğunda kullanılabilecek hipoalerjenik mamalar özellikleri ve farklılıklarına dair sorulan soruda hekimlerimizin verdiği cevaplar: 33'ü (%41.25) ile hidrolize edilmiş mama, 17'si (%21.25) aminoasit bazlı mama, 17'si (%21.25) parsiyel hidrolize mama, 12'si (%15.0) yaşına uygun mama oldu.

Çalışmaya katılan hekimlerimize sorduğumuz soruda sunduğumuz mama seçeneklerinde hidrolize edilmiş mamanın amino asit bazlı mamaya göre bir üstünlüğü elbette bulunmamaktadır. Hidrolize mama önerilmesinin primer sebebi maliyet olmaktadır (224). Parsiyel hidrolize mamalar yetersiz etkinlik ve olası reaksiyonlar nedeniyle önerilmemektedir (225). Hekimlerimizin parsiyel hidrolize mamaları önermesinin güncel yayınları takip etmemeye bağlayabiliriz. Yaşına uygun mama önerisinin hekimlerin mama içeriklerini bilmemesine bağlanabilir.

Hasta çalışma grubumuzda 16 hastaya (%20.0) oranında mama başlanan hasta bulunmaktaydı. Parsiyel hidrolize mama veya aminoasit bazlı mama ya da hidrolize mama ayırt etmeksizin önerilmiş fakat hiçbir hastaya yaşına uygun mama önerilmemişti.

Çalışma grubumuz hekimlerine sorulan replasman tedavileri konusunda hekimlerin 58'i (%72.50) yanıt vermezken, 10'u (% 12.50) kalsiyum ve demir takviyesi önerirken, 8'i (%10.0) kalsiyum replasmanı, 3'ü (%3.75)'i D vitamini ve demir ya da

sadece D vitamini önereceğini, 1'i (%1.25) ise demir devit ve kalsiyum önereceğini belirtti.

İnek sütü alerjisinde eliminasyon diyeti yapan anne sütü tercihi göz önüne alındığı zaman alerjisi olan çoğu infant diyet yapan anne demektir. Süt ve süt ürünleri diyetinin yapılması özellikle kalsiyum eksik beslenme anlamına gelmekte olup anneye kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmalıdır (16,200,201)..

Replasman yapılması konusunda çalışmamıza katılan hekimlerin bilgi düzeyini ölçmek için sorduğumuz soruya; çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları 4'ü (%21.05) kalsiyum ve D vitamini replasmanını uygun görürken 4'ü (%21.05) sadece kalsiyum replasmanı uygun gördü. Çocuk sağlığı hastalıkları asistanları 4'ü (%23.52) kalsiyum ve D vitamini replasmanını uygun görürken 4'ü (%23.52) sadece kalsiyum replasmanı uygun gördü. Aile hekimi asistanları 2'si (%25.0) kalsiyum ve D vitamini replasmanı önerdi.

Replasman tedavileri konusunda hemfikir olunan kalsiyum tedavisi olup hekimlerimizin D vitamini önermelerini D vitaminin kontrol edilmesi gerekliliğine ve eksikliğinin sık olmasına bağlayabiliriz.

6. SONUÇLAR

1. Hekimlere daha önce kongre katımları sorgulandı. Hekimlerin 6'sı (%7.50) katılım sağladıklarını bildirdi, 74'ü (%92.50) hiç katılmadıklarını bildirdiler.
2. Hekimlerin eğitime ulaşımı sorgulandı. Hekimlerin 55'i (%68.75) eğitime ulaşımalarının olduğunu belirtti.
3. Hekimlere güncel yayınların takibi sorgulandı. Hekimlerin 70'i (%87.5) takip etmediklerini, 10'u (%12.50) ise güncel yayınları takip ettiğini beyan etti.
4. Hekimlerin aylık hasta ortalaması 729.7 ve çocuk hasta oranları 87.0 idi
5. Hekimlere çocuk hastalarda en sık besin alerjisi soruldu. 68 hekim (%85.0) inek sütü protein alerjisi cevabını verdi. Verilen cevaplarda uzmanlık alanları, daha önce çocuk alerji ve klinik immünoloji anabilim dalında çalışma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (**p:0.008, p:0,034**).
Hasta grubumuzda %21.25 ile en sık alerji süt alerjisi idi.
6. Hekimlere inek sütü alerjisinde anafilaksi gelişimi soruldu. Hekimlerin 60'ı (%75.0) gelişebilir, 20 hekim (%25.0) gelişemez cevabı verdi. Verilen cevaplar da uzmanlık alanı, çalışma yılı ve daha önce anabilim dalında çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$).
7. Hekimlere daha önce inek sütü alerjisi tanısı koymaları ve tanıda rehber kullanımları soruldu. Çalışma grubunun bu iki soruya "EVET" cevapları sırasıyla 38 (%47.50) ve 25 (%31.25) idi.
8. Hekimlere kendi hasta popülasyonunda inek sütü alerjisi prevalansları soruldu. Hekimlerin 44'ü (%55.0) benzer cevabını verirken, 21'i (%26.25) prevalansın düşük olduğunu, 11 (%13.75) yüksek olduğunu belirtti.
Hasta çalışma grubumuzda prevalansımız 65 (%81.25) olarak saptandı
9. Hekimlere inek sütü protein alerjisi tanısı koymakta kendilerini yeterli görüp görmedikleri soruldu. 21 hekim (%26.25) kendini yeterli hissettiğini bildirdi.
10. İnek sütü alerjisi sütte bulunan protein bileşenlerinden bir ve ya daha fazlasına karşı gelişen immünolojik bir reaksiyon olması hekimlere soruldu. Hekimlerin 69'u (%86.25) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. Verilen cevaplar da uzmanlık alanı, çalışma yılı ve daha önce anabilim dalında çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$).

11. Hekimlere sadece anne sütü alan bebeklerde de alerji gelişimi soruldu. Hekimlerin 51'i (%63.75) katıldıklarını veya kesinlikle katıldıklarını bildirdi. Verilen cevaplarda uzmanlık alanı kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışma yıllarına göre ve daha önce çalışma cevap dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.001$, $p:0.037$)
12. Hekimlere immünolojik olmayan ters gıda reaksiyonu soruldu. Hekimlerin 33'ü (%41.25) inek sütü protein alerjisi, 28'i (%35.0) laktoz intoleransı yanıtını verdi. . Verilen cevaplar da uzmanlık alanı, çalışma yılı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0.05$). Bilim dalında daha önce çalışılmasına göre yanıt dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p:0.047$)
13. Hekimlerimize IgE aracılı süt alerjisinde olası semptomlar soruldu. Hekimlerin 41'i (%51.25) huzursuzluk, 38'i (%47.50) diyare, 35'i (%43.75) kusma, 34'ü (%42.50) anjioödem ve 34'ü (%42.50) atopik dermatit en sık yanıtlar idi. Hastalarımızın en sık başvuru semptomları 17'si (%21.25) atopik dermatit, 8'i (%10.0) kakada kan, 4'ü (%5.0) kusma, 3'ü (%3.75) diyare, 3'ü (%3.75) whezing idi.
14. Hekimlerimize IgE aracısız süt alerjisinde olası semptomlar soruldu. Hekimlerin 42'si (%52.50) diyare, 33'ü (%41.25) abdominal distansiyon, 33'ü (%41.25) kusma, 31'i (%38.75), kanlı kaka ve 30'u (%37.50) atopik dermatit en sık yanıtlar idi. Hastalarımızın en sık başvuru semptomları 25'i (%31.25) kakada kan, 15'i (%18.75) atopik dermatit, 13'ü (%16.25) huzursuzluk, 11'i (%13.75) kusma, 10'u (%12.50) diyare idi.
15. Hekimlerimize IgE aracısız süt alerjisinde olası semptomlar soruldu. Hekimlerin 42'si (%52.50) diyare, 33'ü (%41.25) abdominal distansiyon, 33'ü (%41.25) kusma, 31'i (%38.75), kanlı kaka ve 30'u (%37.50) atopik dermatit en sık yanıtlar idi. Hastalarımızın en sık başvuru semptomları 25'i (%31.25) kakada kan, 15'i (%18.75) atopik dermatit, 13'ü (%16.25) huzursuzluk, 11'i (%13.75) kusma, 10'u (%12.50) diyare idi.

16. Hekimlerimize miks tip süt alerjisinde olası semptomlar soruldu. Hekimlerin 42'si (%52.50) diyare, 33'  (%41.25) kusma, 24'  (%30.0) abdominal distansiyon, 24'  (%30.0) huzursuzluk ve 22'si (%27.50) atopik dermatit en sık yanıtlar idi.
- Hastalarımızın en sık başvuru semptomları 33'  (%41.25) kakada kan, 32'si (%40.0) atopik dermatit, 15'i (%18.75) kusma, 15'i (%18.75) huzursuzluk, 11'i (%13.75) kusma, 11'i (%13.7) diyare idi.
17. Hekimlerimize inek sütü alerjisi ve toleransının ayırıcı tanısında en spesifik testi sorduk. Hekimlerin 37'si (%46.25) eliminasyon provakasyon olarak cevap verdiler.
18. Hekimlerimize IgE aracılı inek sütü alerjisi tanısı için yapılabilecek testlerin güvenilirlik sıralaması soruldu. Hekimlerin 34'  (% 79.06) eliminasyon provakasyon, 17'si (%25.37) hiç biri tanı koydurmaz, ve 11'i (%16.41) laktozsuz mama denemeyi tercih etti.
- Hasta  alı ma grubumuzda 13' nde (%23.63) DPT süt pozitif reaksiyon saptandı. 10' nda (%22.72) SpIgE pozitif saptandı. 6 (%7.50) hastada yumurta pozitif saptandı. 2 (%2.50) hastada hem yumurta hemde süt pozitif saptandı.
19. Hekimlerimize IgE aracısız inek sütü alerjisi tanısı için yapılabilecek testlerin güvenilirlik sıralaması soruldu. Hekimlerin 34'  (% 79.06) eliminasyon provakasyon, 17'si (%25.37) hiç biri tanı koydurmaz, ve 11'i (%16.41) laktozsuz mama denemeyi tercih etti.
- Hasta  alı ma grubumuzda DPT negatif ve SpIgE negatif 55 hastanın 46'sı (%83.63) hasta eliminasyon diyetinden fayda görerek tanı aldı.
20. Hekimlerimize altın standart tanı testi soruldu. Tek bir hekimimiz (%1.25)  ift yönlü plasebo kontrollü besin yükleme testi cevabını verdi.
21. Hekimlere tanı alan bir süt çocuğunun anne sütüne devam edebilmesi soruldu. Hekimlerin 29'u (% 36.25) oranında kesin katılıyorum, 40'ı (%50.0) katılıyorum cevabını verdi. Verilen cevaplar da uzmanlık alanı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0.05$). Daha önce bilim dalında çalışma ve çalışma yıllarına göre değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p: 0.047$, $p:0.038$)

22. Hekimlerimize beslenmede eliminasyon diyetine uyan anne sütünün ilk seçenek olması önermesine katılımları soruldu. Hekimlerin 32'si(% 40.0) oranında kesin katılıyorum, 36'sı (%45.0) katılıyorum diye yanıtladı. Uzmanlık alanı, çalışma yeri ve daha önce bilim dalında çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.009, p: 0.044, p:0.034)
23. Hekimlerimize anne sütü yokluğunda IgE aracılı alerjide beslenmede ilk tercihleri soruldu. Hekimlerin yanıtları 33'ü (%41.25) ile hidrolize edilmiş mama, 17'si (%21.25) aminoasit bazlı mama, 17'si (%21.25) parsiyel hidrolize mama, 12'si (%15.0) yaşına uygun mama oldu.
24. Hekimlerimize eliminasyon diyeti yapan anneye verilecek replasman tedavileri soruldu. Hekimlerimizin 19'u (%23.75) kalsiyum replasmanını önerdi.

7. KAYNAKÇA

1. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food Allergy PMID: 24909706 DOI: 10.1111/all.12429
2. Anaphylaxis in Children and Adolescents PMID: 31466687 DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.005
3. Cow's Milk Allergy or Gastroesophageal Reflux Disease-Can We Solve the Dilemma in Infants? PMID: 33494153 PMCID: PMC7909757 DOI: 10.3390/nu13020297
4. Cow's Milk Protein Allergy PMID: 27582492 DOI: 10.1177/0009922816664512
5. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies PMID: 33262206 DOI: 10.1542/neo.21-12-e795
6. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:S2-11.
7. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? PMID: 24410539 DOI: 10.1586/1744666X.2014.874946
8. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions PMID: 35145603 PMCID: PMC8818560 DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100609
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
10. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3:57-161
11. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J* 2016;9:35.
12. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-131
13. Nowak-Węgrzyn 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. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7, 347.e1-2.
14. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025.
15. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:627-632.
16. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:196-203.
17. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
18. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am* 2006;90:97-127.

19. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-635
20. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: S116-25.
21. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 2017;66:248-264.
22. Keet C, Wood R. Food allergy in children: Prevalence, natural history, and monitoring for resolution (Internet). 2021 Jan. Erişim Adresi: <https://www.uptodate.com/contents/food-allergy-in-children-prevalence-naturalhistory-and-monitoring-for-resolution>.
23. Schoemaker A.A., Sprickelman A.B., Grimshaw K.E., Roberts G., Grabenhenrich L., Rosenfeld L., Siebert S., Dubakiene R., Rudzeviciene O., Reche M., et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;70:963–972. doi: 10.1111/all.12630. Türk Ulusal Alerji ve Klinik İmmunoloji Derneği besin alerji kılavuzuna göre:
24. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban school children in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1027-1035.
25. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:171-18
26. Wood R. Advances in Food Allergy in 2015. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1541-1547
27. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:990-997.
28. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:S2-11.
29. Bleumink E, Young E. Identification of the atopic allergen in cow's milk. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968;34:521-543.
30. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1599-1606.
31. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-131.
32. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, Giuffrida MG, et al. Antigenic determinants of bovine serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:188-195.
33. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int.* 2015;64(4):332-43.
34. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1301-8; quiz 9-10.

35. Burks BAW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Hershey GK, et al. Middleton's Allergy 2-Volume Set. 9th ed 2020 11 Dec 2019
36. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119-28 e12.
37. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009;70:505-515.
38. Brugman S, Perdijk O, van Neerven RJ, Savelkoul HF. Mucosal Immune Development in Early Life: Setting the Stage. *Arch Immunol Ther Exp* 2015;63:251-268
39. Kiyono H, Fukuyama S. NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4:699-710.
40. Bienenstock J, McDermott MR. Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues. *Immunol Rev* 2005;206:22-31.
41. Zuercher AW, Coffin SE, Thurnheer MC, Fundova P, Cebra JJ. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. *J Immunol* 2002;168:1796-803.
42. Prakken BJ, van der Zee R, Anderton SM, van Kooten PJ, Kuis W, van Eden W. Peptide-induced nasal tolerance for a mycobacterial heat shock protein 60 T cell epitope in rats suppresses both adjuvant arthritis and nonmicrobially induced experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:3284- 3289.
43. Bienenstock J, Johnston N, Perey DY. Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. *Lab Invest* 1973;28:686- 692.
44. Sminia T, van der Brugge-Gamelkoorn GJ, Jeurissen SH. Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). *Crit Rev Immunol* 1989;9:119-150.
45. Randall TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function. *Adv Immunol* 2010;107:187-241.
46. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *Eur J Pharmacol* 2011;668:S16-32.
47. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Apr;103(4):559-62.
48. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):3-12; quiz 13. Review.
49. Jones RM, Neish AS. Recognition of bacterial pathogens and mucosal immunity. *Cell Microbiol* 2011;13:670-676
50. Qiu J, Zhou L. Aryl hydrocarbon receptor promotes ROR γ t⁺ group 3 ILCs and controls intestinal immunity and inflammation. *Semin Immunopathol* 2013;35:657-670
51. Rath E, Berger E, Messlik A, Nunes T, Liu B, Kim SC, et al. Induction of dsRNA-activated protein kinase links mitochondrial unfolded protein response to the pathogenesis of intestinal inflammation. *Gut*. 2012;61:1269-1278.
52. Araki K, Ellebedy AH, Ahmed R. TOR in the immune system. *Curr Opin Cell Biol* 2011;23:707-15.

53. Qiu J, Heller JJ, Guo X, Chen ZM, Fish K, Fu YX, et al., The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;36:92- 104.
54. Suzuki K, Fagarasan S. Diverse regulatory pathways for IgA synthesis in the gut. *Mucosal Immunol* 2009;2:468-471.
55. Cerutti A, Cols M, Gentile M, Cassis L, Barra CM, He B, et al. Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:132-144.
56. Morrow AL, Rangel JM. Rangel. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:221-228.
57. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:1523-1529 .
58. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:576-84; quiz 585-586.
59. Castro-Sánchez P, Martín-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. *Br J Nutr* 2013;109:S3-11.
60. . Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol* 2013;23:R389-400.
61. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:234-240.
62. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. *Immunol Rev* 2015;268:139-159.
63. Paganelli R, Levinsky RJ, Brostoff J, et al. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption. *Lancet* 1979; 1:1270-1272
64. Lin J, Sampson HA. The role of immunoglobulin E-binding epitopes in the characterization of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:357e63.
65. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. *Curr Opin Immunol* 2010;22:795-799.
66. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989; 321:228-232.
67. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984; 311:372-376.
68. Akdis CA. Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(6):718-726
69. Caffrey EA, Sladen GE, Isaacs PET, et al. Thrombocytopenia caused by cow's milk. *Lancet* 1981; 2:316.
70. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561-567
71. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:360-366.

72. Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr;109(4):707-13.
73. Leung DYM, Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3 Suppl):S805-S812.
74. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.
75. . Maslak İC, Başaran AE, Bingöl A. Türkiye Klinikleri, Besin Alerjileri özel sayısı 2016;12:1.
76. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:114-22
77. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
78. Malhotra N, Levine J. Eosinophilic Esophagitis: An Autoimmune Esophageal Disorder. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014;44:335-340 .
79. Mari A, Ballmer-Weber BK, Weith S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:267-73.
80. The diagnosis of food allergy: protocol for a systematic review PMID: **23742215** PMCID: PMC3679851 DOI: 10.1186/2045-7022-3-18
81. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – VII – Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy, On behalf of the WAO DRACMA Guideline Group Meyer et al. *World Allergy Organization Journal* (2023) 16:100785
82. Özdemir Ö. Çocuklarda besin alerjisinin değişik klinik görünüşleri. *Asthma Allergy Immunol* 2014;12:70-82
83. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food Allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-1025.
84. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exper Allergy* 2011;41:1001-1011
85. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70:1079-1090.
86. Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:162-170.
87. Saunders S, Platt MP. Oral allergy syndrome. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23:230-234
88. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015;5:31-50.
89. Bird JA, Lack G, Pery TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:1-11.

90. Tam JS. Cutaneous Manifestation of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:217-231
91. Bourrain JL. Occupational contact urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:39-46.
92. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:209-214.
93. Fisher AA. Contact urticaria from handling meats and fowl. *Cutis* 1982;30:726.
94. Fasano MB. Dermatologic food allergy. *Pediatr Ann* 2006;35:727-731.
95. Nicholson PJ, Llewellyn D, English JS; Guidelines Development Group. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact Dermatitis* 2010;63:177-186.
96. Nowak-Węgrzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to foods. In; Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'hehir RE. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, Saunders Elsevier, Canada,(8th ed) 2014;2:1310-1339.
97. Simpson SI, Somerfield SD, Wilson JD, Hillas JL. A doubleblind study for the diagnosis of cows' milk allergy. *NZ Med J* 1980;92:457-459
98. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-688
99. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59-64
100. Cengizlier R. Besin alerjisinde tanı; klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:8-13.
101. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327:380-384.
102. Doğru M, Bostancı İ, Özmen S, Giniş T, Şenol HD. Çocuk Alerji Kliniği'nde İzlenen Anafilaksili Olguların Özellikleri. *J Curr Pediatr* 2017;15:12-18.
103. Mısırlıoğlu ED, Vezir E, Toyran M, Capanoğlu M, Güvenir H, Civelek E, et al. Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:38-43.
104. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:191-193.
105. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-1018.
106. Esquivel A, Buss WW. Anaphylaxis Conundrum: A Trojan Horse Phenomenon. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:325- 329.
107. Changes in epidemiology and clinical practice in IgE-mediated Allergy in children PMID: **34183295** DOI: 10.1016/j.anpede.2021.04.002
108. Feldweg AM. Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:283-8.
109. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:50.
110. Galip N, Hocaoglu AB. Besin alerjilerinde tedavi; diyetin düzenlenmesi ve tolerans kontrolü. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:66-72.

111. Nowak -Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1114-1124
112. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:S58-60.
113. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol.* 1993;24:668-674
114. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
115. Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S, Dahlman-Höglund A, Hanson LA, Magnusson O, et al. Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:879-887.
116. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-389.
117. Majamaa H, Miettinen A, Laine S, Isolauri E. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor- α as non-invasive indicators of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1996;26:181-187.
118. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647- 653
119. Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Mod Pathol* 1990;3:5-10.
120. Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, Karttunen TJ, Mäki M. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr* 2001;139:797-803.
121. Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. *Rev Environ Health* 2014;29: 195-206.
122. Amado A, Jacob SE. Contact dermatitis caused by foods. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:452-8.
123. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse Effects and Drug Interactions in Humans. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1386-1397.
124. Bajaj AJ, Saraswat A. Systemic contact dermatitis. *Int J Derm Venerol Leprol* 2006;72:99-102.
125. Kaaber K, Sjolín KE, Menne T. Elbow Eruptions in Nickel and Chromate Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1983;9:213-216.
126. Fonacier et al. Contact Dermatitis: A Practice Parameter Update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:1-38
127. Templet J, John Patrick Welsh, Carrie Ann Cusack. Childhood Dermatitis Herpetiformis: A Case Report and Review of the Literature *Cutis* 2007;80:473-476.
128. Caproni M, Antiga LE, Fabbri M.P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633-638.
129. Mislankar M, Zirwas MJ. Low-nickel diet scoring system for systemic nickel allergy. *Dermatitis* 2013;24:190-198
130. Sampson HA. Adverse Reactions to Foods. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Boush C, et al. *Principles & Practice*. 6th ed. St.Louis: Mosby; 2003. p.1619-44.

131. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
132. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al, Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20
133. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335-358
134. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Eng J Med* 2015;373:1640-1648.
135. Rodrigues M, Amico MF, Patino FR, Barbieri D, Daniao AO, Sipahi AM. Clinical manifestations, treatment and outcomes of children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:197-203.
136. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta G, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-92.
137. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010;126:e672-7.
138. Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016;26:187-200.
139. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:393-399.
140. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014; 43:257-268.
141. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. *Pediatr Radiol* 2010;40:714-719.
142. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al, Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal disease in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:300-306
143. Chehade M, Magid M, Mofidi S, Nowak-WErgrzyn A. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course and long term follow-up *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:516-521.
144. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-58
145. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis* 2015;47:197-201.

146. Abou Rached A, El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointestinal Pharmacology Therapeutics* 2016;7:513-523.
147. Novembre E, de MM, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1059-1065.
148. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1076-1080.
149. Ili S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-931.
150. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-1624
151. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V; EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-168.
152. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401-403
153. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-646.
154. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128:187-192.
155. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29 e1-11; quiz 30-1
156. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994;94:870-6
157. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:225-231.
158. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
159. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651- 657.
160. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:27-31.
161. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, Leung DY. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995;95:913-918.
162. Kulis M, Wright BL, Jones SM, Burks AW. Diagnosis, management, and investigational therapies for food allergies. *Gastroenterology* 2015;148:1132-1142.
163. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
164. Federly TJ, Jones BL, Dai H, Dinakar C. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:20-4.

165. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874-880.
166. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:234-240.
167. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-466.
168. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:58-63.
169. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, Yilmaz EA, Yavuz ST, Soyer O, et al. Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:265-272.
170. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:110-117.
171. Tallar MT, Grayson MH. Component-resolved allergen testing: The new frontier. *World J Transl Med* 2015;4:44-50.
172. Christensen LH, Holm J, Lund G, Riise E, Lund K. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122(2):298-304.
173. Santos AF, Brough HA. Making the most of in vitro tests to diagnose food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017;5(2):237-48.
174. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70(11):1393-405.
175. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guénard L, Rancé F, Kanny G, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:52-4.
176. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:596-601.
177. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997;52:1031-1035.
178. Bock SA. In vivo and in vitro diagnostic methods in the evaluation of food allergy. James JM, Burks AW, Eigenmann P (eds). In *Food Allergy* (Elsevier Health Sciences) 175-184.
179. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
180. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-920.
181. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-383.
182. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American

Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-1274.

183. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984;59:983-6
184. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-374.
185. Bindselev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697
186. Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, Rogers A, Coutts J, BallmerWeber BK, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. *Allergy* 2012;67:107-113.
187. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in doubleblind, placebo controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-912.
188. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy* 2010;65:2-6.
189. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nsaaser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-672.
190. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69:159-167
191. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orii T. Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:668-679.
192. Alonso A, Seoane MA, Iraneta SG, Scavini LM, Rodriguez SM. A citrus fruit-exclusion diet in sensitive patients and its influence on specific antibodies. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:146-148
193. Chen JL, Bahna SL. Spice allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:191-199.
194. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:627-632.
195. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, SalaCunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316-1318
196. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643-1653
197. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3:57-161.
198. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.

199. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practice
200. Institute of Medicine. Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide. 2nd ed. Washington, DC: Institute of Medicine; 1992
201. ASCIA Health Professional Information Paper, Nutritional management of food allergy. September 2013.
202. Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Langström H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr* 2005;94:565-574.
203. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291- 307.
204. Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-540.
205. Cow's milk protein allergy awareness and practice among Turkish pediatricians: A questionnaire-survey Aysel Yücel¹, Buket Dalgıç², Fügen Çullu-Çokuğraş³, Haluk Çokuğraş⁴, Aydan Kansu⁵, Aysugül Alptekin-Sarioğlu⁶, Bülent Enis Şekerel⁷
206. A Survey to Identify the Current Management of Cow's Milk Disorders and the Role of Goat Milk-Based Formulas in the Middle East and North Africa Region
207. International Cross-Sectional Survey among Healthcare Professionals on the Management of Cow's Milk Protein Allergy and Lactose Intolerance in Infants and Children
208. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents
209. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XIII – Oral immunotherapy for CMA – Systematic review
210. Food allergy Scott H. Sicherer, MD Hugh A. Sampson, MD <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.028>
211. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review PMID: 24117770 DOI: 10.1111/all.12272
212. Anaphylaxis: Epidemiology and Differential Diagnosis PMID: 34823743 DOI: 10.1016/j.iac.2021.09.010
213. Doğu Akdenizli çocuklarda IgE aracılı besin alerjisinde oral gıda zorluğu PMID: **33938205** DOI: 10.15586/aei.v49i3.189
214. The prevalence of food allergy: a meta-analysis PMID: 17628647 DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.026
215. Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy PMID: 35004389 PMCID: PMC8721028 DOI: 10.2147/ITT.S284821
216. IgE in the pathophysiology and therapy of food allergy PMID: 33527384 DOI: 10.1002/eji.202048833

217. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective
iPMID: 35533123 DOI: 10.5546/aap.2022.eng.200
218. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations,
Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies PMID: 33262206
DOI: 10.1542/neo.21-12-e795
219. Frequency of guideline-defined cow's milk allergy symptoms in infants: Secondary
analysis of EAT trial data PMID: 34877731 DOI: 10.1111/cea.14060
220. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and
children: ESPGHAN GI Committee practical guideline PMID: 22569527
DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
221. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations,
Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies PMID:33262206
DOI: 10.1542/neo.21-12-e795
222. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-
An EAACI Position Paper PMID: 31199517 DOI: 10.1111/all.13947
223. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and
children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines Affiliations expand
PMID:22569527 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
224. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy
PMID: 34712052 PMCID: PMC8548055 DOI: 10.2147/JAA.S276992

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/101-207-95

22.02.2024

Sayın Prof. Dr. Recep Sancak

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Pediatristler, Aile Hekimleri ve Pratisyen Hekimlerin İnek Sütü Alerjisi hakkındaki algıları ve bilgi seviyeleri başlıklı OMÜ KAEEK 2023/61 Karar nolu Anket çalışması+ Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 22.02.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.



8.2. Çalışmanın Benzerlik Raporu

DİLARA HOCA TURNITIN

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**3**

2

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

%**1**

3

Submitted to Marmara University

Öğrenci Ödevi

%**1**

4

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

globalfirstaidcentre.org

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

turkpediatri.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

acikerisim.omu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

9

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

8.3.Anket Formu

Demografik Özellikler

1.Uzmanlık alanınız:

a)Aile hekimi b)Aile hekimi asistanı c)Pediatrist d)Pediatri asistanı e)Pratisyen

2.Hekimlikte kaçınıcı yılınız?

a) 0-1 b) 2-3 c) 4-6 d)7-9 e)10 ve üzeri

3. Cinsiyet

a)Kadın b)Erkek

4. Nerede çalışıyorsunuz?

a)Aile Sağlığı Merkezi vb(birinci basamak)

b)Devlet hastanesi acil servisi, polikliniği vb(2. Basamak)

c)Eğitim Araştırma Hastanesi vb. (3. Basamak)

d)Üniversite hastanesi

e)Özel hastane

5.Daha önce çocuk allerji immünoloji ünitesinde çalıştınız mı?

a)Stajyer b) Asistan c)Pratisten D)Uzman E) Çalışmadım

6.Allerji İmmunoloji üzerine düzenlenen kongre/ eğitimlere katıldınız mı?

a) Evet b)hayır

7. Eğitim almak isterseniz ulaşımınız mevcut mu?

a) Evet b)Hayır cevabınız hayır ise neden belirtiniz

8. Alerji immunoloji üzerine güncel rehber ve yayınları takip ediyor musunuz?

a) Evet b)Hayır

9. Aylık ortalama gördüğünüz hasta sayısı:

10. Gördüğünüz hastalarda çocuk hasta oranı:

Anketi Dolduran Hekimin İSPA algısı

11. küçük çocuklarda en sık görülen besin alerjisi:

a) yumurta b) inek sütü c) buğday d) yer fıstığı e) kabuklu deniz ürünleri

12. İnek sütü protein alerjili hasta da anafilaksi gelişebilir mi?

a) Evet b) Hayır

13. Daha önce hiç inek sütü protein alerjisi tanısı koydunuz mu?

a) Evet b) Hayır

14. İnek sütü protein alerjisi tanı koyma ve tedavi süreçlerinde rehber kullandınız mı?

a) Evet b) Hayır

15. Litaratüre göre inek sütü prot alejisi insidansı yaklaşık %2 olup sizin baktığınız hasta popülasyonunda prevelans benzer mi?

a) benzer b) daha yüksek c) daha düşük sizin hasta popülasyonunuzun prevelansı:

16. Kendinizi inek sütü protein alerjisi tanısı koymakta yeterli görüyor musunuz?

a) Kesinlikle katılmıyorum b) katılmıyorum c) kararsızım d) katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

17. İnek sütü alerjisi inek sütünde bulunan protein bileşenlerinden bir ve ya daha fazlasına karşı gelişen immünolojik bir reaksiyondur

a) Kesinlikle katılmıyorum b) katılmıyorum c) kararsızım d) katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

18. Sadece anne sütü alan bebeklerde de inek sütü protein alerjisi olabilir

20. IgE aracılı İnek sütü protein alerjisini düşündürecek semptom ve çıkış süreleri nelerdir ?

21. IgE aracısız(eozinofilik özofajit, eozinofilik gastrit proktokolit vb) İnek sütü protein alerjisini düşündürecek semptom ve çıkış süreleri nelerdir ?

22. Mixed tip İnek sütü protein alerjisini düşündürecek semptom ve çıkış süreleri nelerdir ?

Tanı Testleri ve Tedavi:

23. İnek sütü protein alerjisi- intoleransı ayırıcı tanı için en spesifik test hangisidir?

a) eliminasyon- provakasyon

b)Spesifik IgE düzeyi

c)Deri prick testi

d)hiç biri doğrulayıcı değildir

24. IgE aracılı İspa tanısı koymak için yapılabilecek testler ve güvenilirlik sıralamanızı belirtiniz?

- Spesifik IgE

- Deri prick testi

- Eliminasyon provakasyon

- tam kan sayımı

-biyokimyasal parametreler

-sedim

25. IgE aracısız İspa tanısı koymak için yapılabilecek testler ve güvenilirlik sıralamanızı belirtiniz?

- Eliminasyon- provakasyon

-Deri prick testi

-Laktozsuz mama deneme

-Hiçbiri tanı koydurucu değildir

26.İspa tanısında altın standart tanı testi nedir?

27. İspa ön tanılı hastada ihtiyaç duyduğunuz ek yardımcı tanı testleri nelerdir?

28 İspa tanılı bir hastada anne emzirmeye devam edebilir?

a) Kesinlikle katılmıyorum b)katılmıyorum c) kararsızım d)katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

29. İnek sütü protein alerjisi tanısı infant için beslenmede ilk seçenek annenin inek sütü protein diyeti yaparak olan anne sütüdür

a) Kesinlikle katılmıyorum b)katılmıyorum c) kararsızım d)katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

30.Anne sütü yokluğunda IgE aracılı İSPA tedavisinde ilk tercihim:

a)parsiyel hidrolize edilmiş mama b) Amimoasit bazlı mama
c)yaşına uygun mama d)hidrolize edilmiş mama

31. İspa tanılı bir hastada LF mama ve ya keçi sütü denenebilir

a) Kesinlikle katılmıyorum b)katılmıyorum c) kararsızım d)katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

32.İSPA tanılı hastalarda probiyotik verilmesi faydalı olabilir

a) Kesinlikle katılmıyorum b)katılmıyorum c) kararsızım d)katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

33. Eliminasyon uygulayan bir hastada yanlılıkla inek sütü alımında antihistaminik öneririm?

a) Kesinlikle katılmıyorum b)katılmıyorum c) kararsızım d)katılıyorum e) kesinlikle katılıyorum

34. Eliminasyon uygulayan emziren anne ve ya primer hastada gerekli gördüğünüz replasman tedavileri nelerdir?

8.4. Çalışmanın İstatistik Tabloları

			Soru 11		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	0	4	4	11.797	0.008
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	7	25	32		
		%	21.9%	78.1%	100.0%		
	Pediatri uzman	n	0	19	19		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Pediatri asistanı	n	1	16	17		
		%	5.9%	94.1%	100.0%		
	Pratisyen	n	4	4	8		
		%	50.0%	50.0%	100.0%		
Toplam	n	12	68	80			
	%	15.0%	85.0%	100.0%			

			Soru 11		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n	6	13	19	6.234	0.145
		%	31.6%	68.4%	100.0%		
	2-3 yıl	n	0	13	13		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	4-6 yıl	n	3	22	25		
		%	12.0%	88.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n	2	9	11		
		%	18.2%	81.8%	100.0%		
	10 ve üzeri	n	1	11	12		
		%	8.3%	91.7%	100.0%		
Toplam	n	12	68	80			
	%	15.0%	85.0%	100.0%			

			Soru 11		Toplam	Test İst.	p		
			Yanlış	Doğru					
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	0	24	24	8.064	0.034		
		%	0.0%	100.0%	100.0%				
	Çalışmamış	n	11	40	51				
		%	21.6%	78.4%	100.0%				
	Stajyer olarak	n	1	3	4				
		%	25.0%	75.0%	100.0%				
	Uzman olarak	n	0	1	1				
		%	0.0%	100.0%	100.0%				
	Toplam	n	12	68	80				
		%	15.0%	85.0%	100.0%				

			Soru 12		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	1	3	4	3.290	0.513
		%	25.0%	75.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	10	22	32		
		%	31.3%	68.8%	100.0%		
	Pediatri uzman	n	2	17	19		
		%	10.5%	89.5%	100.0%		
	Pediatri asistanı	n	5	12	17		
		%	29.4%	70.6%	100.0%		
Pratisyen	n	2	6	8			
	%	25.0%	75.0%	100.0%			
Toplam	n	20	60	80			
	%	25.0%	75.0%	100.0%			

			Soru 12		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n	5	14	19	0.743	0.973
		%	26.3%	73.7%	100.0%		
	2-3 yıl	n	3	10	13		
		%	23.1%	76.9%	100.0%		
	4-6 yıl	n	7	18	25		
		%	28.0%	72.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n	3	8	11		
		%	27.3%	72.7%	100.0%		
10 ve üzeri	n	2	10	12			
	%	16.7%	83.3%	100.0%			
Toplam	n	20	60	80			
	%	25.0%	75.0%	100.0%			

			Soru 12		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	3	21	24	4.940	0.143
		%	12.5%	87.5%	100.0%		
	Çalışmamış	n	17	34	51		
		%	33.3%	66.7%	100.0%		
	Stajyer olarak	n	0	4	4		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Uzman olarak	n	0	1	1		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
Toplam	n	20	60	80			
	%	25.0%	75.0%	100.0%			

			Soru 17		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	1	3	4	3.233	0.461
		%	25.0%	75.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	5	27	32		
		%	15.6%	84.4%	100.0%		
	Pediatri uzman	n	1	18	19		
		%	5.3%	94.7%	100.0%		
	Pediatri asistanı	n	2	15	17		
		%	11.8%	88.2%	100.0%		
Pratisyen	n	2	6	8			
	%	25.0%	75.0%	100.0%			
Toplam	n	11	69	80			
	%	13.8%	86.3%	100.0%			

			Soru 17		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n	6	13	19	7.961	0.055
		%	31.6%	68.4%	100.0%		
	2-3 yıl	n	2	11	13		
		%	15.4%	84.6%	100.0%		
	4-6 yıl	n	1	24	25		
		%	4.0%	96.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n	0	11	11		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	10 ve üzeri	n	2	10	12		
		%	16.7%	83.3%	100.0%		
Toplam	n	11	69	80			
	%	13.8%	86.3%	100.0%			

			Soru 17		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	1	23	24	3.831	0.308
		%	4.2%	95.8%	100.0%		
	Çalışmamış	n	10	41	51		
		%	19.6%	80.4%	100.0%		
	Stajyer olarak	n	0	4	4		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Uzman olarak	n	0	1	1		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
Toplam		n	11	69	80		
		%	13.8%	86.3%	100.0%		

			Soru 18		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	1	3	4	3.732	0.447
		%	25.0%	75.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	12	20	32		
		%	37.5%	62.5%	100.0%		
	Pediatri uzman	n	4	15	19		
		%	21.1%	78.9%	100.0%		
	Pediatri asistanı	n	8	9	17		
		%	47.1%	52.9%	100.0%		
	Pratisyen	n	4	4	8		
		%	50.0%	50.0%	100.0%		
Toplam	n	29	51	80			
	%	36.3%	63.8%	100.0%			

			Soru 18		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n	13	6	19	17.352	0.001
		%	68.4%	31.6%	100.0%		
	2-3 yıl	n	4	9	13		
		%	30.8%	69.2%	100.0%		
	4-6 yıl	n	10	15	25		
		%	40.0%	60.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n	0	11	11		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	10 ve üzeri	n	2	10	12		
		%	16.7%	83.3%	100.0%		
Toplam	n	29	51	80			
	%	36.3%	63.8%	100.0%			

			Soru 18		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	5	19	24	7.331	0.037
		%	20.8%	79.2%	100.0%		
	Çalışmamış	n	24	27	51		
		%	47.1%	52.9%	100.0%		
	Stajyer olarak	n	0	4	4		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Uzman olarak	n	0	1	1		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
Toplam	n	29	51	80			
	%	36.3%	63.8%	100.0%			

			Soru 19		Toplam	Test İst. p	
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	2	2	4	7.366	0.106
		%	50.0%	50.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	22	10	32		
		%	68.8%	31.3%	100.0%		
	Pediatric uzman	n	8	11	19		
		%	42.1%	57.9%	100.0%		
	Pediatric asistanı	n	13	4	17		
		%	76.5%	23.5%	100.0%		
	Pratisyen	n	7	1	8		
		%	87.5%	12.5%	100.0%		
Toplam		n	52	28	80		
		%	65.0%	35.0%	100.0%		

		Soru 19		Toplam	Test İst. p	
		Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n 15	4	19	7.344	0.113
		% 78.9%	21.1%	100.0%		
	2-3 yıl	n 10	3	13		
		% 76.9%	23.1%	100.0%		
	4-6 yıl	n 14	11	25		
		% 56.0%	44.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n 4	7	11		
		% 36.4%	63.6%	100.0%		
10 ve üzeri	n 9	3	12			
	% 75.0%	25.0%	100.0%			
Toplam		n 52	28	80		
		% 65.0%	35.0%	100.0%		

		Soru 19			Toplam	Test İst. p	
		Yanlış	Doğru				
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	12	12	24	6.677	0.047
		%	50.0%	50.0%	100.0%		
	Çalışmamış	n	38	13	51		
		%	74.5%	25.5%	100.0%		
	Stajyer olarak	n	2	2	4		
		%	50.0%	50.0%	100.0%		
	Uzman olarak	n	0	1	1		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
Toplam		n	52	28	80		
		%	65.0%	35.0%	100.0%		

			Soru 28		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	0	4	4	7.500	0.073
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	6	26	32		
		%	18.8%	81.3%	100.0%		
	Pediatri uzman	n	0	19	19		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Pediatri asistanı	n	2	15	17		
		%	11.8%	88.2%	100.0%		
Pratisyen	n	3	5	8			
	%	37.5%	62.5%	100.0%			
Toplam	n	11	69	80			
	%	13.8%	86.3%	100.0%			

			Soru 28		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n	7	12	19	8.746	0.038
		%	36.8%	63.2%	100.0%		
	2-3 yıl	n	1	12	13		
		%	7.7%	92.3%	100.0%		
	4-6 yıl	n	2	23	25		
		%	8.0%	92.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n	0	11	11		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	10 ve üzeri	n	1	11	12		
		%	8.3%	91.7%	100.0%		
Toplam	n	11	69	80			
	%	13.8%	86.3%	100.0%			

		Soru 28		Toplam	Test İst.	p	
		Yanlış	Doğru				
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	0	24	24	7.414	0.047
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Çalışmamış	n	10	41	51		
		%	19.6%	80.4%	100.0%		
	Stajyer olarak	n	1	3	4		
		%	25.0%	75.0%	100.0%		
	Uzman olarak	n	0	1	1		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
Toplam	n	11	69	80			
	%	13.8%	86.3%	100.0%			

			Soru 29		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Uzmanlık alanınız	Aile hek. uzman	n	1	3	4	11.649	0.009
		%	25.0%	75.0%	100.0%		
	Aile hek asist	n	6	26	32		
		%	18.8%	81.3%	100.0%		
	Pediatri uzman	n	0	19	19		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Pediatri asistanı	n	1	16	17		
		%	5.9%	94.1%	100.0%		
Pratisyen	n	4	4	8			
	%	50.0%	50.0%	100.0%			
Toplam	n	12	68	80			
	%	15.0%	85.0%	100.0%			

		Soru 29		Toplam	Test İst.	p
		Yanlış	Doğru			
Çalışma yılı	0-1 yıl	n 7	12	19	8.545	0.044
		% 36.8%	63.2%	100.0%		
	2-3 yıl	n 1	12	13		
		% 7.7%	92.3%	100.0%		
	4-6 yıl	n 2	23	25		
		% 8.0%	92.0%	100.0%		
	7-9 yıl	n 0	11	11		
		% 0.0%	100.0%	100.0%		
	10 ve üzeri	n 2	10	12		
		% 16.7%	83.3%	100.0%		
Toplam		n 12	68	80		
		% 15.0%	85.0%	100.0%		

			Soru 29		Toplam	Test İst.	p
			Yanlış	Doğru			
Daha önce çalışma	Asistan olarak	n	0	24	24	8.064	0.034
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
	Çalışmamış	n	11	40	51		
		%	21.6%	78.4%	100.0%		
	Stajyer olarak	n	1	3	4		
		%	25.0%	75.0%	100.0%		
	Uzman olarak	n	0	1	1		
		%	0.0%	100.0%	100.0%		
Toplam	n	12	68	80			
	%	15.0%	85.0%	100.0%			