

Dr. İlknur KÜLHAŞ ÇELİK¹,
Dr. Betül BÜYÜKTİRYAKI¹,
Dr. Can Naci KOCABAŞ²

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve
İmmünoloji Kliniği

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Dr. Can Naci KOCABAŞ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel/phone: +90 252 211 48 90
mail: cankocabas@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Besin alerjisi, inek sütü protein
alerjisi, bileşene dayalı tanı,
tedavi, prognoz

Keywords:

Food allergy, cow's milk
protein allergy, component
resolved diagnosis, treatment,
prognosis

Geliş Tarihi - Received
18/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
13/01/2017

İnek Sütü Protein Alerjisi

Cow's Milk Protein Allergy

Öz

İnek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlara inek sütü protein alerjisi (İSPA) denir. Altta yatan immün cevap immüoglobülin-E (IgE) aracılı, IgE den bağımsız (non-IgE) veya her ikisinin birleşimi şeklinde olabilir. Küçük çocuklarda tüm besin alerjileri içerisinde en sık İSPA (%2-3) görülmektedir. Hastaların yaklaşık %50-70'inde kütanöz, %50-60'ında gastrointestinal ve %20-30'unda solunum semptomları görülür. IgE aracılı reaksiyonlar ilk 2 saat içerisinde görülürken, non-IgE aracılı reaksiyonlar 2 saat ve sonrasında ortaya çıkar. Reaksiyon tariflenen hastalarda öncelikle detaylı beslenme öyküsü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Sıklıkla kullanılan alerji testleri arasında deri prick testleri ve spesifik IgE ölçümü yer alır. Yama testleri özellikle non-IgE aracılı reaksiyonlarda tercih edilir. Ancak tanıda altın standart test “çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri”dir. Son yıllarda “bileşene dayalı tanı” yöntemi ile ilgili çalışmaların sayısı artmaktadır. Tedavinin temelini eliminasyon diyetleri oluşturur. Hastaların büyük çoğunluğunda 5 yaşından önce tolerans geliştiği bilinmektedir.

Abstract

The reactions that occur as a result of immunological mechanisms against proteins in cow's milk are called cow's milk protein allergy (CMPA). The underlying immune response can be immunoglobulin-E (IgE) mediated, non-IgE mediated or as a combination of both. In small children, the most frequent food allergy is CMPA (2-3%). About 50-70% of the patients have cutaneous symptoms, while 50-60% have gastrointestinal symptoms and 20-30% have respiratory symptoms. While IgE mediated reactions are seen within the first two hours, non-IgE mediated reactions occur in 2 hours and later. In patients identified with the reaction, first detailed diet history should be taken and physical examination should be performed. Skin prick tests and specific IgE measurement are among frequently used allergy tests. Patch tests are preferred especially in non-IgE mediated reactions. However, the golden standard test in diagnosis is “double blind placebo controlled food challenge tests”. In the last years, the number of studies about “component resolved diagnosis” method

has been increasing. Elimination diets form the basis of treatment. In a great majority of the patients, tolerance has been known to develop before the age of five.

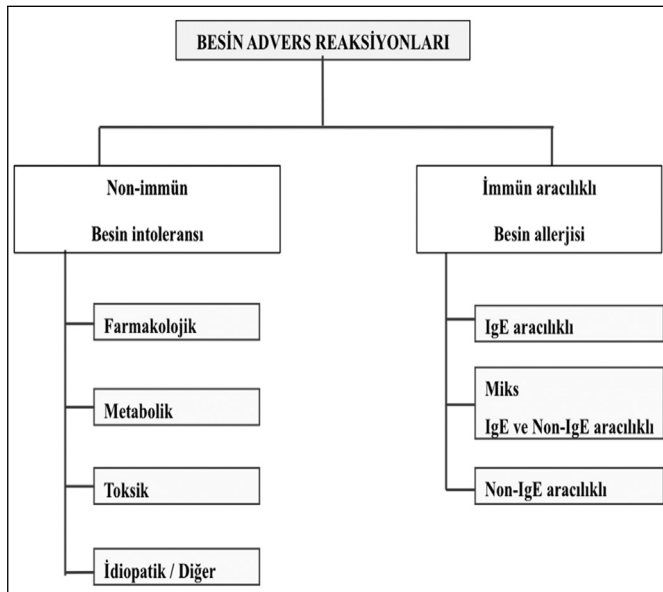
İnek Sütü Protein Alerjisi

Tanım

Besin alımı sonrası gözlenen herhangi bir anormal cevaba besin reaksiyonu denir (1). Advers besin reaksiyonları immün aracılı ve non-immün aracılı olarak ikiye ayrılır (Şekil 1). İmmün aracılı olmayan grup besin intoleransı olarak adlandırılırken, besin alerjisi tanısı için reaksiyonun immün aracılı olması gereklidir (2). Altta yatan immün cevap immünglobulin E (IgE) aracılı, IgE den bağımsız (non-IgE) veya her ikisinin birleşimi (miks) şeklinde olabilir. İnek sütünde bulunan proteinlere karşı immünolojik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlara inek sütü protein alerjisi (İSPA) denir.

Epidemiyoloji

Besin alerjisi önemli bir halk sağlığı sorunu ve morbidite nedenidir. Besin alerjisi tanısı, hastaların ve ailelerinin hayat kalitesini düşürür ve mali açıdan önemli bir yük getirir. Yakın zamanda, besin alerjisinin popülasyonun %2 ile %10'unu etkilediği bildirilmiştir (3). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasının (NHANES) 2007-2010 yılları arasındaki verilerine göre besin alerjisi, ergenlerde %9.7 ve çocuklarda %6.53 olmak üzere toplamda %8.96 sıklıkta görülmektedir (4). Alerjik olarak 170 besin tanımlanmasına rağmen, reaksiyonların çoğundan bu besinlerin sadece çok az bir kısmı sorumludur. Beslenme için önemli olan ve yaygın olarak kullanılan inek sütü de bu besinlerin başında gelir.



Şekil 1. Besin advers reaksiyonları

Küçük çocuklarda IgE ve non-IgE aracılı tüm besin alerjileri içerisinde en sık İSPA (%2.5) görülmektedir (5). İSPA sıklıkla hayatın ilk 1 yılında (>2 yaş nadir) başlar ve çoğu çocukta okul çağından önce tolerans gelişir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çift-kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ile 8-18 ay arası çocuklarda İSPA sıklığı %0.29, 6-9 yaş arası çocuklarda %0.1 olarak bulunmuştur (6,7).

İnek Sütü Alerjenleri

İnek sütünde sınıf I besin alerjenleri bulunur. Bu alerjenler gastrointestinal kanal yolu ile alerjik duyarlanmayı tetikleyen, ısı ve aside dirençli glikoproteinlerdir ve sistemik reaksiyonlara neden olurlar (8).

İnek sütündeki alerjenlerin fizikokimyasal özellikleri iyi tanımlanmıştır. İnek sütünün fraksiyonasyonu sonucu 2 tip fraksiyon oluşur. Bunlar kazein ve whey proteinleridir. Kazeinler (Bos d 8); α s1- (Bos d 9), α s2- (Bos d 10), β - (Bos d 11), κ - (Bos d 12), ve λ - kazeinlerden oluşur ve inek süt proteinlerinin %80'ini oluşturur. Whey proteinleri ise α -laktalbumin (Bos d 4), β -laktoglobulin (Bos d 5), bovin serum albumini (BSA) (Bos d 6), bovin immünglobulinleri (Bos d 7) ve az miktarda laktoferrin, transferin, lipaz ve esteraz proteinlerini içerir ve inek sütü proteinlerinin %20'sini oluştururlar. Kazeinler süt içerisinde miseller olarak adlandırılan koloidal kompleksler halinde bulunurlar ve Peyer plakları aracılığıyla immün sisteme sunulurlar, whey proteinleri ise kolay çözünebilir özelliğinden dolayı intestinal epiteli hızla geçer (9). Kazeinlerin IgE dahil antikor yanıtını indüklemeye potansiyeli whey proteinlerine göre daha fazladır; fakat hem kazein hem de whey proteinine duyarlı hayvan modellerine bakıldığında whey proteinlerine yeniden maruziyet sonrası sistemik alerjik reaksiyon tetikleme potansiyeli kazeinlere göre daha fazladır (10). Whey proteinleri kazeinlerle karşılaştırıldıklarında ısıya daha duyarlıdır.

Aralarındaki yüksek derecede homolojiye bağlı olarak inek sütü proteini ile diğer memeli hayvanların süt proteinleri arasında çapraz-reaktivite görülebilir (Tablo 1) (11). İnek sütü ile keçi sütü arasındaki klinik çapraz reaktivite %92'dir ve bu yüzden inek sütüyle reaksiyonu olan hastalar keçi ve koyun sütünden de uzak durmalıdırlar. İnek sütü ile dana eti arasındaki klinik çapraz reaktivite %13-20'dir ve dana etinin pişirilmesi ile alerjenitesi daha da azalır. Bu yüzden inek sütü ile reaksiyonu olan hastalara eğer reaksiyon öyküsü yoksa dana etinden uzak durmaları önerilmemektedir (12).

Patogenez Ve Patofizyoloji

Besin Alerjilerinin Patofizyolojilerine Göre Sınıflaması:

1) IgE aracılı

Deri: Ürtiker/Anjiyoödem, morbiliform döküntüler ve flushing.

Gastrointestinal: Oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi

Solunum: Akut rinokonjunktivit, bronkospazm (vizing)

Jeneralize: Anafilaktik şok

2) Miks (IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan)

Deri: Atopik dermatit

Gastrointestinal: Eozinofilik özefajit, Alerjik eozinofilik gastroenterit

Solunum: Astım

3) IgE aracılı olmayan (non-IgE)

Deri: Kontakt dermatit, Dermatitis herpetiformis

Gastrointestinal: Besin protein ilişkili alerjik proktokolit, Besin protein ilişkili enterokolit, besin protein ilişkili enteropati sendromları

Çölyak hastalığı

Solunum: Pulmoner hemosiderosis (Heiner's sendromu).

IgE aracılı besin alerjisi; bir alerjenle ilk defa temas sonrası gelişen besin alerjen spesifik IgE'nin gelişmesiyle oluşur. Antijen sunan hücreler besin proteinlerini fagosite eder, işler ve bunları yardımcı T hücrelerine (Th) sunarlar. Bunun sonucu olarak Th2 hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinler [İnterlökin (IL)-5, IL-13 ve IL-14] salgılanır. Bu da B hücrelerini aktive ederek IgE salgılanmasına neden olur. Aynı besin alerjisi tekrar alındığında IgE; eozinofil, bazofil ve mast hücre yüzeylerine bağlanıp bu hücreleri aktive ederek dakikalar-2 saat içerisinde gelişen anafilaksi, laringospazm, bronkospazm, anjiyoödem, rinit ve ürtikeri içeren tipik semptomları oluşturan histamin gibi mediatörlerin salınımına neden olur (13).

Non-IgE aracılı besin alerjisi; besin proteini ilişkili enterokolit sendromu, besin proteini ilişkili proktokolit ve

besin protein ilişkili enteropati gibi non-IgE eozinofilik gastrointestinal hastalığı olan çocukların periferik kan mononükleer hücreleri süt proteini ile uyarıldığında, Th2 tip sitokinlerin (IL-3, IL-5 ve IL-3) arttığı görülmüş fakat süt spesifik IgE'nin neden pozitifleşmediği aydınlatılamamıştır (13,14). Eozinofiller bu sitokinlerin öncülüğünde gastrointestinal kanalın eozinofilik inflamasyonuna neden olmak için toplanırlar.

Klinik

İSPA çocuklarda IgE aracılı, non-IgE aracılı ve her ikisinin birlikte görüldüğü alerjik reaksiyonlar şeklinde karşımıza çıkan en sık besin alerjisidir (15). Alerjen alımı ile reaksiyon oluşumu arasındaki geçen süre kritik öneme sahiptir ve reaksiyonun tipi açısından yol göstericidir. Bu yazıda altta yatan immünolojik yanıt (IgE aracılı, non-IgE ve miks tip) bağlı olarak ortaya çıkan klinik bulgular sırasıyla anlatılacaktır.

1. IgE aracılı reaksiyonlar; alerjen maruziyetinden birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen sürede ortaya çıkar ve tipik olarak alerjen ile her karşılaşmada oluşur. İnek sütü direkt olarak (en sık), anne sütü aracılığıyla, fırınlanmış/ısıtılmış şekilde, fermente ürünler, ilaçlar ve inhalasyon yolu ile alınmış olabilir. Semptomlar deri, solunum, gastrointestinal (GİS) ve kardiyovasküler sistem ile ilgilidir (Tablo 2) (16). En çok etkilenen organ deridir (%50-70). Bunu takiben sıklık sırasına göre GİS bulguları (%50-60), solunum sistemi bulguları (%20-30), anafilaksi (%1-4) görülür (17). Reaksiyonun şiddeti duyarlılığın derecesi, alınan süt miktarı ve hazırlanmış şekline göre değişir.

Deri bulguları içerisinde en sık görülen bulgu ürtikerdir, beraberinde anjiyoödem görülebilir. Gastrointestinal sistemde ise ani kusma en sık görülen semptomdur. Akut solunum semptomları IgE aracılı iken, kronik semptomlar hem IgE hem non-IgE aracılıdır. Alt solunum semptomları nadir görülür ancak fatal reaksiyonlar ile ilişki-

Tablo 1. Memeli Süt Proteinleri Arasındaki Sekans Benzerliği (inek sütü ile karşılaştırılma yüzdeleri)

Protein	Keçi	Koyun	Bufalo	Domuz	Kısrak	Eşek	Deve	İnsan
ALA*	95.1	97.2	99.3	74.6	72.4	71.5	69.7	73.9
BLG†	94.4	93.9	96.7	63.9	59.4	56.9	YOK	YOK
Serum alb	—	92.4	—	79.9	74.5	74.1	—	76.6
α s1 CAS‡	87.9	88.3	—	47.2	—	—	42.9	32.4
α s2 CAS	88.3	89.2	—	62.8	—	—	58.2	—
β CAS	91.1	92.0	97.8	67.0	60.5	—	69.2	56.5
κ CAS	84.9	84.9	92.6	54.3	57.4	-	58.4	53.2

*ALA: alfa-lactalbumin, † BLG: beta-lactoglobulin ‡CAS: casein

lidir. İnek sütü proteini alımı sonrası görülen IgE aracılı reaksiyonlar içerisinde en ciddi bulgu anafilaksidir. Anafilaksi, ağır sistemik veya jeneralize hayatı tehdit edici alerjik reaksiyondur. İnek sütü; besin ilişkili anafilaksiler içerisinde üçüncü sırada (%10-19), ölümcül veya ölüme yakın besin ilişkili anafilaksilerde de yine üçüncü sırada (%8-15) yer alır (18). Besin-ilişkili egzersize bağlı anafilaksi için inek sütü nadir bir nedendir.

2. Non-IgE aracılı besin alerjileri; Gastrointestinal sistemi [besin proteini ilişkili enterokolit (BPİES), besin proteini ilişkili proktokolit (BPİAP), besin proteini ilişkili enteropati (BPE), ve çölyak hastalığı], deriyi (dermatitis herpetiformis) ve solunum sistemini (Heiner sendromu) etkileyebilir. Besin alındıktan sonra reaksiyon gelişme süresi genellikle 24-72 saattir (Tablo 3) (19).

a. Besin Proteini İlişkili Enterokolit (BPİES): BPİES patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, non-IgE aracılı besin aşırı duyarlılığı şeklindedir ve hastaların çoğunluğunda besin spesifik IgE saptanmaz. Literatürde en sık gözlenen besinler inek sütü ve soyadır. Özellikle süt çocuklarının %30-50'sinde bu iki besin ile ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. Ancak ülkemizde soya alerjisi daha az görülür. İnek sütü ve soya ile tetiklenen BPİES genellikle 3-6 ayda başlarken, katı besinlerle tetiklenen BPİES 4-7 ayda başlar. BPİES'li hastalarda semptomların oluşumunu diyetdeki besin alerjeninin miktarı ve sıklığı belirler. Bebekler sıklıkla hasta görünümündedirler. Akut formda sıklıkla besin alımından 1-3 saat sonra fişkırtıcı tarzda, şiddetli ve tekrarlayan kusma görülür. Diyare 2-10 saat sonra başlar, hastaların yaklaşık yarısında görülür, kanlı, mukuslu, lökosit, eozinofil ve karbonhidrat içeriği artmış olabilir. Solukluk ve letarji eşlik edebilir. Reaksiyonların %15'inden fazlasında hipotansiyon bildirilmiştir. BPİES ürtiker/anjiyoödem ve solunum bulgularının olmaması ile IgE aracılı bir reaksiyon olan anafilaksiden ayrılır (20).

Mutlak nötrofil sayısında sorumlu besinin alımından 5-8 saat sonrasında artma (>3500 hücre/ml) gözlenir. Fakat izole nötrofil sayısında artma BPİES tanısı için yeterli değildir. Diğer laboratuvar bulguları ise trombositoz, anyon açığı olmayan metabolik asidoz, methemoglobini, anemi, hipoalbuminemi, eozinofilidir. Önemli olarak; yapılan çalışmalarda hastaların %10'unda sorumlu besin ile deri testi pozitifliği ve %11-24 arasında da besin spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır (21, 22). IgE sensitizasyonu saptanan BPİES olguları, atipik BPİES olarak adlandırılır. İnek sütü ile tetiklenen atipik BPİES'lerde tolerans gelişimi daha geç görülür.

Kronik semptomlar daha çok formül mama ile besini sık aralıklarla düzenli olarak alan süt çocuklarında gelişir. Tekrarlayan kusma, ishal ve gelişme geriliği ile seyredir.

b. Besin Proteini İlişkili Proktokolit (BPİAP): Sıklıkla yaşamın 2-8. haftalarında gaitada çizgi şeklinde kan ve mukus ile birlikte görülür. Anne sütü ile beslenen bebekler tanı anında daha büyüktür ve histolojik bulguları daha hafiftir. BPİAP nadiren daha büyük çocuklarda ve ergenlerde de gelişebilir (20). En sık saptanan tetikleyici besin inek sütüdür. Hastalık genellikle yavaş başlar ve besinin alınması ile semptomların oluşması arasında latent bir periyod vardır. Ancak nadir de olsa besin alımından 12 saat sonra akut olarak da görülebilir. Bebekler tipik olarak iyi görünürler, gelişme geriliği yoktur, ancak aralıklı kusma, dışkılama sırasında ağrı, bağırsak hareketlerinde artış, kolik ve gaz görülebilir (23).

c. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE): BPE tipik olarak yaşamın ilk 9 ayında özellikle de ilk 1-2 ayda görülür. Genellikle sorumlu besine maruziyetten birkaç hafta sonra uzun süren ishal gelişir. Hastaların %50'den fazlasında gelişme geriliği vardır ve bazılarında abdominal distansiyon, malabsorpsiyon ve erken doyma eşlik eder (24).

d. Dermatitis Herpetiformis: Ön kol, diz, sırt cildi ve kafa derisinde purpurik inflamatuvar papüller, veziküler lezyonlar şeklinde görülür. Çocuklarda yaygın değildir.

e. Besin ile İndüklenen Pulmoner Hemosiderozis (Heiner sendromu): Süt çocukluğu döneminde nadiren görülür. Pulmoner infiltratlarla seyreden tekrarlayan pnömöni atakları, hemosiderozis, demir eksikliği anemisi, gelişme geriliği gözlenir. Öksürük, rekürren ateş, hırıltı, nazal konjesyon, rekürren otit, hemoptizi, gelişme geriliği, dispne, kolik, anoreksia, kusma, diyare ve hemoptoziya semptomları gözlenebilir.

f. Çölyak Hastalığı: İnek sütü proteinine bağlı olarak görülmez. Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren tahıllara bağlı olarak gelişir.

3. Miks tip (IgE ve non-IgE aracılı aracılı) reaksiyonlar:

a. Alerjik Eozinofilik Özefajit (EÖ): Özefagusun yoğun eozinofilik infiltrasyonu vardır. Tanısı için i) tipik semptomların varlığı ii) özefagusdan alınan biyopsi örneklerinde, bir büyük büyütmede 15 ve daha fazla eozinofil olması iii) diğer tanıların ekarte edilmesi gereklidir (25). Semptomlar yaşa göre değişir. Bebekler ve küçük çocuklarda öğürme, tıkanma, beslenme bozukluğu ve gelişme geriliği görülürken, daha büyük çocuklar ve er-

Tablo 2. Besin ilişkili IgE aracılıklı alerjik reaksiyonlarda görülen semptomlar

Hedef organ	Erken semptomlar	Geç semptomlar
Deri	Eritem Flushing Kaşıntı Ürtiker Anjioödem Morbiliform erupsiyon	Eritem Flushing Kaşıntı Anjioödem Morbiliform erupsiyon Egzamatöz raş
Göz	Kaşıntı Konjonktival eritem Sulanma Periorbital ödem	Kaşıntı Konjonktival eritem Sulanma Periorbital ödem
Üst havayolu	Nazal konjesyon Kaşıntı Rinore Hapşırma Laringeal ödem Ses kısıklığı Kuru öksürük	
Alt havayolu	Öksürük Nefes darlığı Vizing İnterkostal retraksiyon	Öksürük Nefes darlığı Vizing
GİS (oral)	Oral kaşıntı Anjioödem (dil, dudak)	
GİS	Bulantı Kusma Kolik tarzı ağrı İshal Reflü	Bulantı Kusma Kolik tarzı ağrı İshal Hematokezya Kilo kaybı Reflü Besin reddi
Kardiyovasküler	Taşikardi Hipotansiyon Baş dönmesi Bayılma	
Diğer	Uterus kontraksiyonu Kötü hissetme duygusu	

genlerde besinlerin özefagusta takılma hissi, kusma, karın ağrısı ve disfaji görülür. Sorumlu besinler arasında en sık inek sütü, buğday, soya, yer fıstığı ve yumurta bulunur. Ayırıcı tanıda yer alan en önemli hastalık gastroözefageal reflüdür.

b. Alerjik eozinofilik gastroenterokolit (EG): Eozinofillerin özefagustan distalinde görülmesi EG tanısını destekler. Semptomlar tutulan gastrointestinal bölgeye göre değişir ve karın ağrısı, bulantı, ishal, malabsorbsiyon ve kilo kaybını içerir (24).

c. Atopik Dermatit (AD): Derinin kronik, tekrarlayan, kaşıntılı inflamatuvar hastalığıdır. Orta-ağır dermatitli çocukların %35'inde besin alerjisi olabilir (26). Genetik faktörler hem AD hem de besin alerjisi gelişiminde rol oynar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, filaggrin genindeki mutasyonların epidermal bariyer disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (27). Hanifin ve Rajka kriterleri 1980 yılından beri tanıda yaygın olarak kul-

lanılmaktadır (28). İlk 6 ayda ortaya çıkan ve topikal steroidle cevap vermeyen atopik dermatitlerde besin alerjisi mutlaka düşünülmelidir.

Tanı

İnek sütü alerjisinde tanı klinik öykü, alerji testleri ve gerektiğinde diyetten inek sütünün eliminasyonu, provokasyon ve re-eliminasyon yöntemi ile konur. İlk basamak hastanın detaylı beslenme öyküsünün alınmasıdır. Öykü de dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 4 de verilmiştir (29).

Öykü tam bir fizik muayene ile desteklenmelidir. Besin alerjisi tanısında "altın standart" çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBPT) testidir. Ancak, ÇKPKBPT zaman alıcı ve maliyetli bir yöntemdir. Ayrıca, provokasyon sırasında anafilaksi görülebilir, bu yüzden daha güvenli ve ucuz alternatiflere ihtiyaç vardır. Tanıda yaygın olarak kullanılan diğer ilave testler deri prick testi (DPT) ve serum spesifik IgE ölçümüdür. DPT ve se-

Tablo 3. Non-IgE aracılı besin alerjilerinin özellikleri

Hastalık	Klinik	Görülme Yaşı	En sık neden olan besin
Besin Proteini İlişkili Proktokolit (BPİAP)	Bebeklerin gaitasında kan ve mukus vardır. Ancak gelişimleri normaldir.	Anne sütü ile beslenen bebeklerde ilk 2-8 hafta	Anne sütünden geçen besinler, en sık inek sütü, soya, yumurta, buğday
Besin Proteini İlişkili Enterokolit (BPİES)	Beslenmeden 1-8 saat sonra başlayan dirençli kusma Üçüncü boşluğa sıvı kaybına ve masif inflamatuvar yanıtı bağlı olarak şoka neden olabilir. Kronik formunda gelişme geriliği, hipoproteinemi ve anemi görülebilir.	En sık 1-3 ay olmak üzere genellikle 9 aydan küçük bebeklerde	Nadiren anne sütü ile beslenen bebeklerde görülür, daha çok inek sütü ve soya bazlı mama ile beslenen bebeklerde, daha az sıklıkta ise tahıllar (pirinç, yulaf), sebzeler (patates, kabak, fasulye, bezelye) ve kümes hayvanlarına (tavuk , hindi) bağlı olabilir.
Çölyak hastalığı	Semptomlar diyare, steatore ve karın ağrısını içerir. Uzun dönemde malabsorpsiyona bağlı vitamin eksiklikleri ve büyüme problemleri görülebilir.	Ek gıdaya geçtikten sonra herhangi bir yaşta gelişebilir.	Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren tahıllar
Besin ilişkili pulmoner hemosiderozis (Heiner's Sendromu)	İnek sütü tüketimine bağlı gelişen nadir pulmoner bir hastalıktır. Gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi, pulmoner hemosiderozis ve tekrarlayan pnömoniyle karakterizedir.	4-29 aylık bebeklerde	İnek sütü proteini

rum spesifik IgE testleri besine karşı IgE yanıtını gösterdikleri için IgE aracılı besin alerjilerinde pozitifler. Non-IgE aracılı reaksiyonlara başka immunolojik yolların (T hücre yanıtı gibi) aktivasyonu neden olduğu için bu reaksiyonlarda DPT ve spesifik IgE pozitifliği beklenmez. Bazı non-IgE reaksiyonlarda yama testi pozitif olabilir (30).

Deri Prick Testi (DPT)

DPT; IgE aracılı duyarlanmayı gösteren ve besin alerjisi tanısında uzun yıllardan beri kullanılan kolay, maliyeti düşük, hızlı sonuç veren, tekrarlanabilir bir testtir (31). DPT'de kullanılacak alerjenlerin seçimi ve sayısı hastanın klinik öyküsüne göre belirlenmelidir. İSPA'da deri prick testleri, delme tekniği ile deri üzerine damlatılan alerjenin içinden geçilerek süt ve beraberinde bakılabiliyorsa beta-laktoglobulin, alfa-laktoalbumin ve kazein gibi alerjenlerin intraepidermal olarak uygulanmasıyla yapılır. Negatif kontrole göre 3 mm ve daha fazla büyüklükteki endurasyon pozitif olarak kabul edilir. DPT her yaşta yapılabilir. İnek sütü ile yapılan DPT'nin sensitivitesi oldukça değişkendir (%50-100), pozitif prediktif değeri %50'den az iken, negatif prediktif değeri ise %95'tir. İnek sütü alımı tüketimi ile reaksiyon tarifleyen ancak deri testleri negatif saptanan hastalarda tanı provokasyon testleri ile doğrulanmalıdır (32).

Serum Spesifik IgE

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) temelinde dayalı bir yöntemdir. Bu test süt ve/veya süt fraksiyonlarına duyarlanmayı belirlemede kullanılır. Süt spesifik IgE süt fraksiyonlarını da içerir ve negatif ise tekrar süt fraksiyonlarına karşı spesifik IgE bakmaya gerek yoktur. Klinik pratikte 0.35 kUA/l değerinin üstü pozitif olarak kabul edilir (32). Aşağıda belirtilen bazı özel koşullarda öncelikle tercih edilir:

- Daha önceden alerjen ile karşılaşma sonrası hayatı tehdit edici reaksiyon olması
- Aktif dermatit veya şiddetli dermografizm gibi derinin anormal durumları
- Şiddetli ani tip alerjik reaksiyondan sonra tipik olarak 2 haftalık dönemi kapsayan mast hücre mediatör boşalmasının refraktör dönemi
- Deri testlerinin doğru sonuç vermesini engelleyecek uzun etkili antihistaminler veya trisiklik antidepressanlar gibi ilaçların kesilememesi
- Mental veya fiziksel bozukluk nedeniyle hasta kooperasyonunun olmaması

Eğer süt spesifik IgE pozitif saptanırsa prognostik önemi olan diğer süt fraksiyonlarına da bakılmalıdır. İzlem esnasında kazein ve beta-laktoglobulin değerlerinin düşmesi toleransla ilişkili olabilir. Semptom şiddeti ile başlangıçtaki spesifik IgE titresi arasındaki ilişki net değil-

Tablo 4. Alerji öyküsünde dikkat edilmesi gereken sorular

Sorulması gereken sorular	Önemi
Reaksiyona hangi besin neden oldu ?	Alerjenler yaşa göre değişebilir. Örneğin, inek sütü küçük çocuklarda yaygın bir neden iken hayatın ikinci dekadında nadirdir. Alerjenin maruz kaldığı ısı da önemlidir. Örneğin, İSPA'lı çocukların önemi bir kısmı fırınlanmış süt gibi ısı işlemi görmüş ürünleri tolere edebilirler. Ancak sadece pastörizasyon için gerekli sıcaklığa kadar ısıtılan sütler halen reaktif olabilirler.
Besin alımından ne kadar süre sonra reaksiyon gelişti ?	IgE aracılı reaksiyonlar genellikle besin alındıktan 20 dakika-2 saat sonra oluşurken, non-IgE aracılı reaksiyonlar daha geç oluşur.
Hangi semptomlar gelişti?	İSPA belirtileri genellikle tipiktir ancak bebeklerde inek sütü bazlı mamaya karşı isteksizlik gibi tipik olmayan belirtiler de görülebilir. Belirtiler tipik değilse ayırıcı tanıya giren hastalıklar düşünülmelidir.
Alerjenin alım yolu nasıldı ?	Hastaların bir kısmında inek sütü inhalasyon veya cilt teması yoluyla alınmış olabilir.
Semptomların ağırlığı nasıldı ?	Şiddetli bir alerjik reaksiyon, daha katı bir acil durum yönetim planını gerektirir.
İnek sütü tolerans öyküsü var mı?	İSPA gelişmeden önce inek sütünün tolere edildiği bir dönem olması oldukça nadirdir.
Eşlik eden alerjik hastalık veya başka hastalık var mı?	İSPA'lı bebeklerin büyük kısmında egzema, %25'inde diğer besin alerjileri olabilir. Besin alerjisi bebeklerde astım gelişimi için bir risk faktörüdür.

dir ve başlangıçtaki değerlerin yüksekliğine bakarak kimde ne zaman tolerans gelişeceği tahmin edilemez. Ancak hastanın izlemi esnasında değerlerinde düşme olması tolerans gelişme olasılığını artırır.

Uygulaması zor olan ÇKPKBPT ihtiyacını azaltmak amacıyla DPT ve spesifik IgE düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve bazı eşik değerler belirlenmiştir (29). İki yaşından küçük çocuklarda 5 kU/L ve 2 yaşından büyük çocuklarda 15 kU/L üzerindeki süt spesifik IgE değerlerinde inek sütü alımı sonrası reaksiyon gelişme riski %95 olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Spesifik IgG4 Testi: IgG ve alt gruplarının serum düzeylerinin ölçülmesinin İSPA tanısında yeri yoktur.

Bazofil aktivasyon testi (BAT): Histamin salınımı, sistenil lökotrien (sLT) salınımı ve CD63/CD203c ekspresyonu bazofil aktivasyonu için kullanılan üç ana yöntemdir. En sık CD63/CD203c ekspresyonu kullanılır. Besin alerjisi tanısında duyarlılığı %77-98, özgüllüğü %75-100 olarak bildirilmiştir (33). Besin alerjisi tanısında mevcut tanı tekniklerine üstünlüğünü gösteren yeterli sayıda veri yoktur ve rutin kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bileşene dayalı tanı (BDT): Alerjen ekstraktları yerine saflaştırılmış doğal veya rekombinant alerjenik moleküller (alerjen bileşenleri) kullanılır ve hastanın alerjen sensitizasyonunu moleküler düzeyde tespit eder. BDT'nin besin alerjisi tanısında üç önemli rolü vardır. Birincisi, sorumlu alerjeni ve bu alerjene bağlı reaksiyon gelişme olasılığını belirleyerek, gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan ayırabilmesidir. İkincisi, şiddetli sistemik ya da hafif lokal reaksiyonları ayırt ederek besin provokasyon testi ihtiyacını ve hasta ank-

siyetesini azaltmasıdır. Üçüncüsü, spesifik immunoterapi için tetikleyici ajanların ve hastaların tanımlanmasını sağlar (34).

Molekülün stabilitesi ve hastanın klinik öyküsü klinisyene sistemik ya da lokal reaksiyon riskini değerlendirme sürecinde yardımcı olur. Labil alerjenler oral semptom gibi lokal reaksiyonlar ile ilişkilidir ve pişirilmiş gıdalar genellikle tolere edilir. Buna karşılık stabil alerjenler lokal reaksiyonlara ek olarak şiddetli sistemik reaksiyonları (anafaksi gibi) tetiklerler. Isıyla denatüre olan whey proteinlerinin aksine sütteki kazein ısıya dayanıklıdır ve yüksek ısıya rağmen alerjenitesini korur. Kazein ve beta laktoglobulin sIgE düzeylerinin yüksek olması fırınlanmış süte karşı reaksiyon geliştirme sıklığı ve persistan süt alerjisi ile ilişkilidirler. Kazein ve beta laktoglobulin sIgE düzeylerinin düşük bulunması fırınlanmış süt ürünlerine tolere edebileceğini göstermede yardımcıdır. Bir kohortta kazein spesifik IgE'nin fırınlanmış süte reaktiviteyi doğru tahmin etme oranı süt spesifik IgE ve beta laktoglobulin spesifik IgE'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı kohortta kazein spesifik IgE 20.2 kU/L'nin üzerinde ise fırınlanmış süt ile besin yükleme testinde reaksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (35).

Yama testi: Semptomlar IgE aracılı değilse spesifik IgE ve DPT testleri tanıda yardımcı değildir. Böyle hastalarda atopi yama testi tanısal amaçlı kullanılabilir. Vazelin veya sıvı taşıyıcılar içinde bulunan test materyalleri yama testi üniteleri ("Finn chamber" veya "IQ chamber") yardımıyla sırt bölgesine uygulanır ve hipoallerjenik bant ile sabitlenir. Yama 48 saat sonra çıkartılarak deri üzerindeki eritem ve ödem değerlendirilir. İlave okumalar 72-96. saatte, bazı vakalarda ise yedinci günde yapı-

lır. Atopik dermatit ve eozinofilik özefajit olgularında kullanılması bazı araştırmalar tarafından önerilirken, bu testleri zaman alıcı, nonspesifik ve ayırıcı tanıda yetersiz bulunan araştırmalar da vardır (31).

İnek sütünün tanısal amaçlı olarak eliminasyonu:

İSPA tanısında, öykü ve fizik muayeneden sonra yapılan deri testleri ve spesifik IgE testi negatif olsa bile öykü destekliyse tanısal amaçlı olarak çocuğun diyetinden ve/veya anne sütü ile besleniyorsa annenin diyetinden inek sütü proteini bir süreliğine çıkarılmalıdır. Tanısal eliminasyon diyetinin süresi bulgulara bağlıdır ve erken reaksiyonlar için 3-5 gün, geç reaksiyonlar için 1-2 hafta yeterli iken gastrointestinal reaksiyonu olan hastalarda 2-4 hafta beklemek gerekebilir. Bu süre içinde klinik bulgulara düzelmeye olmazsa hastada büyük ihtimalle İSPA yoktur ve diğer hastalıklar düşünülmelidir (36). Anne sütü ile beslenen bebeklerde diyetisyen danışmanlığında annenin diyetinden inek sütü ve yoğurt, peynir, tereyağı gibi inek sütü içeren besinler çıkarılmalıdır. Tanısal eliminasyon sonrası klinik bulgular önemli derecede gerilerse, İSPA tanısı oral provokasyon testi ile doğrulanmalıdır.

Provokasyon testleri:

Tek kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi (TKPKBP) (doktor verilen besinin içeriğini bilir, hasta bilmez) ve açık provokasyon testi (hasta da doktor da verilen besinin içeriğini bilir) genellikle tanı için yeterli iken, açık provokasyon testi ve /veya TKPKBP ile atipik ve subjektif bulgular geliştiği zaman çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testi (hasta da doktor da verilen besinin içeriğini bilmez) yapılmalıdır. ÇKPKBP yanlış pozitif sonuçları en aza indirir ve tanıda altın standarttır (23).

Provokasyon testleri planlanırken pek çok olası değişken vardır. Bunlar arasında kullanılan besinin formu, doz miktarı, doz sayısı, dozlar arasındaki süre, plasebo kullanımı ve türü bulunur. Sütün formu çığ, ısıtılmış, kaynatılmış, fırınlanmış olabilir. Alerjenite açısından farklılıklar bulunduğu için kullanılan besin formu önemlidir. Örneğin sütü tolere edemeyen bazı çocuklar fırınlanmış süt ürünlerini sorunsuz olarak tüketebilmektedir (36).

Provokasyon testleri planlanmadan önce besin alerjisinin türü (IgE, non-IgE oluşu) ve daha önce oluşan re-

aksiyonun şiddeti tekrar gözden geçirilmeli ve testler buna göre planlanmalıdır.

IgE aracılı besin alerjilerinde açık veya tek/çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri genellikle 6-9 basamakta, doz artırımını bir önceki dozun iki veya üç katı şeklinde olacak şekilde giderek artırılarak çocuğun yaşına göre alması gereken günlük miktar kadar uygulanır. Toplam gıdanın %0.1 ile %1'inden başlanır ve dozlar arasındaki süre ortalama 15-30 dakika (en kısa 10; en uzun 60 dakika olabilir) kadardır.

Non-IgE besin alerjisi alt tiplerinden biri olan BPI-ES için yapılan provokasyon testi diğer besin alerjileri için yapılanlardan farklıdır. Teste başlamadan önce hasta tartılır ve damar yolu açılır. Toplamda verilecek olan protein miktarı 0.06- 0.6 gr/kg olarak hesaplanıp 3 eşit parçaya ayrılır ve 45 dakika aralıklarla hastaya verilir. Hasta provokasyon tamamlandıktan sonra 4-6 saat kadar izlenir.

Tedavi

İSPA'nın tedavisi, eliminasyon diyetinin uygulanmasına dayanır. Eliminasyon diyeti, semptomları tamamen ortadan kaldırmalı ve normal büyüme ve gelişme için gereken tüm besin maddelerini içermelidir. İnek sütü pek çok gıda maddesinin içinde bulunduğundan diyetten tam olarak çıkarılması zor olmaktadır.

Eliminasyon diyetine başlamadan önce doğru teşhis koymak önemlidir. Çünkü yanlış uygulanan bir eliminasyon diyeti hastanın büyüme gelişmesini olumsuz etkiler. Aynı zamanda hasta ve ailesinin yaşam kalitesini bozar. Anafilaksi öyküsü olan hastalara tedavi düzenlenirken adrenal in otonjektör reçete edilmeli ve kullanımı ile ilgili eğitim verilmelidir.

Anne Sütü ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon:

Anne sütünde, inek sütü proteinleri bulunabilir. Bu yüzden annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkartılıp, anneye günlük 1 gr kalsiyum desteği eklenmelidir. Anne sütüne devam edilmelidir.

Anne Sütüne Ek Olarak Mama Alan veya Sadece Mama ile Beslenen Bebeklerde Eliminasyon:

Eğer bebek anne sütü ile beslenirken sorun olmuyor, inek sütü bazlı mama verildiğinde sorun oluyorsa mama kesilip anne sütüne devam edilir. Annenin diyetinden süt

Tablo 5. Çocuklarda süt için belirlenmiş pozitif prediktif değerler

Yaş	Spesifik IgE değeri (kU/L) ≥%95 pozitiflik	Deri Prik Testi ölçümü (mm) ≥%95 pozitiflik
<2 yaş	5	6
>2 yaş	15	8

ve süt ürünleri çıkarılmaz (15). Eğer anne sütü yetersiz ve mama takviyesi gerekiyorsa hastaya İSPA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir mama başlanır.

İSPA tedavisinde kullanılan mamalar:

İSPA tedavisinde kullanılacak mama, ucuz, güvenli (inek sütü ile çapraz reaksiyon vermeyen) ve güzel tatlı olmalıdır. Aynı zamanda hastanın besin ihtiyacını karşılamalı ve tolerans gelişimini hızlandırmalıdır (37).

İSPA tedavisinde kullanılacak mama çeşitleri:

a. İleri derece hidrolize mamalar (eHF): İnek süütünün hidrolize edilmesi sonucu elde edilen eHF'deki peptidlerin molekül ağırlığı <3000 kDa'dır. İSPA'lı çocukların %90'ı tarafından iyi tolere edilirler ve hipoalerjen mama seçiminde ilk tercih olmalıdırlar.

b. Aminoasit bazlı mamalar (AAF): Molekül ağırlığı eHF'den daha düşüktür ancak daha maliyetlidir. Az miktarda alerjenik proteinler ihtiva ettiğinden dolayı anafilaksi, alerjik eozinofilik özafajit, inek sütü proteini ile ilişkili enterokolit, çoklu besin alerjisi gibi ağır olgularda kullanılması önerilmektedir (38, 39). Araştırmalara göre AAF ile eFH arasında tolerans ve besin değeri açısından önemli bir fark yoktur.

c. Soya bazlı mamalar: İSPA'lı bebeklerde soya alerjisi bulunma olasılığı %10-50'dir. Bu nedenle soya alerjisi açısından hasta değerlendirildikten sonra başlanması gerekir. Diğer mamalara göre daha ekonomik ve güzel tatlıdırlar. Ancak, içerdikleri fitoproteinlerin östrojen etkisi göstermesi nedeniyle özellikle 6 aydan küçük bebeklerde kullanılmaları önerilmez (40).

d. Pirinç bazlı mamalar: Yetersiz besin değeri nedeniyle büyüme gelişmede geriliği neden olabilirler. Tat ve maliyet avantajları vardır. Ancak önemli olarak, arsenik içeriği nedeniyle okul öncesi çağda bu mamaların kullanımını önerilmemektedir.

Büyük çocuklarda eliminasyon diyeti:

Süt ve yoğurt, peynir, tereyağı gibi süt ürünlerini diyetten çıkarılmalıdır. Hastalar büyüme ve gelişmeleri geriliği açısından yakın takip edilmeli, A vitamini, D vitamini, kalsiyum ve protein eksikliği açısından periyodik olarak izlenmelidirler. Hastanın kendisi ve ev ve okul ortamında bulunan kişiler inek sütünden kaçınmak için alınması gereken önlemler ve olası reaksiyonlara müdahaleler konusunda eğitilmelidir. Lokanta pastane gibi yerlerde tüketilen besinlerin bir çoğunda süt ve süt ürünleri bulunduğu için bu gibi yerlerde yemek yenilirken dikkatli olunmalıdır.

Farmakolojik Tedaviler

1. Besin Alerjenine Spesifik Tedaviler **Oral İmmünoterapi (OİT)**

Besin alerjisi olan çocuklara alerjik olan besinin küçük, ancak artan dozlarda uygulanması, reaktivite eşliğini yükselterek desensitizasyona neden olmaktadır. OİT'nin amacı klinik tolerans gelişimi sağlayarak alerjen besinin reaksiyon gelişmeksizin tüketimine olanak sağlamaktır. Ancak OİT ilişkili önemli yan etkiler yaygın olup, idame dozlarında bile görülebilmektedir. Bazı hastalarda alerjik semptomlar nedeniyle tam idame doza geçmek mümkün olmayabilir. Ayrıca hastaların küçük bir bölümünde OİT sonrası eozinofilik özefajit gelişmektedir. Bir diğer konu ise OİT sonrası gelişen toleransın besin alerjisinin doğal iyileşme sürecine mi yoksa immünoterapi ile oluşan desensitizasyona mı bağlı olduğunun ayırt edilememesidir (41). Bu konuda, çok merkezli, uzun vadede etkinlik ve güvenliği de değerlendirecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Besin immünoterapisinde uygulanan diğer bir yöntem ise sublingual immünoterapi (SLİT)'dir. Plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, SLİT ile alerjen besinin tolere edilebilen miktarının arttığı ve ciddi bir yan etkinin görülmediği ortaya konmuştur. Ancak OİT ile SLİT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda desensitizasyon ve tolerans indüksiyonu bakımından OİT'nin daha etkin olduğu, diğer yandan OİT ile sistemik reaksiyon görülme oranının da daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (42).

Epikutanöz immünoterapi, subkutanöz immünoterapi, peptid immünoterapi, rekombinant protein immünoterapi ve immünomodülatör adjuvanlar gibi diğer alerjen spesifik tedaviler umut verici olmasına rağmen şu anda tedavi için yeterli veri yoktur ve günlük pratikte uygulanmamaktadır. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

2. Besin Alerjenine Spesifik Olmayan Tedaviler

Monoklonal anti-IgE tedavisi ve anti-IgE ile kombine oral immünoterapi'nin besin alerjilerindeki etkinlikleri son zamanlarda araştırılmaktadır. Güvenlik profilleri ve tedaviden faydalanma olasılıklarının belirlenmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Önlem

Besin alerjisi gelişiminde, erkek cinsiyet, ailede atopi öyküsü, etnik köken, genetik etmenler gibi değiştirilemez risk faktörleri mevcutken, bazı önlemlerin İSPA gelişme riskini azaltıp azaltmayacağı araştırılmaktadır (31). Bunlar:

1. **Antenatal dönemde annede alınacak önlemler:** Kadınların gebelik sırasında diyetlerini değiştirmelerinin veya probiyotik gibi herhangi bir takviyeyi almalarının bebeklerinde besin alerjisi görülme sıklığının azalttığına yönelik hiçbir kanıt bulunmamaktadır.
 2. **Anne sütü ile beslenen bebeklerde annede alınacak önlemler:** Emzirme döneminde annenin diyetini değiştirmesinin veya probiyotik gibi herhangi bir takviyeyi almasının bebekte besin alerjisi görülme sıklığını azalttığına yönelik hiçbir kanıt bulunmamaktadır.
 3. **Süt çocuğunda alınacak önlemler:** Anne sütü alanlarda: Anne sütü, anne ve çocuk için birçok avantajı sağladığından tüm bebeklere verilmesi önerilir. Ancak emzirmenin besin alerjisinin gelişmesini önlediği destekleyecek az miktarda kanıt vardır.
- Mama ile beslenenlerde:** Emzirmek yetersiz veya mümkün değilse, kanıtlanmış klinik önleyici etkinliği olan hipoalerjenik hidrolize edilmiş inek sütü bazlı mamaların yalnızca yüksek riskli bebekler için ilk 4 ay boyunca kullanılmasını önerilmektedir (31).
4. **Diyet takviyeleri:** Prebiyotik, probiyotik ve diğer diyet takviyelerinin besin alerjisi gelişimini önlediğine dair kanıt bulunmamaktadır. Suda çözünür formda veya fıstık yağı içinde A ve D vitaminlerinin kullanılmasının besin alerjisini önlediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.
 5. **Ek gıdaya başlama:** Atopik kalıttan bağımsız olarak, tüm çocuklar için normal standart süttan kesme uygulamaları ve beslenme önerileri uyarınca 4 aylıktan sonra ek gıdaya geçilir.
 6. **Çocukluk ve ergenlikte korunma stratejileri:** Çok az çalışma mevcuttur. BCG aşısı ve balık yağlarının besin alerjisi riskini azalttığı gösterilememiştir.

Prognoz

İSPA olan çocuklar düzenli olarak takip edilmeli, tolerans gelişimi araştırılmalıdır. Hastaların önemli bir bölümünde 5 yaşından önce tolerans geliştiği bilinmekle birlikte bazı çocuklarda tolerans gelişiminin ikinci dekadı bulabildiği, nadir olgularda ise erişkin yaşlarda devam ettiği bildirilmektedir. Çocukların %56'sının 1 yılda, %77'sinin 2 yılda, %87'sinin 3 yılda tolerans geliştirdiği gösterilmiştir. Fırınlanmış süt ürünlerini tüketebilen çocukların tüketemeyenlere göre daha erken tolerans geliştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (33). Non-IgE aracılı olguların daha iyi prognoza sahip olduğu ve toleransın IgE aracılı olgulara göre erken gerçekleştiği bilinmektedir (43). Bölümümüzde BPIAP'lı hastaların değerlendirildiği araştırmanın sonucunda çocukların %53'ünün 1 yaşında, %25'inin 2 yaşında, geri kalan hastaların daha geç yaşlarda tolerans geliştirdiği gözlenmiştir (44).

Kaynaklar

1. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Mechanisms of type I food allergy. *Pharmacol Ther* 2006;112:787-98.
2. 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;113:832-6.
3. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010; 303:1848-1856.
4. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1216-1219.e5
5. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-475
6. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1027-1035.
7. Kucukosmanoglu E, Yazici D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Ozdemir C, et al. Prevalence of immediate hypersensitivity reactions to cow's milk in infants based on skin prick test and questionnaire. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:254-258.
8. Nowak-Wegrzyn A. Food allergy to proteins Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2007;59:17-31; discussion 31-6.
9. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int*. 2015;64:332-43.
10. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008;63:882-90
11. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann 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.
12. Bhavisha Y. Patel, and Gerald W. Volcheck, Food Allergy: Common Causes, Diagnosis, and Treatment, *Mayo Clin Proc*. n October 2015;90:1411-1419
13. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:740-6.
14. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:590-592
15. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-475

16. Nowak-Węgrzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to Foods. In: Adkinson NF Jr, et al. eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2014. p.1310-39. 5.
17. Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14:2-8
18. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-1019.
19. Sharma HP, Bansil S, Uygungil B. Signs and Symptoms of Food Allergy and Food-Induced Anaphylaxis. *Pediatr Clin N Am*. 2015;62:1377-1392
20. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011;128:955-65.
21. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen 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;134:382-9.
22. 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;127:647-53 e1-3.
23. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breastfed infants. *J Pediatr* 1982;101:906-10
24. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975;50:351-6.
25. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63
26. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1617-1624.
27. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.
28. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92(Suppl):44-7
29. du Toit G, Meyer R, Shah N, Heine RG, Thomson MA, Lack G, Fox AT. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:134-144.
30. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86
31. 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;69:1008-25.
32. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvod J, Martín-Munoz MF, Nevot-Falcó S et al. Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:507-526.
33. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance *J Allergy Clin Immunol*. 2013;13:180-186
34. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6:17.
35. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-4.e1-4
36. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-229.
37. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58:407-26.
38. American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346-9.
39. Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based Formula. *J Pediatr* 2002;141:271-3
40. Şekerel BE. In: Şekerel BE (ed). *İnek Sütü Protein Allerjisinde Rasyonel Formula Kullanımı*. (1.Baskı). Ankara: Ankamat Matbaacılık. 2016, 51-59.
41. Güvenir HA, Büyüktiryaki AB. Besin Alerjilerinin Uzun Süreli Tedavisi (Long Term Treatment of Food Allergy). *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:56-65.
42. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:448.
43. Çapanoğlu M, Büyüktiryaki AB. Non-IgE aracılı Besin Alerjileri (Non-IgE mediated Food Allergy). *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2016;12:35-44
44. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaclioglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:69-73.