



İNEK SÜTÜ ALERJİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

CURRENT APPROACH TO COW'S MILK ALLERGY

Nurşen Çiğerci GÜNAYDIN

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Süleymanpaşa, Tekirdağ, TÜRKİYE

Öz

İnek sütü alerjisi infantlarda ve çocukluk çağında en sık görülen besin alerjilerindendir ve sıklığı farklı çalışmalarda %1.8-7.5 olarak bildirilmektedir. Hastaların %80'inde 6 yaşında tolerans bildirilmektedir. İnek sütü alerjisi inek süt proteinlerinin (β -laktoglobulin, kazein v.b) herhangi birine karşı oluşan anormal immünolojik yanıt sonucu gelişen advers reaksiyon olarak tanımlanır. Klinik olarak, olguların %32-60'ında gastrointestinal sistem semptomları, %5-90'ında deri semptomları ve %0.8- 9'unda anafilaksi bulguları görülür. İnek sütü alerjisi tanısında tanıyı doğru koymak için klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirmek önemlidir. Tanıda yardımcı laboratuvar tetkikleri alerjen duyarılılaşmaya gösteren süt spesifik IgE ölçümü ve dişi testleri (prik ve atopi yama testi), altın standart olarak ise oral besin yüklemeye testidir. Klasik tedavide inek sütü proteinlerini içeren gıdaları içermeyen eliminasyon diyeti tolerans gelişinceye kadar verilir. Kazara alımlara bağlı anafilaksi gibi ölümcül reaksiyonlar gelişebilmesi riski nedeniyle, hasta ve ebeveynleri inek süt proteinini içeren gıdalar ve alternatif besin kaynakları konusunda bilgilendirilmeli; kişiye göre risk analizi ve acil durum planı ile yapılmalıdır. Eliminasyon diyeti ile izlenen hastalar düzenli aralıklarla tolerans gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, oral immünoterapi günümüzde IgE aracılı persistan İSA tanısı olan 4-5 yaşları arasındaki hastalarda sadece deneyimli merkezlerde yapılabilen bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: inek sütü alerjisi, tanı, tedavi

Abstract

Cow milk allergy (CMA) is the most common food allergy in infants and young children, its frequency is reported as 1.8-7.5% in different studies and 80% of these patients will develop tolerance by the age of 6 years. Cows milk allergy is defined as an adverse reaction caused by an abnormal immunological response to CM proteins (β -lactoglobulin, casein, etc.). In clinical, 32-60% of children with CMA presents with gastrointestinal symptoms, 5-90% with skin symptoms and anaphylaxis in 0.8 to 9% of cases. It's important that current diagnosis of CMA, depends on evaluating clinical findings, skin tests (skin prick test and atopy patch test), milk specific-IgE assays which only indicate sensitisation and oral food challenge test as a gold standart. The current treatment option for CMA is still elimination diet of food including CM proteins until developing tolerance. For the reason, due to risk of accidental ingestion and clinical reactions like anaphylaxis, patients and families had to be informed about the foods including cow's milk proteins and alternative food sources; risk analysis and emergency plan must be made individually. However, oral immunotherapy is one of the treatment options for children from around 4 - 5 years of age with persistent IgE-mediated CMA it must be administered only by experienced centers currently. Patient with CMA should be evaluated for tolerance development regularly, during the elimination diet.

Keywords: cow milk allergy, diagnosis, treatment

İnek Sütü Alerjisine Güncel Yaklaşım

Çocukluk çağında gıda alerjisi sıklığı yapılan çalışmalarda %4,5-6 olarak bildirilmekte olup; %1.8-7.5'a kadar kadar farklı sıklıklarda inek sütü alerjisi bildirilmektedir¹⁻⁴. İnek sütü alerjisinde (İSA) doğru tanı koymak, büyüme gelişme döneminde olan çocuklara gereksiz eliminasyon diyeti kısıtlamaları yapılmaması açısından önemlidir. İnek sütü alerjisi süt proteinlerinin herhangi birine karşı oluşan immünolojik reaksiyon sonucu gelişen klinik

tablodur⁵. İnek sütünde alerjik mekanizmalardan sorumlu tutulan antikor yapımını indükleyen en az 20 farklı inek sütü protein komponenti bulunur.

İnek sütü alerjisinde klinik olarak ani, hayatı tehdit edici reaksiyonlardan, kronik uzun sürede gelişen durumlara kadar çok farklı olabilen, hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen reaksiyonlar görülebilir⁶. Bu hastalarda klinik olarak farklı çalışmalarda %32-60 gastrointestinal sistem

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Nurşen Çiğerci Günaydın

Adres: Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Süleymanpaşa, Tekirdağ, TÜRKİYE

E-posta: dnrusen@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 28.06.2019

Date Accepted / Kabul Tarihi: 04.08.2019

(GİS) bulguları, %5-90 cilt bulguları ve %0,8-9 anafilaksi bildirilmektedir. Solunum yolu şikayetleri de nadir değildir; astım görülebilir⁷. İnek sütüne karşı gelişen immün reaksiyonun tipine göre ilk bir saatte başlayan erken tip (tip 1 immün yanıt, IgE aracılı) reaksiyonlardan 48 saat – 1 hafta içinde ortaya çıkan geç tip (tip 4 immün yanıt, non-IgE) ve miks tip

reaksiyonlara kadar farklı klinik tablolar görülebilir. GİS bulgularının non spesifik olması tanıda güçlükler yol açmaktadır. Bulantı, kolik, disfaji, diyare, kabızlık, büyüme geriliği ve kakada kan görülmesi durumlarında da İSA akılda tutulmalıdır⁸. İnek sütü alerjisinde mekanizmaya göre klinik bulgular **Tablo 1** 'de gösterilmiştir⁹.

Tablo 1. İnek sütü alerjisinde klinik bulgular (mekanizmasına göre)

	IgE Aracılı (akut başlangıç)	Non IgE Aracılı (Geç başlangıç-kronik)	Mikst (IgE- hücreyel aracılı) (Geç başlangıç-kronik)
Deri	Ürtiker/ Anjiyoödem Flushing Kontakt ürtiker	Alerjik kontakt dermatit	Atopik dermatit
Gastrointestinal Sistem	Oral alerji sendromu Gastrointestinal anafilaksi Besin ve agzersiz ile indüklenen anafilaksi	Besin proteini ile indüklenen proktokolit Besin proteini ile indüklenen enterokolit	Eosinofilik özefajit Eosinofilik gastroenterit
Solunum sistemi	Rinit Astım	Heiner sendromu	Astım
Sistemik	Anafilaksi		

Çocuklarda inek sütü alerjisi gelişiminde, yapılan bir çalışmada genetik yatkınlık ile immatür mukozal immün sistem, normal barsak florasının yokluğu, gastrointestinal enfeksiyonlar nedeniyle mukozal geçirgenliğin artışı, IgA eksikliği ve diğer immün yetmezlikler, ek gıdalara başlama yaşı, verilen miktar ve anne sütü alamama gibi nedenlerin risk faktörü olabileceği belirtilmiştir¹⁰.

İnek sütü alerjisinde alerjen proteinler:

İnek sütü proteinleri moleküler ağırlığı büyük, kolay alerjenik reaksiyon oluşturan moleküllerdir. İnek sütünün fraksiyonu sonucu *kazein* ve *whey* olmak üzere iki farklı protein fraksiyonu oluşur. Kazein proteinleri, $\alpha s1$, $\alpha s2$, β , κ proteinlerini içerir ve inek sütü proteinlerinin %80'ini oluşturur; whey proteinleri α -laktalbumin, β -laktoglobulin (whey proteininin %50'sinin oluşturur), *bovin serum albümin (BSA)*, *bovin immüoglobulinleri* ve az miktarda *laktoferrin*, *transferrin*, *lipaz* ve *esteraz* proteinlerini içerir.

En çok sorumlu tutulan alerjen süt proteinleri 4 kazein ($\alpha s1$, $\alpha s2$, β , κ) ve 2 whey proteini (α -laktalbumin ve β -laktoglobulin)'dir⁷. Kazein proteinleri ısıya dirençlidir ve antikor yanıtını indükleme potansiyeli daha fazladır¹¹. Kazein, İSA'da klinik bulguların ağırlığını, prognoz ve toleransı belirleyen önemli bir proteindir⁷. Whey proteini ısıya duyarlıdır ve 95° C'de 20 dk da ısıtıldığında birçoğu (*BSA*, α -laktalbumin) denatüre olur. Yüksek ısıda ısıtma (şiddetli pastörizasyon, 121°C 20 dk) bazı alerjen proteinlerin alerjenitesinde artmaya neden olabilir¹².

IgE aracılı inek sütü alerjisinde inek sütü alerjen proteinleri, spesifik aminoasitlerine göre sekansiyel (lineer) veya konformasyonel epitoplara ile dolaşımdaki IgE yapılı antikorlar alerjik yanıt oluşturlar⁷.

Sekansiyel (lineer) epitoplara: 8-15 amino asit dizisinden oluşan polipeptit yapılarıdır. Özellikle kazein ve serum albüminde bulunan lineer epitoplara İSA'nın persiste etmesi ile ilişkilidir¹³.

Konformasyonel epitoplara; farklı bölgelerdeki polipeptit zincirlerinin katlanması sonucu oluşan üç boyutlu yapılardır. Whey proteinleri β -laktoglobulin, α -laktoalbumin, laktoferrin, peynir altı suyu proteinleri konformasyonel epitoplara içerir. İleri derece ısı veya fırınlanma ile konformasyonel epitoplarda değişiklikler agregatlar oluşumuna neden olarak, efektör hücrelerin IgE ak'larına bağlanmasını azaltarak alerjenite azalabilir ⁷.

Çapraz reaktivite:

İnek sütü proteini ile koyun ve keçi sütü proteini arasında çapraz reaktivite söz konusudur; İSA olan çocukların %90'ında keçi sütü ile de reaksiyon görülür^{7,14,15}. Bovin serum albümin ise inek, koyun, geyik, köpek, kedi eti ile çapraz reaksiyon verebilir. Dana eti alerjisinde *bovin serum albümin* majör alerjen olmasına rağmen, inek sütü protein alerjisi olan çocukların %3.8'inde bovin serum albümin spesifik IgE pozitifdir¹⁶.

İnek sütü Alerjisinde Tanı:

İnek sütü alerjisi tanısında ayrıntılı öykü almak, semptomların besin alımını takiben dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkması önemlidir. İnek sütü proteini ile karşılaşma reaksiyon gelişimine neden olmalıdır. Semptomların başlangıç yaşı, oluşma sıklığı, besinin alımı ile reaksiyon arası geçen süre, alerjeniteyi tetikleyen inek sütü miktarı ve şekli, tetikleyici faktörler (egzersiz, enfeksiyon stres v.b) sorgulanmalıdır ^{4,17}.

İnek sütü proteinin yüksek ısı, fermentasyon gibi bir işleme maruz kalmış, alerjenitesi değişmiş ve bu nedenle tüketildiğinde reaksiyon gelişmiyor olabilir. İnek sütü alerjisi olan çocukların %75'i fırınlanmış sütü tolere edebilir ¹⁸. Tanıda ayrıntılı öykü ve laboratuvar

testlerinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Süt spesifik IgE, deri prik testleri (DPT), deri yama (patch) testleri tanıya yardımcıdır; oral besin yükleme testi tanıda altın standarttır ^{19,20}. Bileşene dayalı tanı yöntemi ile inek sütü alt grup proteinlerine karşı antikor düzeylerinin değerlendirilmesi ise günümüzde seçili olgularda ve prognozu öngörmeye sadece deneyimli merkezde çalışılmaktadır.

Süt spesifik IgE Testi:

İnek sütü spesifik IgE (slgE) ölçümü tanıda sık kullanılan serumda kantitatif yöntemle (CAP veya Immulite sistemi) bakılan duyarlılığı yüksek, özgüllüğü nispeten düşük testlerdir. Bu test hastanın kullandığı ilaçlardan etkilenmez; test sırasında reaksiyon riski yoktur²¹. Süt-slgE'nin 0.35kU/l 'den yüksek olması duyarlılaşmayı gösterir; ancak besin alerjisi tanısı koydurmaz Pozitif çıkan sonuçlar mutlaka klinik ile korelasyonu gerekmektedir. Süt slgE için, 2 yaştan küçük çocuklarda $\geq 5kU/l$, 2 yaşından büyük çocuklarda $\geq 15kU/l$ değeri %95 pozitif prediktif değer ile tanı koydurucudur²⁰. Yapılan çalışmalarda farklı prediktif değerler tanımlanmıştır²²⁻²⁴. Spesifik IgG4 düzeyleri tanıda kullanılmaz^{7,17, 25}.

Deri prik testi:

Deri prik test ticari ekstratlarla ve taze inek sütü (prik to prik test) ile yapılmaktadır. Deri prik testi kutanöz mast hücrelerinin inek sütüne karşı reaksiyonunu gösteren, etkili, düşük maliyetli bir testtir. Mutlaka deneyimli kişilerce ve anafilaksi önlemlerinin alındığı ortamda yapılmalıdır²⁶. Test öncesi hastanın kullandığı antihistaminik ilaçların kesilmesi ve test uygulanacak deri bölgesinin sağlıklı olması gerekmektedir. Deri testinde inek sütü ile negatif kontrole göre ≥ 3 mm fazla endürasyon

olması pozitif sonuç anlamına gelir; ancak klinik ile korelasyon gerektirir. Oluşan endürasyonun 2 yaştan küçük çocuklarda ≥ 6 mm, büyük çocuklarda ise ≥ 8 mm'den olması %95 pozitif prediktif değer ile inek sütü alerjisi tanısı koydurur²². Yapılan başka bir çalışmada ise taze inek sütü ile prik to prik testte 10 mm ve üstü %95 prediktif değer ile anlamlı bulunmuştur²⁷.

Yama (patch) testi:

Yama testi tip 4 immün yanıtın göstergesidir. Ticari solüsyonlar veya doğal gıda ile yapılabilir. Derinin geç reaksiyonunu gösterir, 72. saatte değerlendirilir; atopik dermatit ve gastrointestinal sistem bulguları olan hastalarda kullanılır. Yapılan bir çalışmada non IgE gastrointestinal semptomlu çocuklarda taze besinlerle yapılan yama testinin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu saptanmıştır²⁸.

Bileşene dayalı tanı (BDT, Component Resolved Diagnosis):

Bileşene dayalı tanı ile inek sütü içindeki farklı protein gruplarının ayrıştırılarak her bir proteine bağlanan IgE düzeyini ayrı ayrı ölçülebilir. Besin alerjisi tanısında kullanılan standart ekstraktlarda bulunmayan ya da yeterli düzeyde olmayan alerjenler için duyarlılığı artırır^{29, 30}. Kazein için; *Bos d 8*, β -laktoglobulin için; *Bos d 5*, α -laktoalbumin için; *Bos d 4*, Bovin serum albumin için; *Bos d 6*, bovin immünglobulinler için; *Bos d 7* bakılabilir⁷. Ancak bileşene dayalı IgE ölçümü, besin alerjenine duyarlılık geliştiğini gösterir. Mutlaka klinik ile korelasyonuna bakılmalıdır³¹.

Oral besin yükleme testi (BYT):

Oral besin yükleme testi, ağız yoluyla süt verilmesi ile ürtiker, anjioödem, solunum

sıkıntısı, kusma, anafilaksi gibi reaksiyonların değerlendirildiği; belirli oranlarda sütün artan dozlarda (0.1-100ml) belirli aralarla (15-30 dakika) hastaya ağız yoluyla verildiği tanıda altın standart testtir. Ancak deneyimli hekimler tarafından anafilaksi önlemlerinin alındığı merkezlerde yapılmalıdır. Altın standart çift kör plesebo kontrollü besin yükleme testidir¹⁷. Hasta test sonrasında gelişebilecek geç reaksiyonlar (deri ve gastrointestinal sistem) açısından 3 gün izlenmelidir. Üç yaşından küçük çocuklarda açık besin yükleme testi de yapılabilir³².

İnek Sütü Alerjisinde Tedavi:

İnek sütü alerjisi tedavisi için öncelikle doğru tanı koymak ve klasik tedavide hastaya inek sütü eliminasyon diyeti yapılması gerekmektedir. Eliminasyon diyeti uygulaması oldukça zor, hastanın ve ailenin yaşam kalitesini etkileyen ve kazara alımların önüne geçilmesinin zor olduğu bir süreçtir^{33,34}. Eliminasyon diyeti başlanan her hastaya inek sütü proteinlerini içeren tüketilmemesi gereken besin listesi verilmesi, alternatif gıdalarla ilgili bilgilendirme, hasta ve ebeveynlerinin eğitimi ve uyumunun sağlanması, kazara alımlarının engellenmesi, akut reaksiyonların tedavisi ve hastanın büyüme gelişme takibi yapılması tedavide planlanmalıdır⁷. Eliminasyon diyetinde inek sütü proteinlerinin ağız yolu ile, inhalasyon ile ve cilt teması ile alımı engellenmelidir. Eliminasyon diyeti başlanan hastaların belirli aralıklara tolerans durumu değerlendirilmelidir.

Anne sütü alan bebekte eğer anne sütü ile beslenirken semptom var ise; annenin diyetinden süt ve süt ürünlerinin çıkarılması ve anneye 1000 mg/ gün kalsiyum desteği uygun şekilde başlanması gereklidir^{7,35}.

İki yaşından küçük anne sütü yetersiz alan veya hiç alamayan ve formula ile beslenen çocuklarda hipoalerjen formulalar kullanılır. Parsiyel hidrolize formulalar inek sütü alerjisi tedavisinde önerilmemektedir^{36,37}.

Formula kullanan bebeklerde ağır semptomların yokluğunda ilk seçenek ileri derece hidrolize formulalar önerilir (Kanit düzeyi:I, Öneri düzeyi:A). Peptidlerin molekül ağırlıklarına göre <3000 Da ağırlığında olan ileri derecede hidrolize formulaların tadları genellikle iyi tolere edilir, toleransı indükler. İleri derece hidrolize formulalar inek sütü alerjisinin tedavisinde ve önlemede etkilidir. İleri derece hidrolize formula ile tedaviye yanıt yoksa veya yüksek riskli durumlarda (anafilaksi gibi) veya büyüme gelişme geriliği eşlik ediyorsa veya eosinofili özefajit ya da başka ağır semptom varlığında amino asit bazlı formulalar (Kanit düzeyi: I, Öneri düzeyi: A) ilk seçenek olarak kullanılır^{38,39}. Aminoasit bazlı formulaların (AAF) içeriği %100 serbest aminoasittir. İnek sütü proteini ve rezidüel alerjik protein içermeyen alerjik olmayan formulalardır⁴⁰. Komplike olmayan vakaların tedavisinde AAF ve eHF formulalar tedavide etkilidir. AAF ile eHF formulalar arasında tolerans ve besin değeri açısından major farklılık yoktur. İleri derece hidrolize formulaların AAF'ye göre maliyeti daha düşüktür.

Soya bazlı formulalar; içerdikleri fitoproteinlerin zayıf östrojenik etki gösterme riski nedeniyle 6 aydan küçük bebeklerde kullanılmamalıdır (Kanit düzeyi: I, Öneri düzeyi: B). Non IgE İSA ile %60, IgE aracılı İSA ile %14 soya proteinine karşı çapraz reaksiyon görülebilir^{41, 42}. İnek sütü protein bazlı formulalara üstün değildir^{9,43}. DRACMA rehberi inek sütü alerjisinde 3. seçenek formula olarak 6 ayın üstündeki

formula gereksinimi olan çocuklarda önermektedir^{2,40}. Soya bazlı formulaların fitat içerikleri besin emilimini olumsuz etkileyebilir. 6 ayın üstünde eHF tolere edemeyen veya tüketemeyen hastalarda, aile isteği ile başlanabilir. Veganlara uygundur, tadları güzeldir.

Pirinç bazlı formulaların tadı güzeldir, laktoz içermez. Bu formulaları eHF ve soya bazlı formulalar ile karşılaştıran geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır⁴⁵.

Keçi ve koyun sütü ise inek sütü ile %85-90 çapraz reaksiyon olması nedeniyle önerilmez.

İnek sütü alerjisinde farklı klinik tablolarla EAACI (DRACMA) ve ESPHAGAN gastroenteroloji rehberlerinin önerdiği formula seçimi **Tablo 2**'de özetlenmiştir^{2,40}.

İnek sütü eliminasyon diyeti alan hastaların günlük kalsiyum içeren gıda alımı değerlendirilmeli ve yaşa uygun kalsiyum ihtiyacı sağlanmalıdır (**Tablo 3**)^{9,47}.

İnek sütünde yer alan besinler için alternatif kaynaklar **Tablo 4** 'da özetlenmiştir³⁹.

Kazara alımların engellenmesi:

Özellikle de kreşe veya okula başladıktan sonra kazara alımlara bağlı anafilaksi gibi ölümcül reaksiyonlar gelişebilmesi riski nedeniyle hasta ve ailesi, yakın akrabaları, bakıcı ve öğretmenleri süt proteini içeren gıdalar ile gıda etiketi okuma konusunda bilgilendirilmeli ve her hastaya acil durum planı ile yapılmalıdır.

Eğitim ve Uyum:

Hasta ve ailesi, yakın akrabaları, bakıcı ve öğretmenleri inek sütü alerjisi hakkında ayrıntılı

olarak bilgilendirilmelidir. Kişiyeye göre risk analizi yapılması ve ciddi riskli hastaların belirlenerek kişisel tedavi planı yapılması tedavi uyumunda önemlidir. Özellikle gizli alerjen ve alerjenik besin proteini içerebilme olasılığı nedeniyle gıda etiketi okuma konusunda bilgilendirme çok önemlidir.

Akut Tedavi:

Kazara alımlara bağlı gelişen klinik bulgulara göre semptomatik tedavi yapılır.

Avrupa Alerji Akademisi rehberine göre hayatı tehdit etmeyen durumlarda H1 antihistaminik ilaçların etkinliğini gösteren zayıf kanıtlar vardır (*Kanıt düzeyi:III, Öneri düzeyi: C*). Ciddi reaksiyon riski olan hasta zamanında tanımlanmalıdır. Antihistaminik ilaçların profilaksiste etkinliğine dair kanıt yoktur (*Kanıt düzeyi:V, Öneri düzeyi: D*). Mast hücre stabilizatörleri de besin alerjisi profilaktik tedavisinde önerilmez (*Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C*)⁴⁴.

Tablo 2. Rehberlere göre inek sütü alerjisindeki klinik bulgularda formulaların kullanımı

Klinik bulgular	DRACMA (2)		ESPHGAN (40)	
	1. Seçenek	2. Seçenek	1. Seçenek	2. Seçenek
Anafilaksi	AAF		AAF	
*Ürtiker	eHF (düşük riskli hasta ise)	AAF/Soya(>6 ay)	eHF	AAF
**Besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromu(BPIES)	eHF	AAF/ Soya (>6 ay)	eHF	AAF
Besin proteini ile indüklenen proktokolit (anne sütü almıyorsa)			eHF	AAF
Besin proteini ile indüklenen enteropati	eHF	AAF		
Eosinofilik Özefajit	AAF		AAF	
Atopik dermatit	eHF	AAF/ Soya (>6 ay)	eHF (ağır ise AAF)	AAF
Heiner sendromu	AAF	eHF/ Soya (>6 ay)		

eHF: İleri derece hidrolize formula, AAF: Aminoasit bazlı formula

*Ürtiker yakınması olan hastalarda klinik semptom, sıklık ve laboratuvar parametrelerine göre kişiyeye özel risk analizi yapılmalı ve yüksek riskli hastalarda formula seçimine dikkat edilmelidir.

**İnek sütü ilişkili besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromunda (BPIES); hipoalbuminemi, büyüme geriliği veya şiddetli ekzama gibi durumların varlığında AAF kullanılması önerilir. Kliniği ağır seyreden BPIES vakalarında dikkat etmek gereklidir⁴⁶.

Tablo 3. Yaşa göre günlük kalsiyum ihtiyacı

YAŞ	Kalsiyum dozu (mg/gün)
0-6 ay	210
6-12 ay	270
1-3 yaş	500
4-8 yaş	800
9-18 yaş	1300

İnek sütü alerjisi olan ciddi riskli hastalar besine bağlı anafilaksi öyküsü, birlikte ağır astım varlığı egzersizle tetiklenen besine bağlı anafilaksi öyküsü varlığı, nonsteroid antienflamatuar ilaç alerjisi öyküsü, enfeksiyon varlığı, egzersiz, mastositoz varlığıdır⁴⁴.

Korunma Önlemleri:

İnek sütü alerjisi olan hastalarda yumurta, buğday, balık gibi allerjik olabilecek gıdaların geç başlanması alerji gelişmesini önlediğine dair yeterli kanıt yoktur. Ek gıdalar allerjik olduğu bilinmeden diyetten çıkarılması önerilmez. Gebelik ve emzirme döneminde anneye verilen diyet kısıtlamaları ve ek gıdaya 4-6 aydan önce başlamanın alerjiyi önlediğini gösteren yeterli kanıt yoktur³⁸.

Tedaviye probiyotik eklenmesi:

Tedavide eliminasyon diyetine probiyotikler ve prebiyotiklerin eklenmesinin tolerans gelişimine

etkinlikleri konusunda kanıtlar yetersizdir; besin alerjisi tedavisinde önerilmemektedir (Kanıt düzeyi:I, Öneri düzeyi:D)⁴⁴ .

İnek sütü alerjisinde prognoz:

Hastanın klinik bulguları ile büyüme ve gelişmesinin düzenli olarak takip edilmesi, tolerans gelişimi açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. İnek sütü alerjisinde birinci yaşta %45-50, ikinci yaşta %60-75, 3 yaşta %85 oranında tolerans geliştiği ve %14-15 hastada ise şikayetlerin 4 yaşından sonra devam ettiği klasik olarak bilinmektedir^{48,49}. Ancak günümüzde 4 yaşında

tolerans oranlarını daha düşük olarak bildiren (%19, %57, %68) çalışmalar artmaktadır⁵⁰⁻⁵². Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise 6 yaşında %80 tolerans geliştiği bildirilmektedir⁵³.

Pişmiş süt ürünlerine karşı tolerans taze süt ve süt ürünlerine göre daha erken gelişir. Fırınlanmış sütün diyetle eklenmesi toleransı indükleyebilir¹⁸. İnek sütü alerjisi olan hastaların %70'inin fırınlanmış sütü tolere ettikleri bildirilmiştir¹⁸. Yapılan başka bir çalışmaya göre ise kazein spesifik IgE 'nin >10 Kua/L olması fırınlanmış süt ile %95 pozitif prediktif değer ile reaksiyon görüleceğini göstermektedir⁵⁴.

Tablo 4. Alternatif Besin Kaynakları

Besin Ögesi	Alternatif besin kaynakları
Protein	Et, balık, kümes hayvanları, yumurta soya ürünleri, fıstık, diğer baklagiller, yağlı tohumlar
Yağ	Bitkisel yağlar, avokado, et, balık, kümes hayvanları, fıstık, tohumlar
A vitamini	Karaciğer, yumurta sarısı, koyu yeşil yapraklı sebze, turuncu meyveler ve sebze
Pantotenik asit	Et, sebze, yumurta, kepekli tahıllar, baklagiller, balık
B12 vitamini	Et, balık, kümes hayvanları, yumurta, zenginleştirilmiş içecekler
Riboflavin	Koyu yeşil yapraklı sebzeler, zenginleştirilmiş ve tam tahıl ürünleri
Kalsiyum	Soya, pirinç, badem, yulaf gibi zenginleştirilmiş içecekler, badem, brokoli

Tolerans gelişimini etkileyen olumsuz faktörler; pozitif aile öyküsü, astım ve rinit birlikteliği, erken respiratuar bulgular, ağır klinik bulguların olması, başlangıçta yüksek süt sIgE (> 19 Kua/l) değeri, deri testinde geniş endürasyon çapı (>5 mm) olmasıdır⁹.

Alerjen İmmünoterapi:

IgE aracılı persistan İSA' da alerjen immünoterapi immünolojik değişiklikler meydana getirerek sorunsuz olarak besin maddesinin tüketilmesini sağlamak amacıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir⁵⁵. Kişinin toleransa benzer şekilde inek sütünü reaksiyon gelişmeden alabilmesini sağlamayı amaçlamaktadır. İmmünoterapi T ve B hücre yanıtı ile diğer hücreleri de içeren kompleks bir süreç olup; T regülatuar hücreler anahtar rol oynar⁵⁶ .

Oral immünoterapi sadece deneyimli merkezlerin uyguladığı, hastanın tolere edilebildiği düşük dozdaki inek sütünün ağız yoluyla ile verilmesiyle başlanarak, haftalık doz artırımları şeklinde, günlük alması gerekli süt miktarına (100-200 ml) ulaşmaya kadar devam edildiği ve sonrasında hastanın tolere ettiği süt miktarının günlük olarak tüketilmesinin gerektiği bir tedavi şeklidir^{57,58}. Oral immünoterapi (İT) günümüzde ancak deneyimli merkezler tarafından, bu konuda eğitimli personel ve alerji uzmanı tarafından anafilaksi önlemlerinin alındığı ortamda, 4-5 yaşta inek sütü alerjisi devam eden hastalarda önerilir⁵⁵. Sublingual ve epikutan yol ile İT için henüz çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁵⁵.

Kaynaklar

1. Savage J, Johns CB. Food allergy: Epidemiology and natural history. *Immunol. Allergy Clin N Am.* 2015;35(1):45–59.
2. Fiocchi A, Schünemann 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.
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS. Prevalence of common food allergies in Europe. *Allergy.* 2014;69(1):62-75.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307.
5. 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: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutr Res.* 2011;31(1):61-75.
6. Giovanni Passalacqua, Massimo Landi and Giovanni B. Pajno Oral immunotherapy for cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(3):271–77.
7. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1–125.
8. Şekerel BE, İnek sütü Alerjisi (bölüm 56). Çocukluk çağında alerji astım immünoloji. Karakoç GB, İstanbul; Ada Basın Yayın Ltd.Şti, 2015;619-25.
9. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72.
10. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Current Opinion in Allergy and Clin Immunol.* 2010;10(4):394-9.
11. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(5):2-11.
12. 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(7):882–90.
13. 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(10):1599-606.
14. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(6):1191–94.
15. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(7):997–1004.
16. Baretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL. Antigenic determinant of bovine serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):188-95.
17. Sampson HA, Wijk RG, Jehnsen CB, Sicherer S, Teuber SS, Burks W, 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(6):1260-74.
18. 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. *JACI* 2008;122(2):342-7.
19. Wang J, Sampson HA. Food Allergy. *J Clin Invest.* 2011;121(3):827-35.
20. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):891-6.
21. Kulis M, Wright BL, Jones SM, Diagnosis, management and investigational therapies for food allergies. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1132-42.
22. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185-90.
23. Kim J, Kim HY, Park MR, Choi J, Shim JY, Kim MJ, et al. Diagnostic Decision Points of Specific IgE Concentrations in Korean Children With Egg and Cow's Milk Allergies. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(4):332-8.
24. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):435-41.
25. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):906-20.
26. Codreanu F, Moneret –Vautrin DA, Morriset M, Guenard L. The risk of systemic reaction to skin prick test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(2):52-4.

27. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(8): 755-61.
28. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007;62(7):738-43.
29. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):58-63.
30. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. Contribution of Molecular Allergen Analysis in Diagnosis of Milk Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(7):46.
31. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):234-40.
32. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. 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(7):690-7.
33. 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(3):370-4.
34. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(6):981-9.
35. Institute of Medicine. Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide. 2nd ed. Washington, DC: Institute of Medicine; 1992.
36. Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(6):698-702.
37. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day A.S, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008;188(2):109-112.
38. Ludman S, Shah N, Fox AT. Managing cows' milk allergy in children. *BMJ*. 2013;16:347-f5424.
39. Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(3):212-21.
40. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, 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(2):221-9.
41. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW Jr, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infant and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;134(5):614-22.
42. Bhatia J, Greer F. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008;121(5):1062-8.
43. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr*. 2016;55(11):1054-63.
44. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al., EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
45. Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, et al. A hydrolysed based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):311-6.
46. Bierné P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):697-703.
47. Altıntaş DU. Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2017;15(ek sayı 1):81.
48. Host A, Halcken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskinda M, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy, intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(s15):23-8.
49. Sicherer S, Sampson H. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(4):507-12.
50. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7.
51. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161(3):482-7.
52. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin- Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors

- of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):866–70.
53. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(3):245-253.
54. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein specific IgE levels in predicting. *JACI*. 2013;131(1):222-4.
55. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, et al. IgE-Mediated Food Allergy. *EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations*, 3rd. Muraro A, Roberts G (Ed), Zurich, 2017:50-70.
56. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(1):18–27.
57. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):389-96.
58. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59(5):980-7.