



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**BESİN ALERJİLİ OLGULARIN ELEKTRONİK SURVEY İLE
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buse KARAMAN

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**BESİN ALERJİLİ OLGULARIN ELEKTRONİK SURVEY İLE
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buse KARAMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilara F. KOCACIK UYGUN

**“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”
Antalya, 2021**

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde deneyimlerinden faydalandığım, insani ve etik değerleri ile de örnek aldığım, danışmanlığında birlikte çalışmaktan onur duyduğum; desteği, ilgisi ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Dilara KOCACIK UYGUN' a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan kıymetli hocalarıma; birlikte çalıştığım asistan hekim, hemşire ve hastane personeli çalışma arkadaşlarıma

Birlikte başladığımız bu özverili yolda aynı heyecan, aynı yorgunluk, aynı umutlarla daha çok birbirimize tutunduğumuz; birlikte olmanın gücüyle zorlukları katlanılır kılan eşkıdem olmanın ötesindeki dostlarım Hazal, İrem, Nur ve Hazal' a

Bu süreçte zor dediklerimin içinde önüme serilen kolaylıklar da olduğunu fark ettiren, bakışım değiştiğinde gördüklerimin de değiştiğini gösteren, özümü hatırlatan Elif' e

Ve sonsuz sevgileriyle her koşulda yanımda olduklarını bildiğim, en büyük şansım, bugünlerimin mimarı kıymetlilerim annem, babam ve canım kardeşime

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Tanım	5
2.4. Patofizyoloji	6
2.5. Risk Faktörleri	8
2.5.1. Genetik Yatkınlık ve Atopi	8
2.5.2. Demografik Özellikler	8
2.5.3. Besine Maruziyet Zamanı	9
2.6. Besin Alerjisinde İmmün Mekanizmalar	10
2.6.1. Ig E Aracılı	10
2.6.2. Ig E Aracılı Olmayan Besin Alerjisi	11
2.6.3. Mikst Tip Besin Alerjisi	12
2.7. Besin Alerjenleri	12
2.7.1. İnek Sütü	12
2.7.2. Yumurta	14
2.7.3. Buğday	16
2.7.4. Yer Fıstığı	17
2.7.5. Ağaç Yemişleri	17
2.7.6. Balık	18
2.7.7. Et Ürünleri	18
2.7.8. Meyve ve Sebzeler	19
2.7.9. Susam	20
2.8. Besin Alerjisinde Klinik Bulgular	20
2.8.1. Ig E Aracılı Reaksiyonlar	21
2.8.2. Ig E Aracılı Olmayan Reaksiyonlar	23

2.8.3. Mikst Tip Reaksiyonlar	24
2.8.4. Anaflaksi	25
2.9. Besin Alerjisinde Tanı	26
2.9.1. Anamnez ve Fizik Muayene	26
2.9.2. Deri Prick Testi	28
2.9.3. Total Serum Ig E	29
2.9.4. Alerjen Spesifik Ig E	29
2.9.5. Eozinofili Sayımı	30
2.9.6. Yama Testi	30
2.9.7. Eliminasyon Diyeti	31
2.9.8. Besin Yükleme Testi	31
2.9.9. Bileşene Dayalı Tanı	33
2.10. Tedavi	36
2.11. Tolerans	37
3. HASTALAR VE YÖNTEM	38
4. BUGULAR	39
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	59
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BPE	Besin proteini ilişkili enteropati
BPIES	Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom
BPIAP	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit
BYT	Besin Yükleme Testi
ÇKPKBYT	Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi
DPT	Deri prick testleri
EPT	Epidermal Prick Test
FOXP3	Forkhead box P3
GİS	Gastrointestinal sistem
GALT	Gut-associated lymphoid tissue
IFN-γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
Ig	İmmünglobulin
İSA	İnek sütü alerjisi
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
NSVY	Normal Spontan Vajinal Yol
Sp IgE	Spesifik İmmünglobulin E
TH1	T-helper 1
TH2	T-helper 2
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.7.1. Yumurta akı ve sarısında bulunan proteinler	14
2.8.1. Besin alerjisi reaksiyonları	21
2.9.4.1. Besin alerjisinde kullanılan spesifik Ig E prediktif değerleri	30
4.1. Cinsiyet, doğum, aşı ve tanı yaşı ile ilgili özellikler	39
4.2. Boy ve ağırlık persentilleri	40
4.3. Beslenme ile ilgili özellikler	41
4.4. Soy geçmiş özellikleri	42
4.5. Labaratuvar parametreleri	43
4.6. Besin yükleme testi ve reaksiyon şekli	43
4.7. Eliminasyon diyeti	44
4.8. Klinik takipte ne oldu	44
4.9. Cinsiyet, doğum ve tanı yaşı ile ilgili özellikler	46
4.10. Çalışma gruplarına göre beslenme ile ilgili özellikler	47
4.11. Semptom veren besin formu	48
4.12. Çalışma gruplarına göre semptomlar	50
4.13. Çalışma gruplarına göre çoklu besin alerjisi	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.9. Besin alerjisinde tanı algoritması	35
4.1. Çalışma grupları	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjisi hem ölüme kadar gidebilen ciddi reaksiyonlar oluşturmaları hem de hastanın ve ailenin sosyal hayatını olumsuz etkilemesi sebebi ile ihmal edilmemesi ve giderek sıklığının artması nedeni ile üzerinde durulması gereken bir durumdur. Besin alımı sonrası gerçekleşen anormal reaksiyonlara besin reaksiyonları denir. Bu reaksiyonlar fizyolojik ya da immünolojik mekanizmalar ile gerçekleşebilirler. Fizyolojik mekanizmalar ile meydana gelen reaksiyonlar besin intoleransıdır. İmmünolojik mekanizmalar ile meydana gelen reaksiyonlar ise besin alerjileridir (1). Bu reaksiyonlar immün sistemin yanıtına göre Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve her iki mekanizmanın birlikte olduğu mikst tip reaksiyonlardır (2). Yapılan çalışmalarda son 20 yıl içinde besin alerjisi sıklığında artış olduğu gözlenmektedir (3). Tüm dünyada çocukların %4-6 kadarında besin alerjisi olduğu tespit edilmiştir (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 6-9 yaş arası çocuklarda ailenin cevaplarına göre besin alerjisi sıklığı %5,7 iken çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi sıklığı %0,8 saptanmıştır (5). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise ilk bir yaşta besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi sıklığı %2,4 olarak bildirilmiştir (6). Besin alerjisi en sık 0-2 yaş arası çocuklarda tespit edilmektedir. En yüksek prevalans ise yaklaşık % 6-8 ile 1 yaş civarındadır (7).

Çocukluk çağında birçok besin alerji sebebi olabilirken, besin alerjisi yaptığı sıklıkla gösterilen besinler süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, diğer kuruyemişler, balık ve deniz ürünleridir (8).

Tanıda doğru ve iyi alınmış anamnez, fizik muayene ve hekimin klinik tecrübesi önemli olup; tanıya yardımcı olan birtakım testler de kullanılmaktadır. Tanıya yardımcı bu testler total serum Ig E, antijen spesifik Ig E, eosinofil sayısı, deri prick testleri (DPT) ve prick to prick testleri ile besin yükleme testleri (BYT)'

dir (7). Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) tanıda altın standarttır.

Besin alerjisinin gelişimini önleyebilecek bir yol henüz olmamakla birlikte semptomların giderilmesi temel tedavi yaklaşımıdır. Burada başvuru olan yol eliminasyon diyetidir. Eliminasyon diyetinde semptomlara yol açan besin ya da besinler diyetten çıkarılır.

Bu çalışmada 01.01.2017 ile 01.10.2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğine başvuruş besin alerjisi tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiş olup; hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ile prognoz ve klinik seyir arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve merkezimize başvuru besin alerjili olguların özelliklerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Klinisyenler tarafından besin alerjisi ile ilgili çalışmalar 19. yüzyıl başlarında yapılmış olsa da bundan çok daha eski olan Roma ve Yunan literatürlerinde gıdaların olumsuz reaksiyonlarından bahsedilmekteydi. Tarihte besine karşı oluşan ilk reaksiyon inek sütüne karşı oluşmuş olup Hipokrat tarafından bundan 2000 yıl önce tanımlanmıştır. İlk defa 16. yüzyılda Marcello Donati yumurta ile oluşan anaflaktik reaksiyonu ve yine 17. yüzyılda Philipp Sach ise balık ile oluşan anafilaktik reaksiyonu tanımlamıştır (1). 1921 yılında ise Carl Prausnitz ve Heinz Kustner insanlarda besin alerjisine neden olan faktörlerin etki mekanizmalarını ortaya koymak üzere çalışmıştır (9). Prausnitz-Kustner testi olarak adlandırılan ve çok özel bir alerjene karşı reaksiyon gelişip gelişmediğini belirleyen immünolojik bir test geliştirmişlerdir (10). 1950 yılında ise Loveless tarafından hasta hikayesinin besin alerjisinin tanısında tek başına yeterli olmadığı raporlamıştır (11). 1967’ de Ig E’ nin keşfi ve 1976’ da Charles May’ in çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testini geliştirmesinden sonra besin alerjisi tanısına yeni bir kapı açılmıştır (12).

2.2. Epidemiyoloji

Besin alerjisi insidansı ve prevalansı zamanla değişkenlik göstermektedir ve yapılan çalışmalarda son 20 yıl içinde besin alerjisi sıklığında artış olduğu gözlenmektedir (3). Besin alerjisi hayatın ilk yıllarında daha sık görülmekle birlikte; yaş ve tüketilen besin, sıklığı belirleyen ana faktörlerdir. Yapılan tüm

çalışmalarda yaş aralığı, araştırılan besinler ve tanıda kullanılan yöntemler farklıdır. Bu nedenle besin alerjisi sıklığı tam olarak bilinmemektedir Bu farklılıkların çalışmalarda çoğunlukla göz ardı edilmesi sebebiyle besin alerjisinin tam olarak sıklığını ortaya koymak zor olmaktadır (13). Ayrıca ülkelerin beslenme alışkanlıkları farklılık göstermekte olup, farklı ülkelerde farklı besinler ile reaksiyon görölmektedir.

Tüm dünyada çocukların %4-6 kadarında besin alerjisi olduğu tespit edilmiştir (4). ABD’ de 3 yaşın altındaki çocukların %8’ inde, okul çağındaki çocukların %6’ sında, erişkinlerin %3,7’ sinde besin alerjisi saptanmıştır (14). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin 2013 yılında yayınladıkları rapora göre besin alerjisinin toplumdaki prevalansı 1997-1999 yılları arasında %3,4 iken, 2009-2011 yılları arasında %5,1’ e arttığı görölmüştür (15). Prescott ve arkadaşları 2013’ te tahmini gıda alerjisi oranının İsveç, Fransa, Japonya ve Tayvan’ da %2,5-5 arasında değiştiğini, Finlandiya ve Kanada gibi gelişmiş ülkelerde ise neredeyse %10’ a kadar yükseldiğini bildirmektedir (16). Birleşik Krallık’ ta yapılan farklı çalışmalarda besin alerjisinin bir yaşında %4, üç yaşında %5 ve altı yaşında ise %2,5 oranında göröldüğü bildirilmiştir (17). Ülkeden ülkeye besin alerjisi prevalansı ve sorumlu ajanlar farklılık göstermektedir. Beslenme alışkanlıkları ile coğrafi ve kültürel faktörlere bağlı olarak bazı bölgelerde spesifik alerjiler daha sıktır, buna örnek olarak Fransa’ da hardal alerjisi (18, 19), Singapur’ da kuş yuvası çorbası alerjisi ve Hong Kong’ ta arı sütü alerjisi verilebilir (20). İsrail’ de ise susam; yumurta ve inek sütünden sonra en sık reaksiyon gösteren besindir ve vakaların %18’ inde anafilaksi geliştiği bildirilmiştir. (21). Türkiye’de yapılan bir çalışmada 6-9 yaş arası çocuklarda ailenin cevaplarına göre besin alerjisi sıklığı %5,7 iken, çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi sıklığı %0,8 saptanmıştır (5). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise ilk bir yaşta besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi sıklığı %2,4 saptanmıştır (6).

Çocukluk çağında birçok besin alerji sebebi olabilirken, en sık rastlanılan besinler süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, kabuklu ağaç yemişleri (treenuts) , balık ve deniz ürünleridir (8). Amerika Birleşik Devletlerinde 3 yaş altı çocuklarda

en sık görülen besin alerjileri sırasıyla inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), buğday (%0,4), soya (%0,4), ağaç yemişleri (%0,2) ve balık (%0,1) alerjileri şeklinde sıralanmıştır (14). Ülkemizde 2002 ve 2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada Ig E aracılı besin alerjisi tanısı almış çocuklarda en sık yumurta (%57,8) ve inek sütü (%55,9); sonrasında sırasıyla fındık (%21,9), yer fıstığı (11,7), ceviz (%7,6), mercimek (%7,0), buğday (%5,7) ve kırmızı et (%5,7) alerjisi tespit edilmiştir. Bir yaş altı çocuklarda en sık yumurta ve süt alerjisi görülürken, bir yaş üstü çocuklarda fındık ve yer fıstığı alerjisi daha sık saptanmıştır (22). Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada ise sığır eti (%31,8), inek sütü (%18,1), kakao (%18,1), yumurta (%13,6) ve kivi (%13,6) en sık rastlanan besin alerjileri olarak tespit edilmiştir (5). Yine ülkemizde yapılan 1248 besin alerjili çocuğun incelendiği çok merkezli bir çalışmada azalan sıklık sırasına göre en yaygın besin alerjileri inek sütü, yumurta, yer fıstığı, buğday ve deniz ürünleri olduğu ve aynı zamanda inek sütü ve yumurta alerjilerinin sıklığının yaşla birlikte azalırken; ağaç yemişleri ve fındık alerjilerinin yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (23).

2.3. Tanım

Besin reaksiyonları besin alımı sonrası gerçekleşen anormal reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar fizyolojik ya da immünolojik mekanizmalar ile gerçekleşebilirler. Fizyolojik mekanizmalar ile meydana gelen reaksiyonlara besin intoleransı denir. Besin intoleransı alınan besin içindeki toksik içeriklere (*salmonella*, *şigella*, *kampilobakter* gibi), besinin farmakolojik bileşenlerine (kafein, tiramin gibi) ve bireyin metabolik durumuna bağlı (laktoz intoleransı) olarak gelişebilir. İmmünolojik mekanizmalar ile meydana gelen reaksiyonlar ise besin alerjileridir (1). Yani besin alerjileri vücudumuzun besinlere karşı meydana getirdiği aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (24). Bu reaksiyonlar immün sistemin yanıtına göre Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve her iki mekanizmanın birlikte olduğu mikst tip reaksiyonlardır (2). Bu reaksiyonlara sebep olan besin çiğ, işlenmiş ya da yarı

işlenmiş olabilir. Meyve ve sebzelerde olduğu gibi bazı alerjenler ilk kez çiğ yenildiğinde istenmeyen reaksiyona sebep olabilirken, çoğu besin pişmiş ya da işlenmiş hali ile istenmeyen reaksiyonlara, alerjilere sebep olabilir. Ayrıca besin alerjileri sadece ana alerjen ile değil, buna benzer yapıya sahip olan başka bir alerjen ile de gelişebilir ki bu duruma çapraz reaksiyon denir. Bu çapraz reaksiyonda farklı bir besin alerjeni ya da bir aeroalerjen, yapı ve dizi bakımından ana alerjen ile benzerlik göstermektedir. Örneğin huş ağacı polenine karşı alerjisi olanlarda; fındık, elma, armut, şeftali, erik, nektarin, kiraz ve havuca karşı alerjik reaksiyon meydana gelebilir. Lateks alerjisi olanların %80' inden fazlasında patates, avokado, kivi, domates ve fındığa karşı alerji olduğu tespit edilmiştir. Buna lateks-meyve sendromu denir (25).

2.4. Patofizyoloji

Besinlerdeki antijenik yapılar gastrointestinal sistemde mekanik ve fizyolojik engeller ile temizlenmeye çalışılmaktadır (26). Gastrointestinal sistem non-immünolojik mekanizmalarla besin alerjisi gelişimini engellemede etkilidir. Gastrik asit, pepsinler, pankreatik enzimler, lizozim aktivitesi, barsaklardaki mukus tabakası, barsakların mikrovillöz yapısı gibi faktörler ile antijenin yıkılması ve barsak penetrasyonunun önlenmesi sağlanmaktadır (26, 27). Doğal immün sistem elemanları (polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, epitel hücreleri, Toll like reseptörler) ile kazanılmış immün sistem elemanları (intraepitelyal lenfositler, lamina propriada yerleşik lenfositler, Peyer plakları, sitokinler ve antijen spesifik sekretuar immünoglobulin A) ise immünolojik mekanizmalar ile besin alerjisini engellemektedir (13). Tüm bunlarla besin alerjisi gelişmemesinde gastrointestinal sistemin bu antijenlere karşı yanıtı kalması söz konusudur ve buna oral tolerans denir (28). Besin alerjileri genetik olarak yatkın bireylerde oral toleransın normal olarak gelişmemesi veya oral toleransın bozulması sonucunda oluşur (29). Oral toleransta antijen sunan hücreler (özellikle intestinal epitelyal hücreler ve dendritik hücreler) ve regülör T hücreleri önemli rol üstlenir (30). Tolerans gelişiminde etkili mekanizmalar gastrik asidite, mukus,

epitelyal bütünlük gibi özgöl olmayan faktörler ile barsak ilişkili lenf dokusunda (GALT) ve barsak epitel yüzeyinde antijenlere zayıf yanıt gelişmesi, T hücre anerjisi, plazma hücrelerinin işlevsizliği (salgısal Ig A ve Ig M üretirler), toleran antijen sunan hücre baskılanması, T hücrelerin sitokin aracılı baskılanması ve immun yanıtın aksi yöne çevrilmesi; apoptozis, epitel ve antijen sunan hücrelerden prostoglandin E2 (PGE2) salınımı gibi bazı özgöl immunolojik mekanizmalardır (31, 32). Bu mekanizmaların işleyişinde bozulma besin proteinlerine duyarlanma ve besin alerjisi riskini arttırabilir. Oral tolerans indüksiyonunun gelişiminde barsak florasının önemi, mikropsuz ortamda yetiştirilen farelerin normal tolerans geliştirmedığının görülmesi ile anlaşılmıştır (29).

Dual alerjen maruziyet hipotezine göre alerjene maruz kalma şekli alerji veya tolerans gelişimini belirler. Fıstık alerjenlerine oral maruziyet oral toleransa yol açarken, oral maruziyetin yokluğunda deri yoluyla maruziyetin alerjiye yol açtığı düşünülmektedir. Bebeklik döneminde egzamalı cilde fıstık yağının topikal uygulanmasıyla egzamalı çocuklarda yer fıstığı alerjisi geliştiği görülmüştür (33). Başka bir çalışmada bebeklik döneminde yer fıstığına çevresel maruziyet olması yer fıstığı alerjisini arttırmışken; yaşamın ilk yılında fıstık tüketen bebeklerde fıstık alerjisi görülmemiştir (34). Fıstık proteinleri ile erken ve düzenli oral beslenmenin, fıstık alerjisi insidansını önemli ölçüde azalttığı açıkça gözlenmiştir (35). Bu durum alerjenle hangi yolla karşılaşıldığının önemini göstermektedir.

Sanayileşmenin getirdiği çevresel değişiklikler, bağışıklık sistemi genlerindeki epigenetik bozulma, azaltılmış mikrobiyal çeşitlilik, D vitamini yetersizliği gibi faktörler sağlıklı bağışıklık gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu durum küçük çocuklarda daha yüksek gıda alerjisi oranları ile ilişkilendirilmiştir (36).

2.5. Risk Faktörleri

2.5.1. Genetik yatkınlık ve atopi

Besin alerjisinde genetik yatkınlık olduğu yapılan çalışmalarda çok kez gösterilmiştir. Çin’ de monozigot ve dizigot ikizleri kapsayan bir çalışmada hem besin hem de aeroalerjenler ile duyarlanma oranının monozigot ikizlerde dizigotik ikizlerden daha yüksek olarak bulunması genetik etkenlerin de sorumlu olduğu görüşünü desteklemektedir (37). Erişkin ve çocukları kapsayan bir çalışmada bir kardeşte fıstık alerjisi bulunmasının diğer kardeş için ebeveynlerde fıstık alerjisi bulunmasından daha önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (38).

Besin alerjisi ile ilgili genetik çalışmalarda SPINK5 polimorfizmi, STAT6 polimorfizmi besin alerjisi için artmış risk faktörleri olarak gösterilmiştir (39, 40). Bir başka çalışmada ise besin alerjisi olan çocuklarda, kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara göre FOXP3 ve IL10 gen ekspresyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca tolerans geliştiren çocukların, alerjisi devam etmekte olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek FOXP3 gen ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir (41).

Atopik hastalıklarda genetik yatkınlıklar olduğu ve aile öyküsünün önemi bilinmektedir. Aile öyküsünde besin alerjisi olan bireylerde normal popülasyona göre 4 kat daha fazla besin alerjisine rastlanmaktadır (42). Ülkemizde yapılan bir kohort çalışmasında Ig E aracılı besin alerjisi tanısı almış olan çocukların çoğunlukla atopik fenotipe sahip olduğu ve astım ile anafilaksi birlikteliğinin sık görüldüğü bildirilmiştir (22).

2.5.2. Demografik özellikler

Besin alerjisi prevalansının erkek cinsiyette, siyah ırk ve yüksek gelirli ailelerde, sezaryen ile dünyaya gelmiş çocuklarda ve erken çocukluk döneminde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43). Sezaryen ile doğan bebeklerde barsak kolonizasyonunun geciktiği bunun da besin alerjisine yol açan risk faktörlerinden

olduğu düşünülmektedir (44). En az ilk 6 ay anne sütü alan bebeklerin besin alerjisine karşı korunduğunu belirtilen çalışmalar mevcuttur. Doğum sonrası en az 3 ay anne sütü almak bebeği atopik dermatit ve tekrarlayan wheezinge karşı korumaktadır (45).

2.5.3. Besine maruziyet zamanı

Besine maruziyet zamanı ve besin alerjisi ilişkisi çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda tamamlayıcı besinlere başlama yaşı ile gıda alerjisi gelişme riski arasında ilişki saptanmamışken (46-48); daha erken tamamlayıcı gıdaya başlamanın artmış besin alerjisi riski ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (49). Venter ve ark. nın yaptığı bir çalışmada ise daha erken tamamlayıcı beslenmeye başlamanın azalmış gıda alerjisi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (50). Bir başka meta-analizde ise 4. aydan önce başlanan tamamlayıcı beslenmenin gıda alerjisine karşı koruma sağladığına dair bir kanıt olmadığı fakat gıda duyarlılığına karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 4-6 ay arasında yumurta ve 4-11 ay arasında yer fıstığı verilmesi, yumurta alerjisi, yer fıstığı alerjisi ve yumurta duyarlılığı riskini azalttığı bildirilmiştir (51).

Gebelik ve/veya emzirme döneminde alerjik proteinlere maruz kalmanın besin alerjisi sıklığını arttırdığı düşünülmekteyken son çalışmalarda bu hipotezden uzaklaşmıştır (52). Gebelikte sık görülen besin alerjenlerini kısıtlamanın faydasının olmadığı bildirildiği çalışmalar bulunmakta (53, 54), hatta gebeliğin erken döneminde annenin daha yüksek fıstık, süt ve buğday alımının, orta çocukluk döneminde alerji ve astım olasılığının azalmasıyla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (55).

2.6. Besin Alerjilerinde İmmünolojik Mekanizmalar

Besin alerjileri immünolojik mekanizmalarına göre Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve mikst tip besin alerjileri olarak üç gruba ayrılmaktadır.

2.6.1. Ig E Aracılı Besin Alerjileri

Ig E aracılı besin alerjilerinde alerjenle karşılaşma sonrası native antijen spesifik T helper (Th) hücreler IL-4 aracılığı ile efektör Th2 hücrelere dönüşür. Th2 hücreler tarafından ürettikleri IL-4, IL12 ve IL-13 gibi interlökinler aracılığı ile de B lenfositlerin Ig E üreten plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar. Antijen spesifik Ig E antikorları mast hücreleri ve bazofiller üzerinde yer alan yüksek afiniteli '*fragment constant epsilon receptor I*' (FcεRI) reseptörleri ile lenfosit, monosit, makrofaj ve trombositler üzerinde yer alan FcεRII (CD23) reseptörlerine bağlanırlar. Antijene tekrar maruz kalma sonucu reseptörlere bağlı duran spesifik Ig E antikorları mast ve diğer hücrelerin degranülasyonunu indükleyerek sitokinler, proteazlar ve histamin gibi mediatörlerin salınımına yol açarlar ve bu sayede alerjik semptomlar ortaya çıkar (56). Buraya kadar olan duyarlanma fazıdır ve oluşum mekanizmasının 3 fazından ilkidir.

İkinci faz olan efektör fazında ise antijenle tekrar karşılaşma söz konusudur. Bu dönem erken ve geç faz reaksiyonu olarak ikiye ayrılır. Erken fazda akut reaksiyonlar ilk dakikalar içinde gelişir. Mast hücrelerinden ve bazofillerden salınan mediyatörler göz, burun, akciğer, gastrointestinal sistem, cilt reaksiyonlarına sebep olur. Duyarlanma sonrası epitel hücre zarlarında bulunan düşük Ig E afiniteli reseptör olan CD23 ekspresyonunda artış meydana gelir. Bu artış da alerjenlerin epitelden hızlı geçişine yol açar. Geç faz reaksiyon ise 2-24 saat içinde bazofil, eozinofil, lenfosit ile dokularda hücrel infiltrasyonun olmasıdır (57).

Üçüncü faz kronik faz olarak adlandırılır ve tekrarlayıcı geç faz reaksiyonların sonucu olduğu düşünülür. Bununla birlikte Th2 ve Th1

lenfositlerin ve sitokinlerin süregelen inflamasyonda birlikte yer almaları vasküler geçirgenlikte artışa, duyuşal sinirlerin uyarılmasına ve gastrointestinal fonksiyonda bozulmaya yol açarak fibrozis ve organ işlev bozukluğu gibi yapısal değışikliklere sebep olabilir (58).

Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinden en önemli farkı hızlı başlangıçlı olması ve klinik semptomların alerjenin alımından dakikalar-saatler içinde ortaya çıkmasıdır (59).

2.6.2. Ig E Aracılı Olmayan Besin Alerjileri

Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde immünopatolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olup hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Klinik bulguların ortaya çıkışından Tip 4 hücre aracılı hipersensitivite reaksiyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir. Bu reaksiyonlarda CD8+ T lenfositler (sitotoksik T lenfositler) direkt doku hasarından sorumlu iken CD4+ Th1 lenfositler sitotoksik T lenfositleri, monosit ve makrofajları aktive eden IL-2, Interferon (IFN)- γ , tumor nekrozis factor (TNF)- α ve β gibi sitokinleri sentezler.

Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde semptomlar genellikle besin tüketiminden birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkar ve primer olarak gastrointestinal sistem ilişkili semptomlardır (60). Gıda proteinlerine karşı deri ve akciğerde Th2 aktivasyonu, intestinal sistemde ise Th1 ve Th2 cevabı mevcuttur. Her ne kadar mast hücre aktivasyonu görülebilirse de hücre degranülasyonu doku içinde olduğundan sistemik reaksiyonlar görülmeyebilir (57).

2.6.3. Mikst Tip Besin Alerjileri

Mikst tip besin alerjileri hem Ig E bağımlı hem de hücre aracılı mekanizmalar ile meydana gelir. Semptomlar alerjen besin alımından sonraki saatler ya da günler içinde meydana gelebilir. Klinik her iki mekanizmanın da ortak

sonucudur. Atopik dermatit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özafajit gibi klinik tablolar ortaya çıkar.

2.7. Besin Alerjenleri

Besin alerjenleri immün sistem hücreleri tarafından tanınan ve alerjik immün cevabı uyaran hayvansal ya da bitkisel kaynaklı besin antijenleridir (61). Besinlerin antijenik olabilmesi için immünolojik cevap oluşturabilecek kadar büyük ve aynı zamanda gastrointestinal sistem ya da solunum sisteminden geçebilecek kadar küçük olması gerekmektedir. Hangi miktarda besinin duyarlanma oluşturabileceği bilinmemekle birlikte duyarlanmış kişide çok az bir miktarın bile alerjik reaksiyon oluşturabileceği bildirilmiştir (32, 62). Besin proteinleri gastrointestinal yol boyunca hidrolitik enzimler tarafından yıkıma uğratılır; ancak bir kısmı immünreaktif olarak kalır ve antijen spesifik immün cevabı uyatarak besin alerjilerini ortaya çıkarır. Bununla birlikte antijen ile duyarlanma sadece ağız yoluyla alım sonrası değil, temas veya inhalasyon sonrası da oluşabilir.

Çocukluk yaş grubunda en sık rastlanan alerjen besinler inek sütü, yumurta, buğday, yer fıstığı, kabuklu deniz ürünleri, balık ve kabuklu yemişlerdir (27).

2.7.1. İnek sütü

Üç yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen besin alerjisi inek sütü alerjisidir. Yaşamın ilk yılında sıklığı %2-7,5 olup; anne sütü ile beslenen infantlarda ise %0,5 kadardır. Altı yaşından sonra ise sıklık %1' in altına inmektedir (63, 64).

İnek sütünde antikor yapımını indükleyen 20' ye yakın protein komponenti bulunur (65). İnek sütü proteinlerinin %80' ini kazein proteinleri oluştururken %20' sini ise whey proteinleri oluşturur. Başlıca kazein proteinleri arasında α_{s1} kazein (Bos d 9), α_{s2} kazein (Bos d10), β -kazein (Bos d 11), κ -kazein (Bos d 12) ve γ -kazein bulunur. Başlıca whey proteinleri arasında ise β -laktoglobulin (Bosd5) ve α -

laktalbumin (Bosd4), bovin serum albümini (BSA) (Bos d 6), bovin immunglobulinleri (Bos d 7) ve az miktarda da laktoferrin, lipaz, esteraz, transferrin bulunur. Kazeinler miçel formasyonları oluştururlar ve inek sütüne rengini verirler. Asılı halde bulunurlar ve immün sisteme peyer plakları aracılığı ile sunulurlar. Whey proteinleri kolay çözünebilir olduklarından intestinal epitel hızlı geçerler. Kazeinlerin Ig E dahil antikor yapımını uyarma potansiyeli whey proteinlerinden daha yüksektir. Major alerjenlerin kazein proteinleri ile whey proteinlerinden β -laktoglobulin ve α -laktalbumin olduğu düşünülmektedir. İnek sütü protein alerjili (İSPA) hastaların %50' sinden fazlasında bu major alerjenlere yönelik olarak Ig E yanıtının olduğu gösterilmiştir (66). Kazeine karşı oluşan yüksek spesifik Ig E düzeyi, persistan İSPA ile ilişkilidir (67, 68). Bovin serum albumin ile sığır eti proteinleri arasında çapraz reaksiyon oluşabilir (69). Ayrıca inek sütü proteinleri ile keçi ve koyun sütü proteinleri arasında da çapraz reaksiyon görülme ihtimali vardır (70).

İnek sütü 95 °C' de 20 dakika kadar ısıtıldığında whey proteinlerinin birçoğu denatüre olur. Kazeinler ise whey proteinlerine kıyasla yüksek ısıya daha dayanıklıdır. Bu yüzden yüksek kazein spesifik Ig E düzeyi olan İSPA' lı hastalarda fırınlanmış süt ürünlerine tolerans daha düşüktür (71). İnek sütü ile beslenen çocukların %75' i yüksek ısı ile işlenmiş fırınlanmış ürünleri tolere edebilir.

İSPA hem Ig E aracılı hem de Ig E aracılı olmayan reaksiyonlarla oluşabilir. Ig E aracılı İSPA süt tüketiminden sonra dakikalar ile 2 saat içerisinde ortaya çıkar. Ig E aracılı olmayan inek sütü alerjisi ise gecikmiş tip (Tip 4) hipersensitivite reaksiyonudur (72). Etkilenen çocukların büyük bir kısmında bir ve/veya birden fazla organın etkilenmesine bağlı semptomlar ortaya çıkabilmekte, çoğunlukla da gastrointestinal sistem ve deri etkilenmektedir. Semptomlar hafif klinik şikayetlerden şiddetli anafilaksiye kadar geniş bir aralıkta olabilmektedir.

İSPA' lı bireylerde genellikle ilerleyen yaş ile süt proteinlerine karşı tolerans gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, süt proteinlerine karşı tolerans gelişiminde prognozun iyi olduğu ve çoğu hastada 3 yaşına kadar tolerans geliştiği gözlenmiştir (73). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, inek sütü protein alerjisi olan bebeklerin %76' sında 3 yaşına kadar tolerans gelişmiştir (74). Bir diğer

Çalışmada ise 2 yaşında hastaların %28' inde, 4 yaşında %56' sında ve 6 yaşında %78' inde tolerans geliştiğı gözlenmiştir (75).

2.7.2. Yumurta

Çocukluk çağının sık görülen besin alerjilerinden biri de yumurta alerjisidir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında hastanın kendisi ve/veya ebeveyni tarafından rapor edilen yumurta alerjisi sıklığı %0,2-7 iken, klinik ve/veya laboratuvar yöntemleri ile gösterilen sıklık %0,2-2,5; provokasyon testleri ile gösterilen sıklık ise %0-1,7 olarak rapor edilmiştir (64). Ülkemizde yapılan bir çalışmada alerjen deri testi ile yumurta alerjisi prevalansı %1,87 olarak bildirilmiştir (76). Yine ülkemizde yapılan 186 besin alerjili çocuğun incelendiğı başka bir çalışmada yumurta beyazının (%49,2) en sık alerjen besin olduğı ve yumurta sarısı alerjisinin ise %7,7 olduğı raporlanmıştır (77).

Yumurtanın beyazı sarısından daha alerjeniktir. Yumurta beyazının majör proteini ovalbumin (Gald2), yumurta sarısının majör proteinleri ise α -livetini, β -livetini, γ -livetini ve fosfovitini olmakla birlikte diğeri önemli proteinler Tablo 2.7.1 de gösterilmiştir (78).

Tablo 2.7.1 Yumurta akı ve sarısında bulunan proteinler

	Yumurta akı	Yumurta sarısı
Komponent	Ovoalbumin	Serum albumin/ α -livetini γ -Livetin
	Ovomukoid	β -Livetin
	Ovotransferrin	Yolk glikoprotein 42
	Ovomüsin	Vitellinler
	Lizozim	Fosvitinler
	Ovoglobulin G2	Proteaz ve proteaz inhibitörleri
	Ovoglobulin G2	
	Ovoinhibitör	
	Ovoglikoprotein	
	Flavoprotein	
	Ovomakroglobulin	
	Avidin sistatin	

Çocuklukta yumurtanın beyazı sarısına göre daha alerjeniktir (42). Yumurta akının majör alerjen komponenti olan ovomukoid ısıya dirençlidir ve pişmiş yumurta ve hazır gıdalara katılan yumurta preparatlarının sebep olduğu alerjiden sorumludur (79). Ovomukoid proteininin uzaklaştırılmasıyla yapılan çift kör oral besin yükleme testlerinde hastaları klinik reaktivitenin hafiflediği izlenmiştir (80). Yumurta alerjisi olan çocukların yaklaşık %70' i yüksek ısıda fırınlanmış besinleri tüketebilmektedir (81). Çünkü yüksek ısıda uzun süreli pişirme ile proteinlerin yapısı bozulur ve reaksiyon oluşturulamaz. Fırınlanmış yumurtaya karşı tolerans gelişmesini öngörmede ısıya dirençli olan ovomukoid proteinine karşı oluşan Ig E değerlerinin ölçümü kullanılabilir (82).

Yumurta alerjisinde de klinik hem Ig E hem Ig E aracılı olmayan mekanizmalar ile ortaya çıkabilir ve yaygın kızarıklık, hırıltılı solunum, kusma ve ishal sık görülen şikayetlerdir. Yumurta sarısının majör alerjeni olan α -livetini (Gald5) ile kuş tüyü arasında çapraz reaksiyon söz konusudur. Kuş tüyü alerjeni ile

duyarlanmış kişilerde yumurta sarısı alımından sonra alerjik reaksiyon gözlenebilir. Buna kuş yumurta sendromu denilir ve daha çok erişkin kadınlarda görülmektedir (83, 84). Yine Gald5 ile tavuk eti proteinleri arasında da antijenik benzerlik söz konusudur ve yumurta alerjisi olanlar tavuk eti yediği zaman çapraz reaksiyon gözlenebilir (85).

2.7.3. Buğday

Buğday alerjisi olan kişilerin birçoğu diğer tahılları tüketebilir, çünkü sadece çocukların %20' si buğdayın yanı sıra diğer tahıllara da alerjik tepki verirler (86). Buğday alerjisi çocukluk yaş grubunda daha sık olarak görülür ve sıklığı giderek artmakla birlikte %0,4-1 arasında olarak tanımlanmıştır (87). Tanı standardı olan besin yükleme testi ile doğrulanan buğday alerjisi prevalansının 14 yaşından küçük hastalarda %0,2 ile %0,5 arasında değiştiği gösterilmiştir (88). Ülkemizde yapılan 315 Ig E aracılı besin alerjisi olan çocuk hastada yapılan retrospektif bir çalışmada %5,7 oranında buğday alerjisi saptanmıştır (22).

Buğday proteinleri suda çözünür albuminleri, tuzda çözünür globulinleri, etanolde çözünür gliadinleri ve glutelinleri içerir (89). Gliadinler ve gluteninler buğday proteinlerinin %85' ini oluşturlar. Gliadinler düşük pH' da elektroforetik hareketliliklerine göre üç gruba ayrılır: α/β -gliadinler (hızlı), γ -gliadinler (orta seviye) ve ω -gliadinlerdir (yavaş). Gluteninler, elektroforez ile ayrıldıktan sonra yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) ve düşük moleküler ağırlıklı (LMW) olarak 2 gruba ayrılır. Suda/tuzda çözünür olan albümin ve globülinler α -amilaz/tripsin inhibitörleri, peroksidaz, tioredoksin, serpin ve spesifik olmayan lipid transfer proteinlerinden (LTP) oluşur. Bu proteinler ürtiker, fırıncı astımı ve atopik dermatiti olan hastalarda önemli alerjenlerdir (90). α -Amilaz inhibitörleri ve tripsin inhibitörleri, ısıya dirençli alerjenlerdir ve fırıncı astımı, anafilaksi ve ayrıca buğdaya bağlı egzersiz anafilaksisi ile ilişkilidirler (91).

Buğday alerjisi klinik belirtileri, alerjene maruz kalma yoluna bağlı olarak farklı olabilir. Genellikle tipik Ig E aracılı reaksiyonlara bağlı ürtiker, anjiyoödem, bronş tıkanıklığı, bulantı, karın ağrısı veya sistemik anafilaksi görülebilir (92).

Buğdaya bağlı egzersiz anafilaksisi gıdanın yutulması ve ardından fiziksel egzersizin neden olduğu ciddi bir alerjik reaksiyondur. Bu hastaların yaklaşık %80-90'ında ω -5-gliadinlere karşı oluşan Ig E antikorları pozitifdir (93).

2.7.4. Yer Fıstığı

Yer fıstığı alerjisi erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte çocukluk yaş grubunda da sıklığı giderek artmaktadır (94). Yer fıstığı alerjisinin ömür boyu sürdüğü ve tolerans gelişmediği bildirilmiştir (95). Yapılan çalışmalarda yer fıstığı alerjisi sıklığı ABD' de tüm yaş gruplarında %0,6 iken Fransa, Almanya, İsveç, İsrail ve İngiltere'de %0,06-5,9 arasında değişken olarak tespit edilmiştir (96). Ülkemizde yapılan bir çalışmada atopi şüphesi ile başvuran ve deri testi yapılan 2.512 hastanın deri testi sonuçları geriye dönük incelendiğinde 2 yaş altındaki çocuklarda fıstık duyarlılığı %3,1' bulunmuştur (97).

Ana yer fıstığı alerjenleri Arah1' den Arah8' e kadar sınıflandırılır. Major yer fıstığı alerjeni başta Arah1 olmak üzere Arah2 ve Arah3' tür. Peanut-1, concanavalin A-reaktif glikoprotein de diğer minör yer fıstığı alerjenlerindendir (94, 98).

Yer fıstığına karşı gelişen alerjik reaksiyonlar genellikle akut ve şiddetlidir. Yer fıstığı alerjisi kliniğinde orofarenks bölgesini etkileyen hafif yakınmalardan, ciddi anafilaksiye uzanan ve birden fazla organı tutabilen ciddi reaksiyonlar izlenebilir.

2.7.5. Ağaç yemişleri

Kabuklu ağaç yemişleri badem, fındık, ceviz, kestane, çam fıstığı, antep fıstığı olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda ağaç yemişleri alerjisi sıklığı ABD' de tüm yaş gruplarında %0,4-0,5 iken Fransa, Almanya, İsveç, İsrail ve İngiltere' de %0,03-8,5 arasında değişken olarak bulunmuştur (96). Yapılan bir çalışmada yer fıstığı ve ağaç yemişi alerjisi olan 5.149 hasta değerlendirilmiş; bunların %68' inde izole yer fıstığı alerjisi, %9' unda izole ağaç yemişi alerjisi, %23' ünde ise hem yer

fıstığı hem de ağaç yemişi alerjisi olduğu belirtilmiştir (99). Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık alerjik reaksiyon gözlenen ağaç yemişi türünün fındık (%21,9) olduğu bildirilmiş olup, yine aynı çalışmada ceviz alerjisi sıklığı ise %7,6 olarak belirtilmiştir (22). Yer fıstığı ile çapraz duyarlılık erişkinlerde gözlenmese de çocuklarda olabilir (83, 89). Yer fıstığı ve ağaç yemişi ekstraktlarında çapraz reaktif alerjenlerin bulunup bulunmadığını belirlemek için inhibisyon Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yönteminin kullanıldığı bir çalışmada, ağaç yemişi ekstraktlarından kavrulmuş badem, en yüksek inhibisyon seviyesini gösterdiği, bunu Brezilya fıstığı ve kavrulmuş fındık izlediği görülmüştür. Bu veriler badem, Brezilya fıstığı, fındık ile yer fıstığı arasında çapraz reaktif alerjenlerin varlığını göstermektedir. Buna karşılık, kaju özütünde fıstık özütüne Ig E bağlanmasında doza bağlı inhibisyon gözlenmemiş, bu da kajuda çapraz reaktif alerjenlerin olmadığını göstermektedir (100).

Major fındık alerjenleri Cora1 ve Cora2' dir. Huş ağacı poleni alerjenleri olan Betv1 ve Betv2 ile çapraz reaksiyon geliştirebilir.

Başlıca ceviz alerjenleri ise Jugr1, Jugr2, Jugr3 (LTP ailesi) ve Jugr4 olarak tanımlanmıştır.

2.7.6. Balık

Deniz ürünleri alerjilerinin çocuklarda daha nadir görüldüğü bilinmektedir. Balık alerjisi sıklığı çocuklarda %0,2 erişkinlerde %0,5' dir (101). Major balık alerjeni Gadcl1 'dir. Yemekle, inhalasyonla, temasla alerji gelişebilir ve yaşam boyu devam eder. Çocuklarda çoğu zaman egzama veya astıma neden olmalarına rağmen aslında kaşıntı, deri ve gözde lezyonlar ve sindirim sistemindeki alerjiden sorumludurlar.

2.7.7. Et ürünleri

Et alerjisi tüm gıda alerjilerinin %8,2' sidir. Et alerjileri arasında kırmızı et alerjisi (en sık sığır eti) daha sık olarak görülmekle birlikte tavuk alerjisi prevalansı

hakkında kesin bir bilgi yoktur. Çocuklarda atopik dermatit ve inek sütü alerjisi ile birlikteliği bilinmektedir.

Et alerjisinin çoğunun sığır etinde bulunan sığır serum albuminine duyarlanma sonucu geliştiği çift kör plasebo kontrollü besin uyarısı ile gösterilmiştir. Sığır etinde ayrıca sığır gama globulini de bulunmaktadır. Bunlar ısıya duyarlı proteinlerdir ve iyi pişmiş etler, bu proteine duyarlı kişilerce tolere edilebilir. Çocuklarda sığır serum albuminine karşı olan duyarlanma kaybolabilir ama erişkinlerde düzelmez (102).

2.7.8. Meyve ve sebzeler

Yapılan çalışmalarda meyve alerjisi sıklığı %0,1-4,3; sebze alerjisi sıklığı ise %0,1-0,3 arasında değişken olarak bulunmuştur (103). Domates alerjisinde en sık oral alerji sendromu, patates alerjisinde kontakt ürtiker ve solunum yolu belirtileri, soğan ailesi ile astım ve kontakt dermatit görülebilir.

Polen meyve alerjisi sendromu, bir aeroalerjen ve bir meyve antijeni arasında, başta Ig E aracılı tip I hipersensitivite reaksiyonu olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılan çapraz reaksiyondur. Polen-spesifik Ig E antikorlarının aynı epitoplara paylaşan homolog besin alerjenlerini tanımasıyla besin alerjenleri mukozal mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki polen spesifik Ig E' ye bağlanır ve lokalize histamin salınmasını tetikler (104). Çocuklarda yapılan bir çalışmada genel çocuk popülasyonundaki sıklığı %4,9 saptanırken, ağır alerjik riniti olan çocuklarda yapılan başka çalışmada, katılımcıların %93' ünün polen meyve alerjisi sendromu semptomları gösterdiği görülmüştür (105). Semptomlar her zaman görülse de en sık polen sezonunda gelişmektedir. Klinik bulgulara bakıldığında, hastaların çoğunda sistemik semptomlar olmaksızın, dudak ve/veya ağızda uyuşma, dudak, dil, damak ve farinkste kaşıntı, karıncalanma ve şişme gibi lokalize oral semptomlar görülür.

Lateks alerjisi olan hastaların yaklaşık %30-50' sinde bitki kaynaklı gıdalara, özellikle taze meyvelere karşı alerjik semptomlar vardır ve bu durum

lateks-meyve sendromu olarak adlandırılmaktadır. Avokado, muz, kestane, kivi, şeftali, domates, patates ve dolmalık biber gibi artan sayıda bitki kaynağı bu sendromla ilişkilendirilmiştir. Patogeneizde polen meyve alerjisi sendromunda olduğu gibi çapraz reaksiyon hipotezi vardır (106).

2.7.9. Susam

Susam ortadoğunun en sık anaflaksi sebebidir. İsrail’ de en sık 3. alerjen besin susamdır (107). ABD’ de yapılan bir çalışmada, susam alerjisi oranı %0,1 olarak bildirilmiştir (108). Fransa’da çocukluk döneminde susam alerjisi prevalansı %2 oranında belirtilmiştir (109). Susam alerjisi için; Ses i 1’den Ses i 8’e kadar 8 susam tohumu komponenti alerjen olarak tanımlanmıştır. Ses i 4 ve Ses i 5 in şiddetli reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir.

Susam alerjisi olan çocuklarda oral alerji sendromundan, atopik dermatit ve anafilaksiye kadar değişebilen ciddi sistemik semptomlar bildirilmektedir (110)

2.8. Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular

Besin alerjilerinde klinik altta yatan immün mekanizmaya göre bulgu verir. Ortaya çıkan başlıca reaksiyonlar cilt reaksiyonları, gastrointestinal sistem reaksiyonları, solunum sistemi reaksiyonları ve sistemik reaksiyonlardır.

Ig E aracılı reaksiyonlar hızlı gelişir; dakikalar ile 2 saat içinde başlar. Ig E aracılı olmayan reaksiyonlar ise daha geç başlar; ilk birkaç saat ile gün arasında değişebilir. Mikst tip besin alerjilerinde ise klinik bulgular genellikle 6-48 saat içinde ortaya çıkar (103, 111).

Tablo 2.8.1. Besin alerjisi reaksiyonları (112)

	Ig E aracılı	Ig E aracısız	Mikst tip
Genel	-Anaflaksi -Besin ilişkili egzersiz ile tetiklenen anafaksi		
Kutanöz	-Ürtiker -Anjioödem -Flushing -Akut morbiliform raş	-Kontakt dermatit -Dermatitis herpetiformis	-Atopik dermatit
Gastrointestinal	-Oral alerji sendromu -Gastrointestinal anafilaksi	-Alerjik proktokolit -Besin protein ilişkili enteroklit sendromu -Besin protein ilişkili enteropati -Çölyak hastalığı	-Alerjik eozinofilik özafajit -Alerjik eozinofilik gastrit -Alerjik eozinofilik gastroenterit -Alerik eozinofilik kolit
Respiratuvar	-Akut rinokonjonktivit -Bronkospazm	-Pulmoner hemosiderozis	Astım

2.8.1. Ig E aracılı reaksiyonlar

Ig E aracılı reaksiyonlar hızlı gelişir; dakikalar ile 2 saat içinde başlar. Besin alerjilerinde en sık gözlenen reaksiyonlar cilt reaksiyonlarıdır. Ig E aracılı immün reaksiyonlarla ortaya çıkan besin alerjilerinde görülen cilt reaksiyonları ürtiker, kızarıklık, kaşıntı ve anjiyoödemdir. Bu reaksiyonlar besinlerin oral yolla alımı ya da direkt cilt teması (kontakt ürtiker) yolu ile ortaya çıkabilir (13, 111)

Ig E aracılı GIS reaksiyonlarının başında erken hipersensitivite reaksiyonları gelir. Besin alındıktan dakikalar ile 2 saat içinde ortaya çıkar. Karın ağrısı, bulantı,

kusma, ishal gibi reaksiyonlar gelişir. Çoğunlukla anafilaksi gözlenir ve en sık semptom kusmadır.

Diğer bir Ig E aracılı GİS reaksiyonu ise oral alerji sendromudur. Polen duyarlılığı olan atopik bireylerde daha çok bitkisel kaynaklı besinlere karşı geliştirilen Ig E aracılı Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Diğer bir adı da polen–besin alerji sendromudur. Burada alerjenik bir besin proteini ile direk duyarlanmadan çok; bazı meyve ve sebzelerin birtakım inhaler alerjenler ile çapraz reaksiyon göstermesi söz konusudur (14). Oral alerji sendromu semptomları besin alımından sonra dakikalar veya saatler içinde meydana gelir. Söz konusu bu alerjen besinler genellikle sebze ve meyvelerin çiğ formlarıdır. Alerjenler gastrik enzimlere duyarlı oldukları için semptomlar genellikle orofarengeal bölgede ortaya çıkar. En sık klinik semptom orofarengeal bölgede (özellikle dudak ve damakta) kaşıntı hissi, farenkste Ig E aracılı kontakt ürtikerdir. Genellikle hafif şiddette ve geçici reaksiyonlardır. Oral alerji sendromu semptomları progrese olarak nadir de olsa sistemik bulgular verebilir. Bu durumda hastada üst solunum yolu obstrüksiyonu, karın ağrısı, bulantı, kusma ve hatta anafilaksi bile görülebilir. Daha önce bir besin maddesine karşı sistemik reaksiyon göstermiş olan kişilerde sistemik semptom görülme sıklığı daha fazladır (14, 113). Oral alerji sendromu açısından yüksek riskli yiyecekler meyvelerden elma, kiraz, kayısı, şeftali, armut, erik, kivi; sebzelerden kereviz, havuç, soya fasulyesi, domates, patates; baklagillerden yer fıstığı; kuruyemişlerden fındık ve diğer gruplardan maydanoz, baharatlar ve mısır olarak sınıflandırılabilir (113).

Besin alerjisinde solunum sistemi reaksiyonları nadiren tek başına izlenir, daha ziyade GİS reaksiyonlarına eşlik etmektedirler (114). Semptomlar genellikle besinin oral yol ile alınması ile başlasa da nadiren aerosolün solunması ile de başlayabilmektedir. Ig E aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan solunum sistemi semptomları akut başlangıçlıdır ve genellikle alerjik rinokonjunktivit (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözlerde kaşıntı, kızarıklık, sulanma) ve bronkospazm (wheezing) şeklinde kendisini gösterir.

2.8.2. Ig E aracılı olmayan reaksiyonlar

Alerjik kontakt dermatit Ig E aracılı olmayan cilt reaksiyonlarından biridir. Daha çok erişkinlerde görülür. Genellikle direkt temas yoluyla ortaya çıkar. Sistemik reaksiyon beklenmez. Atopik dermatit kronik, ekstansör yüzeylerde simetrik yayılım gösteren bir cilt hastalığıdır. Dermatitis herpetiformis de Ig E aracılı olmayan cilt reaksiyonlarından biridir. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Gluten duyarlı enteropati ile ilişkilidir.

Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES), besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enteropati (BPE) Ig E aracılı olmayan GIS reaksiyonlarıdır.

BPIES infantlarda özellikle ilk 3 ayda daha sık görülür. Anne sütü alan bebekler semptom göstermeseler de duyarlanabilirler ve daha geç yaşta semptom gösterebilirler (13, 14, 60). Semptomlar beslenmenin ardından fışkırır tarzda kusma, huzursuzluk, kanlı ishal şeklinde başlar. Bunlara dehidratasyon, anemi, hipotansiyon, büyüme gelişme geriliği eşlik edebilir. Bu klinik tabloya en sık sebep olan besinler soya ve inek sütüdür. Biyopside yama şeklinde villuslarda atrofi, çoğunlukla mononükleer hücre ve çok az miktarda eozinofil infiltrasyonu görülür (14).

BPIAP' de doğumdan sonraki ilk aylarda ortaya çıkar. Anne sütünden geçen proteinler ile ya da soya bazlı formül mamalardaki alerjenler ile duyarlanma söz konusudur. Hastalar sağlıklı ve normal gelişimde görünürler fakat dışkıda makroskopik ya da mikroskopik kan vardır. Kusma, ishal, büyüme gelişme geriliği görülmez. Eliminasyon diyeti ile gıdadaki kan üç dört gün içinde düzelir (13). Çoğunlukla bir yaş civarı tolerans gelişir (115).

BPE yaşamın ilk aylarında ishal ve yetersiz kilo alımı ile kendini gösterir. Histopatolojisinde yamasal villöz atrofi ve mononükleer yuvarlak hücre infiltrasyonu söz konusudur (116). Eliminasyon diyeti ile 1-3 hafta içinde klinik iyileşme gözlenir (60).

Çölyak hastalığında genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin diyetle alımı sonrası tetiklenen hücre aracılı kronik immün reaksiyon olup gliadin duyarlılığı söz konusudur. Abdominal distansiyon,

ishal, steatore, kilo kaybı olduğu gibi bulantı, kusma, oral ülserler de görülebilir. İnce barsaklarda yoğun hücre infiltrasyonu ve villöz atrofi söz konusudur. Lamia propriada Ig M ve Ig A taşıyan B hücreleri artmıştır. Glütene karşı Ig A antikoru gösterilmiştir.

İnfanıl kolik ve kabızlık da non-IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan bir besin hipersensitivite reaksiyonu olabilir.

Heiner sendromu infantlarda inek sütü proteininin indüklediği besin ilişkili Ig E aracısız hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıkan akciğer hastalığıdır. Hastalarda öksürük, hışıltı, dispne, hemoptizi, tekrarlayan pnömoni atakları, hemosiderozis, demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği görülür (117). Sorumlu besin diyetten çıkarıldığında semptomların gerilemesi tanıyı sağlar.

2.8.3. Mikst tip reaksiyonlar

Atopik dermatit mikst tip alerjik cilt reaksiyonudur. En sık infantlarda görülür. Bifazik reaksiyon gösteren atopik dermatitli hastalarda akut reaksiyondan Th2; kronik reaksiyondan ise Th1, Th17 ve Th22 sorumludur (118). Erken süt çocukluğu döneminde başlar. Astım ve alerjik rinit ile birlikteliği sıktır. Ciddi atopik dermatiti bulunan çocukların %35' inde besin alerjisi; özellikle de inek sütü ve yumurta alerjisi görülür (13, 111).

Alerjik eozinofilik özefajit ve alerjik eozinofilik gastroenterit hem Ig E aracılı hem de Ig E aracısız mekanizmalar ile ortaya çıkan reaksiyonlardır. Alerjik eozinofilik özefajitte gıda alerjenleri ya da nadiren inhaler alerjenler ile özafagusta eozinofil infiltrasyonu artışı, bazal hücre hiperplazisi ve periferik eozinofili ile özafagus mukozasında kalınlaşma ve uzunlamasına seyreden granülarite mevcuttur (119). Sıklıkla erkeklerde görülür ve insidansı giderek artmaktadır. En sık görülen semptom yutma güçlüğüdür. Bunun dışında kilo kaybı, kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı da görülebilir (31). Primer tedavi eliminasyon diyeti olmakla birlikte yeterli yanıt alınmazsa sistemik ya da lokal steroidler, lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (120).

Alerjik eozinofilik gastroenterit her yaşta görülebilir. Kilo kaybı ve gelişme geriliği belirgin olmakla birlikte inflamasyonun yeri ve genişliğine bağlı olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama, protein kaybettiren enteropati gibi semptomlar görülebilir (14).

Astım tek başına hali ile besin alerjisinin nadir bir semptomudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda besin alerjisinin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (14). Pişmekte olan gıdaların buharının solunması ile de astım benzeri klinik tablo ortaya çıkmaktadır.

2.8.4. Anafilaksi

Anafilaksi hızlı başlangıçlı, hayatı tehdit edici, sistemik bir alerjik reaksiyondur (121). Anafilakside ise altta yatan patofizyolojik mekanizma, genel olarak alerjen maruziyetinden sonra ortaya çıkan; mast hücreleri ve bazofillerin membranında bulunan FcεRI'ye bağlanan Ig E sentezidir (122, 123). Acil servislere anafilaksi nedeni ile başvuruların üçte biri besin alerjisi ile ilişkili anafilaksi olmaktadır (124, 125). Anafilakside cilt, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi reaksiyonlarına ilave olarak hipotansiyon, kollaps ve aritmi gibi kardiyovasküler sistem reaksiyonları da gözlenir (126). Amerika' da yapılan bir çalışmada anafilaksiye neden olan alerjen besinler %94 oranında yer fıstığı veya ağaç yemişi olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu hastaların hepsinin daha önce ilgili besine karşı genellikle hayatı tehdit edici olmayan reaksiyon geçmişi olduğu ve vakaların sadece %10' unda reaksiyon sırasında kullanıma hazır adrenalin otoenjeksiyonu olduğu gösterilmiştir (124).

Aşağıdaki 3 kriterden biri mevcutsa yüksek olasılıkla anafilaksi düşünülmelidir (123) :

1- Deri ve/veya mukozalarda ani başlayan (dakika-saatler) hastalık (yaygın ürtiker, kaşıntı, flushing, yüz-dudak-uvulada şişlik) ve aşağıdakilerden en az bir tanesi.

a) Solunum yetmezliği (dispne, wheezing, brokospazm, stridor ve hipoksi),

b) Hipotansiyon veya uç organ disfonksiyonlarına bağlı semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans),

2- Allerjiye neden olan etkene maruziyetin hemen sonrasında aşağıdakilerden iki veya fazlasının gelişmesi (dakika-birkaç saat)

a) Cilt ve mukozanın etkilenmesi (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudak-dil-uvulada şişlik),

b) Solunum sistemi semptomları (dispne, wheezing, brokospazm, stridor, PEF azalması ve hipoksi),

c) Hipotansiyon veya end organ disfonksiyonlarına bağlı semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans),

d) Dirençli gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kramp, kusma)

3- Bilinen alerjene maruziyetten sonrasında hipotansiyon gelişmesi (dakika-birkaç saat).

a) İnfant ve çocuk: Düşük sistolik basınç (yaşa göre) veya sistolik kan basıncının %30'dan fazla azalması,

b) Erişkin: Sistolik kan basıncı 90 mm/Hg düşük olması veya kişinin bazalinde %30'dan fazla düşme.

Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi besin alımından sonra 2-4 saat içerisinde egzersiz yapıldığı zaman ortaya çıkan bir anafilaksi şeklidir. Egzersiz yapmadıysa semptom oluşmayabilir. Prevelansı tam olarak bilinmemektedir.

2.9. Besin Alerjisinde Tanı

Besin alerjilerine tanısal yaklaşım anamnez, fizik muayene ve yardımcı laboratuvar yöntemleriyle başlar.

2.9.1. Anamnez ve fizik muayene

Besin alerjisi tanısında anamnez ilk basamak olup önemlidir. Anamnezde sorulması gereken başlıca sorular şunlardır:

- Reaksiyona yol açtığından şüphe edilen besinin ne olduğu
- Şüpheli besinin formu
- Reaksiyona yol açan besinin miktarı
- Maruziyet yolu ve maruziyet süresi
- Maruziyet sonrası semptomların çıkış süresi
- Ortaya çıkan semptomların ne olduğu, sıklığı ve şiddeti
- Egzersiz vb. gibi tetikleyici faktörler
- Eşlik eden atopik hastalıklar olup olmadığı
- Ailede atopi öyküsü varlığı

Yapılan çalışmalarda hasta ve/veya ailesi tarafından olduğu düşünülen besin alerjilerinin %50-90' ının gerçek besin alerjisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle şüpheli besinin diğer tanısal yöntemler ile konfirme edilmesi gerekebilir. Hatta bununla birlikte diyet günlükleri tutulması da tanıda yardımcı olabilir. Bu diyet günlüklerinde tüketilen paketli gıdalardaki katkı maddeleri de not edilmesi önemlidir. Besin günlüklerinde hastalar belirli zaman diliminde ağıza aldıkları her bir maddenin kronolojik kaydını tutarlar. Hasta tarafından gözlenen her bir semptom da kayıt edilir. Daha sonra gözlenen semptomlar ile alınan besinler arasında ilişki varlığı araştırılarak hastanın semptomları ile besin arasında fark edilmemiş ilişki yakalanabilir.

Alınan öykü ayrıntılı bir fizik muayene ile tamamlanmalıdır. Hastanın lezyonlarının diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması için fizik muayene bulgularının net değerlendirilmesi gereklidir. Aynı zamanda çocuğun beslenme durumu ve büyümesinin değerlendirilmesi de fizik muayenede önemli bir basamaktır (127). Muayenede besin alerjisinde sık karşılaşılan atopik dermatitle ilgili bulguların varlığı, ciltte eritem, ürtiker, ödem, diaper dermatiti varlığı araştırılmalıdır. Kusma ishal gibi GİS semptomların varlığında viral enfeksiyonlar ya da besin kontaminasyonlarının sebep olduğu bakteriyel enfeksiyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.9.2. Deri Prick Testi

Deri prick testi (DPT) kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren, düşük maliyetli tanısal bir testtir. Ancak besin alerjisi tanısında tek başına yeterli değildir. DPT’de gliserinli alerjen ekstresi ön kolun volar yüzünde cilde damlatılır ve bir lanset yardımı ile epitelyal bütünlük bozularak cilt altına geçmesi sağlanır. Negatif kontrol için salin, pozitif kontrol için histamin kullanılır ve bunlar da aynı teknik ile cilt altına uygulanır. Duyarlanmış kişide alerjen spesifik Ig E aracılığı ile mast hücre degranülasyonu uyarılır ve ciltte lokalize reaksiyon (kızarıklık ve kabarıklık) meydana gelir (128, 129). 15-20 dakika sonra bu kabarıklığın en geniş çapı ve buna dik olan diğer çap ölçülür ve ortalaması alınır. 3 mm ve üzeri ise pozitif kabul edilir (59). Pozitif kontrol solüsyonunun da 5-8mm boyutlarında endurasyon oluşturması beklenir. Ölçülen çap arttıkça reaksiyon ihtimali ve şiddeti de artmaktadır (128).

Deri prick testi yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Yani negatif deri prick testi söz konusu ise test edilen besin ile Ig E aracılı alerjik reaksiyon ihtimali zayıftır. Ancak deri prick testinin negatif sonuçlanması Ig E aracılı olmayan reaksiyonu ya da intolerans ihtimalini dışlatmaz. Ayrıca test sonuçları hastanın antihistaminik ya da steroid kullanmasından etkilenir ve yanlış negatiflik görülebilir. Bu testin pozitif prediktif değeri ise düşüktür. Dolayısıyla tanıyı netleştirmek için tek başına yeterli olmayıp klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir (130).

İki yaştan altındaki çocuklarda immün sistem immatüritesi nedeni ile (düşük antijen spesifik Ig E yanıtı ve cilt reaktivitesi) deri prick test sonucu negatif olarak değerlendirilebilir ve negatif sonuca rağmen bu yaş grubunda Ig E aracılı besin alerji reaksiyonları gözlenebilir.

Meyve ve sebze için ticari formlar kısa raf ömrüne sahiptirler ve alerjenin labil yapısı nedeni ticari olarak hazırlanmış ekstrater kullanışsızdır. Bu yüzden prick to prick deri testleri daha faydalı olabilmektedir (124). DPT ile tekniği aynı olup alerjen ekstresi yerine şüpheli besin kullanılır.

DPT yapılmadan önce oluşabilecek sistemik bir reaksiyon ihtimaline karşılık hazırlıklı olunmalıdır. Müdahale yapabilecek yetkinlikte bir hekim ve epinefrin içeren acil müdahale seti hazır bulunmalıdır.

2.9.3. Total Serum Ig E

Besin alerjisi tanısında rutin olarak total serum Ig E düzeyi bakılması önerilmemektedir (3). Diğer atopik hastalıklarda da serum total Ig E düzeyi artacağından besin alerjisinde spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür. Ayrıca bir kişide alerjik durum varlığında dolaşımdaki tüm Ig E' ler tek bir antijene doğru yönlenebilir ve total Ig E seviyeleri normal ölçülebilir ve bu nedenle total Ig E seviyeleri tanıda doğru sonuç vermez (131).

2.9.4. Alerjen Spesifik Ig E

Alerjen spesifik serum Ig E düzeyi ölçümü Ig E aracılı besin alerjisi tanısında önemli olmakla birlikte tanı koymak için tek başına yeterli değildir. Alerjene karşı oluşmuş serum Ig E antikor düzeyinin immunoassay yöntemler ile ölçülmesidir. Duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif prediktif değeri düşüktür. Sensivitesi deri prick testine benzer. Spesifik Ig E düzeyi alerjik duyarlılığı gösterir ve doğru ölçüm için alerjinin olması gerekmez. Bir çok çalışmada spesifik Ig E düzeyi ne kadar yüksek ise o besinin tüketiminde alerjik reaksiyona yol açma ihtimalinin o kadar yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Bu sayede spesifik Ig E ölçümü hastanın klinik takibinde de kullanılır. Alerjene özgü olan spesifik IgE düzeyinin saptanması total Ig E düzeyinden daha tanısaldır (132).

Tablo 2.9.4.1. Besin alerjisi tanısında kullanılan besin spesifik Ig E prediktif değerleri

Alerjen	Spesifik Ig E (kIU/mL)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV* %	NPV* %
Süt		57	94		53
<2yaş	15			95	
≥2yaş	5			95	
Yumurta		61	95		38
<2yaş	2			98	
≥2yaş	7			95	
Fıstık	14	57	100	99	36
Balık	20	25	100	99	89
Soya	30	44	94	73	82
Buğday	26	61	92	74	87
Ağaç yemişleri	15			95	

*PPV: pozitif kestirim değeri, NPV: negatif kestirim değeri

2.9.5. Eozinofil Sayımı

Eozinofiller alerjik hastalıkların temel efektör hücrelerindendir ve alerjik hastalıklarda kemik iliğinde ve periferik kanda artmış olarak bulunabilir. Paraziter hastalıklarda, ilaç alerjilerinde, eozinofilik pnömonide de eozinofil sayısı artabilir. Ya da bazı enfeksiyon hastalıkları veya kortikosteroid kullanımı ile eozinofil sayısı azala da bilir. Tüm bunların sebebiyle eozinofil sayısının tanısal değeri düşüktür (133).

2.9.6. Yama testi

Yama testi ile alerjene karşı gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonları

değerlendirildiği için Ig E aracılı olmayan veya mikst tipte besin alerjisi tanısında kullanılabilir. Fakat spesifik Ig E' ye üstünlüğü olmaması nedeni ile tanıda rutin kullanımda yeri yoktur (134). İritan kontakt dermatitin alerjik kontakt dermatitten ayırt edilmesinde daha yaygın kullanılır. Yamalar 48 saat boyunca yerinde bırakılır ve cilt, 48 ve 72. saatlerde incelenir. Deri kızarıklık veya kabarcıklar geliştirirse, kişi maddeye karşı alerji geliştirmiş olarak değerlendirilir (135).

2.9.7. Eliminasyon Diyeti

Alerjen olduğu bilinen ya da alerjen olduğundan şüphelenen gıdalar ve bu gıdaların her türlü formunu içeren besinler hastanın diyetinden çıkarılır ve semptom takibi yapılır. Eliminasyon diyeti ile hastanın semptomları geriliyorsa; diyet açıldığında ise hastada alerjik reaksiyon geliyorsa elimine edilen besine hastanın alerjisi olduğu düşünülür. Eliminasyon diyeti ile hastada hem tanı konulmuş hem de tedavi sağlanmış olur (3, 128). Diyagnostik eliminasyon diyetinin net bir süresi olmamakla beraber erken reaksiyonlar için 3-5 gün, geç reaksiyonlar için 1-2 haftada semptomların geçmesi beklenir. Eğer semptomlarda değişiklik olmazsa elimine edilen besine karşı besin alerjisi olmayabileceği düşünülür (136).

2.9.8. Besin Yükleme Testleri

Besin yükleme testleri şüpheli besinin düşük dozlardan başlanıp, dozun giderek arttırılarak, hastaya oral yoldan verilmesi ve hastanın reaksiyon takibi yapılarak gözlenmesi ile besin alerjisi varlığının araştırılmasıdır. Tanı koymak için yapılabildiği gibi tolerans geliştiğini ya da şüpheli besinin reaksiyondan sorumlu olmadığını göstermek için de yapılır.

Besin provakasyon testleri üç şekilde yapılabilir:

- Açık kontrollü besin yükleme testleri
- Tek kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri
- Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri

Açık kontrollü besin yükleme testlerinde hem hasta hem doktor verilen besin içeriğini bilir. Bu yöntem ön yargı endişeleri az, klinik reaksiyon şiddeti yüksek olan besinler için uygundur. Negatif sonuçlar besin alerjisini dışlar fakat subjektif bir sonuç söz konusu ise kör testler ile doğrulama yapılmalıdır.

Tek kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri hastanın önyargısı varsa, semptomlar subjektif ise ya da semptomları doğrulamak zorsa tercih edilir. Hasta aldığı besinin hangisinin plasebo hangisinin şüpheli alerjen besin olduğunu bilmemektedir, fakat testi uygulayan hekim bilmektedir.

ÇKPKBYT' nde besin diyetisyen tarafından hazırlanır ve hasta ile gözlemci besinin içeriğini bilmez. Tat, koku, görünüm, yoğunluk açısından tamamen benzer olan alerjen besini içeren form ve plasebo protokollere uygun olarak artan dozlarda hastaya verilir ve hastanın cevabı değerlendirilir. Her iki değerlendirme arasında en az iki saat olması gerekmektedir (137). ÇKPKBYT besin alerjisi tanısında altın standarttır.

Besin provaksyonundan 2 hafta önce test edilecek besin hastanın diyetinden çıkarılmış olmalıdır. Provokasyon öncesi antihistaminikler ve beta adrenerjik blokörler gibi provokasyon sırasında gözlenebilecek semptomları baskılayan ilaç tedavileri de kesilmelidir. Test sırasında hastanın test sonuçlarını yanıltacak aktif hastalık bulgusu olmamalıdır. Hastanın rinit ve/veya astımı kontrol altında olmalıdır. Bazı astımlı hastalarda test için uygun pulmoner rezervin (FEV1 > beklenen değerin %70'i) emniyete alınması için kısa süre steroid kullanılması gerekebilir (138). Ayrıca test sırasında gelişebilecek reaksiyonlar öngörülmesi, zamanında ve uygun müdahale için gerekli hazırlıklar yapılmış olmalıdır. Hayatı tehdit eden anafilaksi öyküsü olan hastalarda besin yükleme testi yapılması güvenli değildir. Teste reaksiyon gelişme ihtimalinin en düşük olduğu dozdan başlanır. Test besininin başlangıç dozu total dozun %0,1-1' i kadar olmalıdır. Daha sonra her 15-30 dakikada bir doz arttırılarak toplam 6-8 basamak içinde total doza ulaşılır. Test süresince verilen toplam dozun hastanın günlük alması gereken miktarı aşmamasına dikkat edilir. Test sırasında objektif olan gözlenen semptomlar ya da hasta tarafından ifade edilen semptomlar olursa kayıt edilmelidir. Test sırasında jeneralize ürtiker, eritematöz döküntü, kaşıntı, kusma, karın ağrısı, burun tıkanıklığı, tekrarlayan hapsirik atakları, rinokonjonktivit, stridor, laringospazm,

öksürük, wheezing, davranış değişiklikleri, hipotansiyon (kan basıncında %20'den fazla azalma), anaflaksi gibi objektif semptomlar görüldüğünde test pozitif kabul edilerek sonlandırılır (138, 139). Pozitif yükleme testi sonrasında Ig E aracılı besin alerjisinde 12-18 ay; Ig E aracısız besin alerjisinde 18-24 ayda bir oral tolerans gelişimi açısından besin yükleme testi tekrarlanmalıdır (137). Test sorunsuz tamamlanırsa negatif kabul edilir ama oluşabilecek geç reaksiyonlar için hasta ve aile bilgilendirilir.

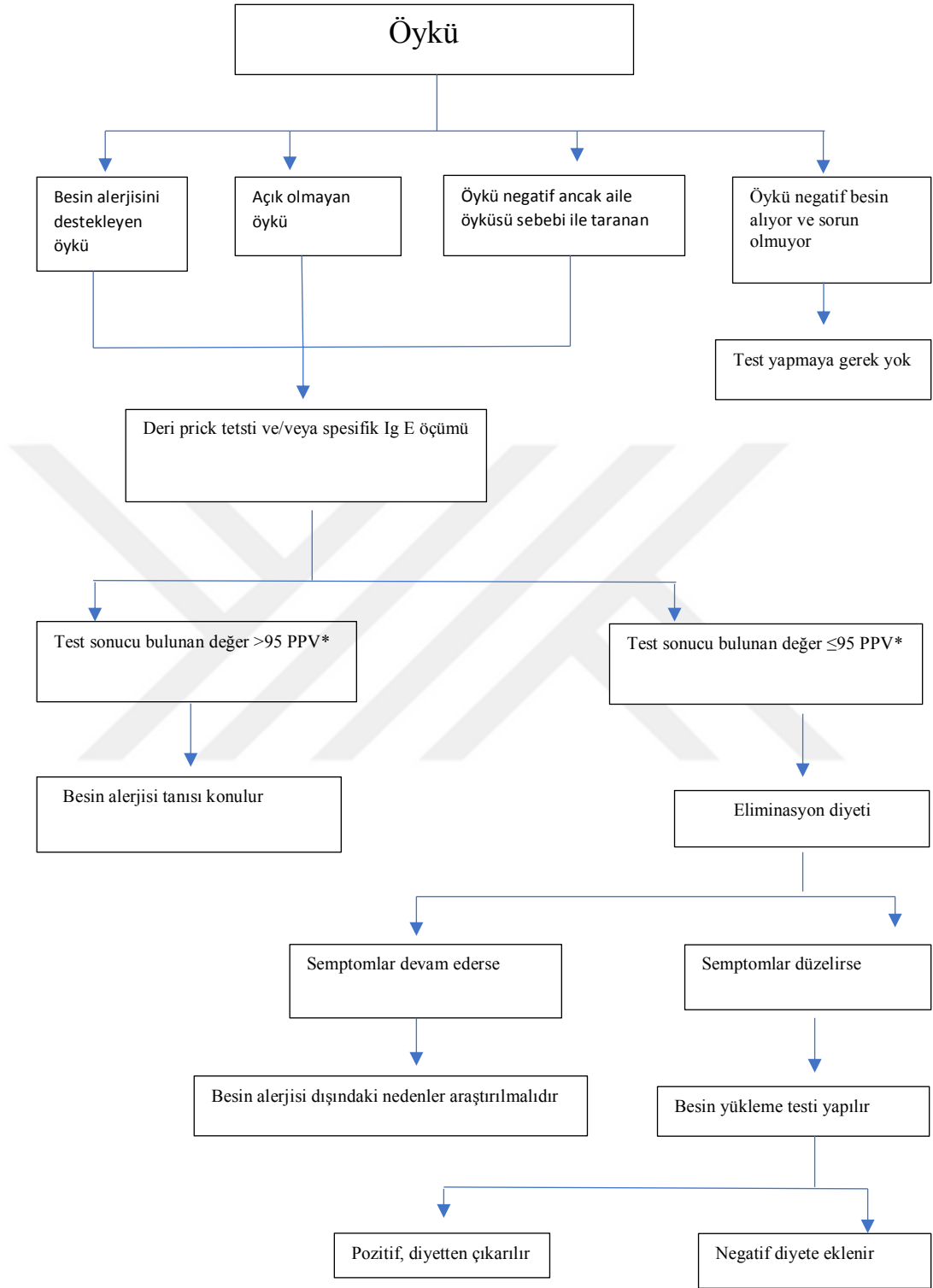
Hasta son bir yıl içinde anaflaksi geçirdiyse besin yükleme testi kontraendikedir. Anaflaksi riskini arttıran kontrolsüz astım gibi bir durum söz konusu ise ya da anaflaksi gelişirse tedavisini güçleştiren beta bloker kullanımı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı, kardiyovasküler hastalık varlığı mevcut ise yine besin yükleme testi yapılması kontraendikedir. Ayrıca test sonucunun yorumlanmasının zor olduğu ağır atopik dermatit, ağır alerjik rinit veya aktif enfeksiyon varlığında besin yükleme testi yine yapılmamalıdır.

2.9.9. Bileşene Dayalı Tanı

Bileşene dayalı tanı (BDT) yöntemi, besini oluşturan proteinlerin farklı gruplara ayrıştırılıp spesifik protein antijenlerine bağlanan Ig E antikorlarının, mikroyarray yöntem ile ölçülmesine dayanan besin alerjilerinde tanı ve takip amaçlı kullanılması önerilen bir üst basamak testidir. Bu şekilde moleküler düzeyde kişiye özgü duyarlanma saptanır. BDT yöntemi, tanıda daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca gerçek duyarlılığın çapraz reaksiyondan ayrımında da fikir verir. Tolerans gelişimi ile ilgili öngörü sağlar (140). BDT ile besin alerjisinin şiddeti de öngörülebilir. Örneğin fıstık alerjisi olanlarda Ara h 2 pozitifliği; riskin yüksek olduğunu gösterir (141). Buğday için omega-5 gliadin pozitifliği, yumurta için ovomukoid pozitifliği de alerjinin kalıcı olma riskini göstermektedir (142). BYT ile besinlerde bakılan alerjenler: süt için Bos d 4 (Alfa-laktoglobulin), Bos d 5 (Beta-laktoglobulin), Bos d 8 (Alfa S1 kazein); yumurta için Gal d 1 (ovomukoid), Gal d 2 (ovalbumin), Gal d 3 (konalbumin), Gal d 4 (lizozim), Gal d 5 (alfa-livetin); yer fıstığı için Ara h 1 (visilin), Ara h 2 (konglutin), Ara h 3 (glisinin), Ara h 8

(patogenez ilişkili protein 10), Ara h 9 (lipid transfer protein-1); fındık için Cor a 1 (patogenez ilişkili protein-10), Cor a 8 (lipid transfer protein-1), Cor a 9 (11Stohum depo globülin), Cor a 14 (2S albumin); mercimek için Lens c 1 (gama visilin alt ünitesi), Lens c 3 (lipid transfer protein-1)' dir (143)

Yüksek kazein spIg E düzeyine sahip hastalarda inek sütü alerjisinin kalıcı olabileceği gösterilmiş ve tersine düşük kazein spIg E değerlerine sahip hastaların tolerans geliştirme ihtimalinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (144). Yüksek kazein spIg E düzeylerinin fırınlanmış ürünlere karşı reaksiyon gelişme ihtimalini arttırdığı, kazein spIgE değerinin > 10 kUA/l olması halinde fırınlanmış süt ile yapılan provokasyon testinde > %95 oranında reaksiyon görüleceği; < 5kUA/l olması durumunda ise < %50 reaksiyon gözlenmeyeceği gösterilmiştir (145).



*PPV: Pozitif prediktif değer

Şekil 2.9. Besin alerjisinde tanı algoritması. (146) no' lu yayından alınmıştır

2.10. Tedavi

Besin alerjisinin gelişimini önleyebilecek bir yol henüz olmamakla birlikte semptomların giderilmesi temel tedavi yaklaşımıdır. Burada başvuru yolu eliminasyon diyetidir. Eliminasyon diyetinde aileye diyet doğru açıklanmalı; alerjen besini içerebilecek paketli gıdalar, çapraz reaksiyon gösterecek gıdalar, ya da ortak kullanımda alerjen besin ile temas edebilecek mutfak gereçleri konusunda aile bilgilendirilmelidir (147).

Eliminasyon diyetinde semptomlara yol açan besin ya da besinler diyetten çıkarılır. Alerjik bebekler anne sütü alıyorsa, anne besin eliminasyonuna alınır. Akut reaksiyonlarda, Ig E aracılı besin alerjilerinde ya da düşünülen şüpheli besin varlığında yararlıdır. Fakat asemptomatik hastalarda veya hafif semptomların varlığında önerilmez (148).

Besin alerjisi bulunan hasta olası bir acil durumda ne yapacağı, acil kullanacağı ilaçlar, başvuracağı adresler ve telefon numaraları konusunda bilgilendirilmelidir. Besinler ile ciddi anafilaksi öyküsü olan olgular epinefrin oto enjektör taşımaları ve kullanımı konusunda eğitilmelidirler (149, 150)

Besin alerjisinde subkutan alerjen immunoterapinin etkili olmadığı, oral desensitizasyon protokolleri ile başarı sağlandığını bildirilmiştir (31, 32, 39). Desensitizasyon ile tolerans indüksiyonu özellikle inek sütü alerjisi olup kendiliğinden tolerans gelişmeyen hastalarda uygulanabilecek tedavi yöntemidir. İnek sütü alerjisi olan çocuklarda tolerans gelişmedikçe bu besinin diyetten çıkarılmasının büyüme gelişmeyi aksatması, hidrolize mama temininde karşılaşılan ekonomik sorunlar, çocuğun yaşının da büyümesi ile diyetle uyumun ve kontrolün zorlaşması gibi sebepler oral immünoterapinin geliştirilmesi üzerinde durulmasını sağlamıştır (151). Ig E aracılı inek sütü alerjisi tanısı olan ve henüz 6 yaşına kadar tolerans geliştiremeyen ve geliştirmesi öngörülemeyen olgularda inek sütü ile desensitizasyon önerilen tedavi yöntemidir (152). Tedavinin ana prensibi giderek arttırılan dozlarda inek sütü verilerek tolerans oluşumunu sağlamaktır. Burada toleransın devamı için güvenli miktarlarda düzenli inek sütü alımı şarttır, diğer türlü tolerans azalabilir. Hem hastanın tolere edip sıkıntısız kullanabileceği doz

öğrenilmiş olur ve hasta herhangi bir yan etki olmadan bu dozlarda bu besini tüketebilir; hem de kazara karşılaşma sonrası gelişebilecek anafilaksi önlenmiş olur (153).

Anti Ig E tedavisi de diğer bir tedavi yaklaşımıdır. Rekombinan monoklonal anti-Ig E (omalizumab), mast hücrelerindeki Fc-epsilon-R1 reseptörlerinin ekspresyonunu azaltıp serbest Ig E' yi bağlayan, dolaşımdaki serbest Ig E düzeyini azaltarak böylece erken ve geç faz reaksiyonları engelleyen monoklonal insan anti-Ig E antikorudur (154). Özellikle oral immünoterapi yapılan hastalarda omalizumabın kombine kullanımı yan etkileri azaltıp tedavi başarısını arttırmaktadır (155, 156).

2.11. Tolerans

Mukozal immün sistemin besinlerle alınan ve normal florada bulunan çok sayıdaki antijene karşı immünolojik olarak yanıtızsız olması oral tolerans olarak tanımlanır (157).

Alerjene maruz kalma şekli alerjiye tolerans gelişimini belirler. Aynı alerjene cilt teması yoluyla maruz kalanlarda sıklıkla duyarlanma ve alerji gelişimi; oral yolla maruz kalanlarda ise sıklıkla tolerans gelişimi gözlenmektedir. Buna dual alerji hipotezi denir.

Tolerans gelişiminde alerjene erken dönemde ve düzenli maruz kalınması önemli bir etkidir (158). Hastanın yaşının ilerlemesi ile tolerans artar. 3 yaşın altında besin alerjisi semptomları başlayan besin alerjili çocuklarda 3 yıl sonra tolerans %87' dir. Semptomları geç başlayanlarda tolerans düşüktür (73).

Maruz kalınan alerjenin miktarı da tolerans gelişiminde etkilidir. Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna yol açarak toleransı sağlar. Düşük doz antijen ise supresör etkiye sahip regülatör T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar (158).

Ayrıca fırınlanmış ürünlerde, işlem görmüş ürünlerde alerjenite düşer ve daha yüksek tolerans gözlenir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

01.01.2017 – 01.10.2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji polikliniğine başvuran besin alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları hastane veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya besin alerjisi tanısı almış tüm olgular dahil edilmiştir. Poliklinik takiplerine düzenli gelmeyen ve sosyodemografik özelliklerin birden fazlasında eksikliği olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta veri kayıt formu ekte sunulmuştur (Ek 1). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 21.10.2020 tarih ve KAEK-803 sayılı etik kurul onayı verilmiştir (Ek 2).

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama±standart sapma (SD), sağlamayanlar ortanca (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi yapılmış ve gruplar arası farklar pairwise comparisons testleri ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 200 besin alerjili hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 75'i (%37,5) kız, 125'i (%62,5) erkektir. 142 (%87,7) hasta normal doğum ağırlığına (2500- 4000 gram) sahipken, 13 (%8,0) hasta 2500 gramın altında ve 7 (%4,3) hasta 4000 gramın üzerinde doğum ağırlığına sahiptir. 32 (%17,3) hastanın doğum zamanı < 37 hafta olup preterm iken, 153 (%82,7) hasta 37-42 haftalar arasında doğmuştur. 42 hafta üzerinde postterm hasta bulunmamaktadır. NSVY ile doğan 61 (%33,7), C/S ile doğan 120 (%66,3) hasta bulunmaktadır. Hastaların tanı yaşları ortalama 6,93±6,70 ay, en küçük tanı yaşı 1 ay, en büyük tanı yaşı 72 aydır. Hastaların %63,9' una 0-6 ay arasında, %27,2' sine 6-12 ay arasında ve %8,9' una 12 aydan sonra tanı konmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cinsiyet, doğum, aşı ve tanı yaşı ile ilgili özellikler

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (n:200)		
Kız	75	37,5
Erkek	125	62,5
Doğum ağırlığı (n:162)		
<2500 gr	13	8,0
2500-4000 gr	142	87,7
>4000 gr	7	4,3
Doğum zamanı (n:185)		
<37hafta	32	17,3
37-42 hafta	153	82,7
Doğum şekli (n:181)		
NSVY	61	33,7
C/S	120	66,3
Aşılar (n:200)		
Yaşına uygun	200	100
Tanı yaş grupları (n:191)		
0-6 ay	122	63,9
6-12 ay	52	27,2
>12 ay	17	8,9
Tanı yaşı (ay) (n:191)		
Ay	Ort±sd	Ortn (min-maks)
	6,93±6,70	6 (1-72)

Hastaların boy persentilleri incelendiğinde %2,3' ü 3 persentilin altında, %0,8' i 3-10 persentil, %14,1' i 10-25 persentil, %31,3' ü 25-50 persentil, %35,9' u 50-75 persentil, %14,1' i 75-90 persentil, %0,8' i 90-97 persentil, %0,8' i 97 persentil ve üzerindedir. Hastaların ağırlıklarına bakıldığında %5,3' ü 3 persentilin altında, %6,9' u 3-10 persentil, %20,6' sı 10-25 persentil, %30,5' i 25-50 persentil, %22,9' u 50-75 persentil, %10,7' si 75-90 persentil, %2,3' ü 90-97 persentil, %0,8' i 97 persentil ve üzerindedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Boy ve ağırlık persentilleri

Persentil	Boy (n:128)		Ağırlık (n:131)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<3 p	3	2,3	7	5,3
3-10 p	1	0,8	9	6,9
10-25 p	18	14,1	27	20,6
25-50 p	40	31,3	40	30,5
50-75 p	46	35,9	30	22,9
75-90 p	18	14,1	14	10,7
90-97 p	1	0,8	3	2,3
≥97 p	1	0,8	1	0,8

Hastaların %79,9' u anne sütü, %14,1' i standart formül mama, %62,1' i tamamlayıcı besin almaktadır. Ayrıca, %14,1' i yaşına uygun sofrta gıdaları ile beslenmektedir. Hastaların anne sütü alma süreleri incelendiğinde; 6 aydan az anne sütü alanların oranı %17,9 olup, 6 ay ve üzeri anne sütü alanların oranı ise %82,1'dir. Tamamlayıcı besine 4-6. ayda başlayanların oranı %18,7 iken, 6. ay ve üzerinde başlayanların oranı %81,3' tür. Ek gıdaya başlarken en çok tercih edilen besin %47,8 ile süt ürünleri olmuştur, bunu %24,6 ile sebze, %16,9 ile yumurta sarısı ve %16,4 ile meyve takip etmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Beslenme ile ilgili özellikler

Beslenme şekli	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anne sütü (n:199)		
Yok	40	20,1
Var	159	79,9
Formula (n:198)		
Yok	170	85,9
Var	28	14,1
Ek gıda (n:198)		
Yok	75	37,9
Var	123	62,1
Yaşına uygun sofrta gıdaları (n:198)		
Yok	170	85,9
Var	28	14,1
Anne sütü alma süresi (n:112)		
<6 ay	20	17,9
6 ay ve üzeri	92	82,1
Ek gıda başlama yaşı (n:123)		
4-6 ay	23	18,7
≥6.ay	100	81,3
Ek gıdaya hangi besin ile başlandı		
Süt ürünleri (n:69)	33	47,8
Yumurta sarısı (n:65)	11	16,9
Sebze (n:61)	15	24,6
Meyve (n:61)	10	16,4

Annesinde atopi olan 45 (%27,8) hasta, babasında atopi olan 27 (%16,8) hasta, kardeşinde atopi olan 20 (%10,0) hasta bulunduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Soy geçmiş özellikleri

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Annede atopi (n:162)		
Yok	117	72,2
Var	45	27,8
Babada atopi (n:161)		
Yok	134	83,2
Var	27	16,8
Kardeşte atopi (n:200)		
Yok	180	90,0
Var	20	10,0

Hastaların 151' i (%75,5) il merkezinde, 42' si (%21,0) ilçe veya kasabada, 7' si (%3,5) köyde yaşadıklarını belirtmişlerdir.

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde ortalama total serum Ig E değerleri 306,37±515,34 (IU/mL)' tür. Spesifik Ig E değerleri ortalamaları ise Tablo 4.5' te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Laboratuvar parametreleri

	Ort±sd	Ortanca (min-maks)
Total Ig E (IU/mL)	306,37±515,34	104,50 (0-3000)
Spesifik Ig E (IU/mL)		
Yumurta sarısı	5,90±15,45	0,48 (0-100)
Yumurta beyazı	13,57±25,51	1,6 (0-100)
Süt	7,42±17,40	0,52 (0-100)
Buğday	12,87±24,61	0,81 (0-62)
Fıstık	0,12±0,11	0,10 (0-0,32)
Fındık	2,01±3,79	0,59 (0-9,7)
Sığır eti	0,04±0,05	0,0 (0-0,1)
Mercimek	0,41±0,36	0,53 (0-0,7)
Balık	1,17±1,87	0,37 (0-3,95)

Anafilaksi öyküsü bulunan olgular dışında, şüpheli besin alerjisi kliniği ile başvuran tüm olgulara besin yükleme testi yapılmıştır. Yükleme yapılan besinler arasında en

sık sırası ile inek sütü (%47,9), inek sütü ve yumurta (%27,7), yumurta (%20,2), kırmızı et (%3,2) ve buğday (%1,1) olduğu görülmüştür. Besin yükleme testi yapılan hastalarda yükleme sonrası görülen reaksiyon şekilleri ise sıklık sırasına göre şu şekildedir; ürtiker (%78,4), anafilaksi (%8,1), wheezing (%8,1), gaytada kan (%2,7) ve anjioödem (%2,7) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Besin yükleme testi ve reaksiyon şekli

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Besin yükleme testi (n:131)		
Yok	36	27,5
Var	95	72,5
Yükleme yapılan besin (n:94)		
İnek sütü	45	47,9
Yumurta	19	20,2
İnek sütü ve yumurta	26	27,7
Kırmızı et	3	3,2
Buğday	1	1,1
Reaksiyon şekli (n:37)		
Ürtiker	29	78,4
Anafilaksi	3	8,1
Wheezing	3	8,1
Anjioödem	1	2,7
Gaytada kan	1	2,7

Hastaların tamamına eliminasyon diyeti uygulanmıştır. Eliminasyon diyetine 194 (%97,0) hastanın tam yanıt verdiği, 6 (%3,0) hastanın ise kısmi yanıt verdiği saptanmıştır. Hastaların 195' i (%97,5) diyetine tam uyum göstermiş ancak 5' inde (%2,5) diyetle uyumda sıkıntılar yaşanmıştır. 117 (%58,5) hastanın hipoalerjenik formül mama ile desteklendiği görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Eliminasyon diyeti

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Eliminasyon diyeti (n:200)	200	100,0
Eliminasyona yanıt (n:200)		
Tam yanıt	194	97,0
Kısmi yanıt	6	3,0
Diyete uyum (n:200)		
Uyumlu	195	97,5
Uyumsuz	5	2,5
Hipoalerjenik formül mama desteği (n:200)		
Var	117	58,5
Yok	83	41,5

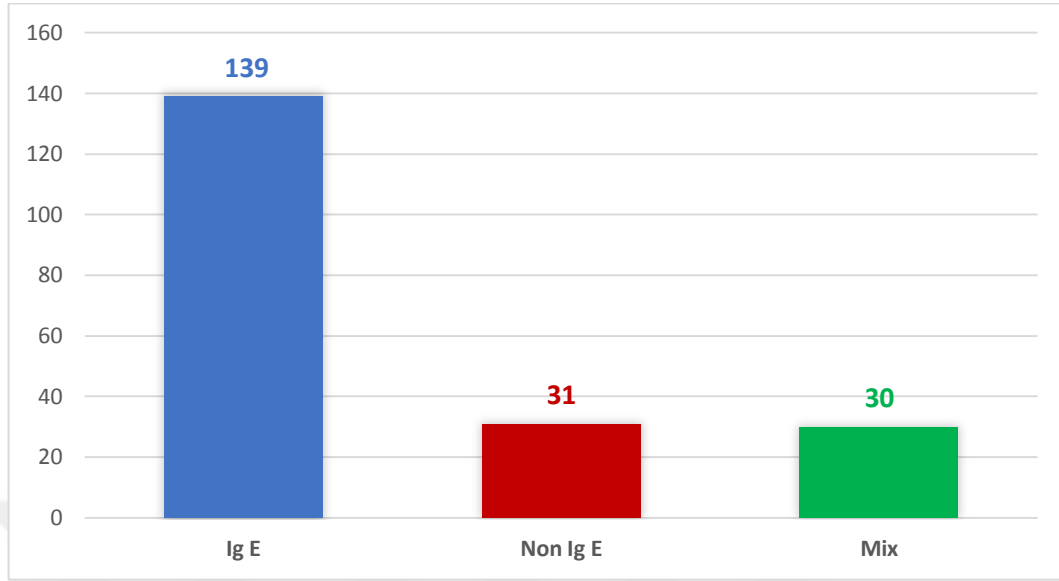
Klinik takipte besin alerjisi devam eden hasta sayısı 134 (%67), tolerans gelişen hasta sayısı ise 66 (%33,0) olmuştur. Tolerans gelişen hastaların ortalama tolerans yaşları $22,40 \pm 11,18$ ay olduğu görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Klinik takipte ne oldu

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Takipte, besin alerjisi devam ediyor	134	67
Tolerans gelişti	66	33,0
Tolerans yaşı (ay)	$22,40 \pm 11,18$ (ort $\pm$ sd)	10-72 (min-maks)

Ig E aracılı grupta 139 (%69,0), Ig E aracılı olmayan grupta 31 (%16,0), mikst grupta 30 (%15,0) hasta yer almaktaydı (Şekil 4.1.).

Şekil 4.1: Çalışma grupları



Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, doğum ağırlığı, doğum zamanı ve doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Tanı yaşı ortalaması Ig E aracılı grupta $7,47\pm7,57$ ay, Ig E aracılı olmayan grupta $4,47\pm2,54$ ay, mikst grupta ise $7,00\pm4,47$ aydır ve Ig E aracılı gruptaki hastaların tanı yaşları Ig E aracılı olmayan gruptaki hastaların tanı yaşlarından anlamlı olarak daha büyüktür ($p<0,05$). Tanı yaşları gruplara ayrılarak analiz edildiğinde de tanı yaşı 0-6 ay olan hastaların oranı Ig E aracılı olmayan grupta (%86,7), Ig E aracılı gruba (%57,1) göre anlamlı olarak daha fazladır. 6-12 ay olan hastaların oranı ise Ig E aracılı grupta (%33,8), Ig E aracılı olmayan gruba (%10,0) göre anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma gruplarına göre cinsiyet, doğum ve tanı yaşı ile ilgili özellikler

Değişken	Çalışma grupları n (%)			p değeri
	Ig E	Ig E aracılı olmayan	Mikst	
Cinsiyet (n:200)				
Kız	53 (38,1)	10 (32,3)	12 (40,0)	0,832
Erkek	86 (61,9)	21 (67,7)	18 (60,0)	-
Doğum ağırlığı (n:162)				
<2500 gr	11 (10,2)	1 (3,4)	1 (4,0)	0,558
2500-4000 gr	93 (86,1)	27 (93,1)	22 (88,0)	-
>4000 gr	4 (3,7)	1 (3,4)	2 (8,0)	-
Doğum zamanı (n:185)				
<37 hafta	23 (18,3)	7 (22,6)	2 (7,1)	0,258
37-42 hafta	103 (81,7)	24 (77,4)	26 (92,9)	-
Doğum şekli (n:181)				
NSVY	48 (39,0)	6 (20,0)	7 (25,0)	0,079
C/S	75 (61,0)	24 (80,0)	21 (75,0)	-
Tanı yaş grupları (n:191)				
0-6 ay	76 (57,1)	26 (86,7)	20 (71,4)	0,013 ^a
6-12 ay	45 (33,8)	3 (10,0)	4 (14,3)	-
>12 ay	12 (9,0)	1 (3,3)	4 (14,3)	-
Tanı yaşı (ay) (n:191)	7,47±7,57	4,47±2,54	7,00±4,47	0,005 ^b

^a, “0-6 ay” Ig E aracılı olmayan grubunda Ig E grubuna göre daha fazla, “6-12 ay” Ig E grubunda Ig E aracılı olmayan grubuna göre daha fazla.

^b, “Ig E” ile “Ig E aracılı olmayan” grupları arasında fark var (p=0,004).

Tüm gruplarda anne sütü alımının %70’in üzerinde olduğu, standart formula ile beslenmenin %20’nin altında olduğu gözlenmiştir. Ig E aracılı olmayan grupta anne sütü alım oranı en fazla, formula alım oranı en azdır, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p>0,05). Ig E grubundaki hastaların %79,5’ i, mikst gruptaki hastaların %76,9’ u, Ig E aracılı olmayan gruptaki hastaların ise tamamı 6 ay ve üzerinde anne sütü ile beslenmiştir. Ig E aracılı gruptaki hastaların %16,9’ u, Ig E aracılı olmayan gruptaki hastaların %33,3’ü mikst gruptaki hastaların %12,5’ unda ek gıdaya 6 aydan önce başlanılmıştır. (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarına göre beslenme ile ilgili özellikler

Beslenme şekli	Çalışma grupları n (%)			p değeri
	Ig E	Ig E aracılı olmayan	Mikst	
Anne sütü (n:199)				
Yok	27 (19,6)	4 (12,9)	9 (30,0)	0,238
Var	111 (80,4)	27 (87,1)	21 (70,0)	-
Formula (n:198)				
Yok	117 (85,4)	29 (93,5)	24 (80,0)	0,311
Var	20 (14,6)	2 (6,5)	6 (20,0)	-
Ek gıda (n:198)				
Yok	50 (36,5)	13 (41,9)	12 (40,0)	0,854
Var	87 (63,5)	18 (58,1)	18 (60,0)	-
Yaşına uygun sofrta gıdaları (n:198)				
Yok	119 (86,9)	27 (87,1)	24 (80,0)	0,632
Var	18 (13,1)	4 (12,9)	6 (20,0)	-
Anne sütü alma süresi (n:112)				
<6 ay	17 (20,5)	0 (0,0)	3 (23,1)	0,143
6 ay ve üzeri	66 (79,5)	16 (100,0)	10 (76,9)	-
Ek gıda başlama yaşı (n:123)				
4-6 ay	15 (16,9)	6 (33,3)	2 (12,5)	0,496
≥6 ay	78 (83,2)	12 (66,7)	14 (87,4)	-

Sadece anne sütü ile beslenme sırasında semptom gösteren hastaların oranı Ig E aracılı grupta %41,8 iken Ig E aracılı olmayan grupta %76,7' dir. Anne sütü ile semptom gösterme oranının Ig E aracılı olmayan grupta Ig E aracılı gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Formül mamayla semptom gösteren hastaların oranı Ig E aracılı grupta %13,5 iken Ig E aracılı olmayan grupta %17,4 ve mikst grupta %12,5' tir. Çiğ besinlere semptom gösterme oranı Ig E aracılı grupta %47,9 iken Ig E aracılı olmayan grupta ve mikst grupta sırasıyla %37,5 ve %30,4' tür. Tüm bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$). Fermente besinlere semptom gösterme oranı Ig E aracılı grupta %64,7 iken Ig E aracılı olmayan grupta %87,1' dir. Fermente besinlere semptom

gösterme oranının Ig E aracılı olmayan grupta Ig E aracılı gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Haşlanmış besinlerle semptom Ig E aracılı olmayan grupta %42,9 olup mikst grupta %75,0' tir. Haşlanmış besinlere semptom oluşturan hastalar mikst grupta Ig E aracılı olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,05$). Fırınlanmış besinlere semptom oluşması Ig E aracılı grupta %54,4 olup Ig E aracılı olmayan grupta ve mikst grupta sırası ile %66,7 ve %46,4' tür. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Semptom veren besinin formu

Besin formu	Çalışma grupları n (%)			p değeri
	Ig E	Ig E aracılı olmayan	Mikst	
Sadece anne sütü (n:192)	56 (41,8)	23 (76,7)	12 (42,9)	0,002^a
Formül (n:158)	15 (13,5)	4 (17,4)	3 (12,5)	0,878
Çiğ (n:166)	57 (47,9)	9 (37,5)	7 (30,4)	0,228
Fermente (n:200)	90 (64,7)	27 (87,1)	24 (80,0)	0,021^a
Haşlanmış (n:188)	70 (53,0)	12 (42,9)	21 (75,0)	0,041^b
Fırınlanmış (n:194)	74 (54,4)	20 (66,7)	13 (46,4)	0,292

^a, "Ig E" ile "Ig E aracılı olmayan" birbirinden farklı

^b, "Ig E aracılı olmayan" ile "mikst" birbirinden farklı

Çalışmamızda hastaların semptomları da retrospektif olarak incelenmiştir ve bu semptomlar ailenin beyanı olarak belirtilen başvuru şikayetleridir. Cilt semptomları Ig E aracılı grupta %94,2 oranında, Ig E aracılı olmayan grupta %96,8 ve mikst grupta %86,7 oranında görülmektedir. Başvuru şikayetleri değerlendirilmiş ve cilt semptomları ile başvuru tüm gruplarda benzer bulunmuştur ancak ayrı ayrı değerlendirildiğinde gruplar arası bazı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Kızarıklık Ig E aracılı olmayan grupta (%93,5) Ig E grubuna göre (%73,2); ürtiker Ig E grubunda (%21,6) Ig E aracılı olmayan grubuna (%0,0) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Dermatit görülme oranı ise Ig E grubunda %0,0, Ig E aracılı olmayan grubunda %25,8, mikst grupta %86,7 oranındadır ve tüm gruplar birbirinden farklı bulunmuştur ($p<0,05$).

GİS semptomları Ig E aracılı grupta %54,3, Ig E aracılı olmayan grupta %87,1, mikst grupta %56,7 oranında görülmektedir. Ig E aracılı olmayan grupta GİS semptomları görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). GİS semptomları ayrı ayrı incelendiğinde ise gaitada gizli kan, mukuslu gaita, batin distansiyonu ve huzursuzluk görülme oranları Ig E aracılı olmayan grupta Ig E grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Kabızlık, ishal ve kusma görülme durumları ise tüm gruplarda istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$).

Solunum sistemi semptomları Ig E aracılı grupta %18,0, Ig E aracılı olmayan grubunda %22,6, mikst grupta %13,3 oranında görülmektedir. Solunum sistemi semptomları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Anafilaksi Ig E aracılı grubunda %7,9 ve mikst grupta %10,0 oranında görülmüş ve Ig E aracılı olmayan grupta anafilaksi ile başvuran hasta saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışma gruplarına göre semptomlar

Değişken	Çalışma grupları n (%)			p değeri
	Ig E	Ig E aracılı olmayan	Mikst	
Cilt semptomları (n:199)	130 (94,2)	30 (96,8)	26 (86,7)	0,201
Kızarıklık (n:199)	101 (73,2)	29 (93,5)	26 (86,7)	0,021^a
Dermatit (n:200)	0 (0,0)	8 (25,8)	26 (86,7)	<0,001^b
Ürtiker (n:200)	30 (21,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,001^a
Anjioödem (n:200)	12 (8,6)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,149
GİS semptomları (n:199)	75 (54,3)	27 (87,1)	17 (56,7)	0,003^c
Gaitada kan (n:199)	29 (21,0)	16 (51,6)	3 (10,0)	<0,001^a
Mukuslu gaita (200)	50 (36,0)	22 (71,0)	10 (33,3)	0,001^a
Kabızlık (n:200)	11 (7,9)	4 (12,9)	1 (3,3)	0,369
İshal (n:200)	19 (13,7)	4 (12,9)	3 (10,0)	0,947
Batın distansiyonu ve huzursuzluk(n:200)	28 (20,1)	16 (51,6)	7 (23,3)	0,001^a
Kusma (n:200)	25 (18,0)	5 (16,1)	5 (16,7)	0,999
Solunum sistemi semptomları (n:200)	25 (18,0)	7 (22,6)	7 (13,3)	0,729
Hırıltı (n:200)	25 (18,0)	7 (22,6)	7 (13,3)	0,729
Burun akıntısı-kaşıntı	15 (10,8)	0 (0,0)	5 (16,7)	0,066

^a, “Ig E” ile “Ig E aracılı olmayan” birbirinden farklı

^b, hepsi birbirinden farklı

^c, “Ig E aracılı olmayan” diğerlerinden farklı

Anafilaksi ile başvuran 14 hastanın, %50’ si süt ürünlerine, %50’ sinin de yumurtaya karşı olduğu görülmüştür. (p>0,05).

Mikst grupta yer alan hastaların tamamında eşlik eden atopik hastalık bulunmaktadır. Bu oran diğer gruplarda %32,0 civarındadır ve mikst grupta yer alan

hastalarda eşlik eden atopi olma oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).

Astım Ig E aracılı grupta %28,1 Ig E aracılı olmayan grupta %29,0 mikst grupta %30,0 oranında görülmektedir. Alerjik rinit ise mikst grupta yer alan hastaların hiçbirinde gözlenmez iken Ig E aracılı olmayan grupta %16,1 Ig E aracılı grupta %4,3 oranında görülmektedir. Eşlik eden atopik dermatit hastalığına sahip olma oranı Ig E aracılı grupta %0,0, Ig E aracılı olmayan grupta %25,8, mikst grupta %100,0 olarak hesaplanmıştır ve tüm gruplar birbirinden farklı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çoklu besin alerjisi görülme oranı Ig E aracılı grupta %58,3 iken Ig E aracılı olmayan grupta %51,6 ve mikst grupta %60,0'dır. Bu farklar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Besinler ayrı ayrı incelendiğinde kırmızı ete karşı alerji gelişme oranının Ig E aracılı olmayan grupta Ig E aracılı gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer tüm besinlere karşı görülen alerji oranları tablo 4.13'te ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.13: Çalışma gruplarına göre çoklu besin alerjisi

Değişken	Çalışma grupları n (%)			p değeri
	Ig E	Ig E aracılı olmayan	Mikst	
Çoklu besin alerjisi (n:200)				
Yok	58 (41,7)	15 (48,4)	12 (40,0)	0,758
Var	81 (58,3)	16 (51,6)	18 (60,0)	-
Sorumlu besinler				
Süt (n:200)	93 (66,9)	27 (87,1)	23 (76,7)	0,062
Yumurta (n:200)	93 (66,9)	17 (54,8)	21 (70,0)	0,394
Tavuk (n:200)	1 (0,7)	2 (6,5)	2 (6,7)	0,063
Kırmızı et (n:200)	3 (2,2)	5 (16,1)	0 (0,0)	0,004^a
Balık (n:200)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
Buğday (n:200)	6 (4,3)	1 (3,2)	1 (3,3)	0,999
Baklagiller	1 (0,7)	1 (3,2)	2 (6,7)	0,055
Yer fıstığı (n:200)	1 (0,7)	1 (3,2)	2 (6,7)	0,055
Ağaç yemişi	13 (9,4)	2 (6,5)	3 (10,0)	0,866
Fındık (n:200)	2 (1,4)	1 (3,2)	3 (10,0)	0,054
Ceviz (n:200)	11 (7,9)	2 (6,5)	1 (3,3)	0,775
Diğer (n:193)	7 (5,0)	2 (6,5)	1 (4,3)	0,999
Bal kabağı (n:200)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
Domates (n:200)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0,305
Çilek (n:200)	1 (0,7)	1 (3,2)	1 (3,3)	0,221
Bal (n:200)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	0,073
Narenciye (n:200)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
Havuç (n:200)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999
Pirinç (n:193)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999

^a, “Ig E” ile “Ig E aracılı olmayan” birbirinden farklı

Anafilaksi ile başvuran olgular hariç besin alerji şüphesi olan tüm olgulara besin yükleme testi yapılmıştır ve yükleme sonrası görülen semptomlar değerlendirildiğinde, Ig E aracılı grupta en sık görülen cilt bulgusu döküntü olup %65,2’dir. Mikst gruptaki hastaların %55,6’ sında döküntü gelişmiştir. Ig E aracılı gruptaki 2 hastada (%8,7), mikst gruptaki 1 hastada (%11,1) yükleme sonrası anafilaksi gelişmiştir. Solunum semptomu görülen 3 hastanın 2’si Ig E aracılı grupta, 1’i Ig E aracılı olmayan grupta yer almaktadır. Gaitada kan yalnızca 1

hastada görülmüştür ve bu kişi mikst grupta yer almaktadır. Anjiyoödem görülen 1 hasta ise Ig E grubunda yer almaktadır.

Tüm gruplarda %90,0' ın üzerinde eliminasyon diyetine tam yanıt olmuştur. En fazla yanıt ve en fazla diyet uyum Ig E aracılı grupta (%98,6; %98,6) en az yanıt ve en az diyet uyum mikst grupta (%90,0; %93,3) olmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Takipte Ig E aracılı gruptaki hastaların %66,9' unda, Ig E aracılı olmayan gruptaki hastaların %64,6' sında mikst gruptaki hastaların %70' inde besin alerjisi devam etmekteydi. Ig E aracılı gruptaki hastaların %33,1' inde, Ig E aracılı olmayan gruptaki hastaların %35,5'ünde, mikst gruptaki hastaların %30,0'unda tolerans gelişmiştir.

Tolerans gelişme yaşı Ig E grubundaki hastalarda 21 ay, Ig E aracılı olmayan gruptaki hastalarda 15 ay, mikst gruptaki hastalarda 19 ay olarak hesaplanmıştır. Tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

5. TARTIŞMA

Besin alerjisi prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda giderek artış göstermektedir. Toplumlar arası farklılıklar olmakla birlikte çalışmalarda genel popülasyonun %1-2' sinden fazlasının etkilendiği gösterilmiştir (159). Ülkemizden yapılan bir çalışmada 6-9 yaş arası çocuklarda ailenin cevaplarına göre besin alerjisi sıklığı %5,7 iken, çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi ile doğrulanmış besin alerjisi sıklığı %0,8 saptanmıştır (5).

Besin alerjileri Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve mikst tipte (hem Ig E aracılı hem de Ig E aracılı olmayan) mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Ig E aracılı besin alerjileri daha sık olarak görülmektedir, sıklığı % 0,4-10 arasında değişmektedir (160). Ig E aracılı olmayan besin alerjileri ve mikst tip besin alerjilerinin prevalansı konusunda bilgilerimiz sınırlı olup son yıllarda bu tip besin alerjileri ile ilgili çalışmalarda artış görülmektedir. Ülkemizden Bingöl ve ark.'larının çalışmasında hastaların %71,8' inde Ig E aracılı, %15,5' inde Ig E aracılı olmayan ve %12,7' sinde mikst tip besin alerjisi saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda Ig E aracılı grupta 139 (%69,0), Ig E aracılı olmayan grupta 31 (%16,0), mikst grupta 30 (%15,0) hasta yer almaktadır. Verilerimiz literatürle uyumlu bulunmuştur.

Besin alerjisi genel olarak kadın ve erkek cinsiyeti benzer oranlarda etkilemekle birlikte erkeklerde bir miktar daha sık olarak gözlenmektedir (161). Ig E aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hasta sıklığı erkeklerde %69,8 kadınlarda ise %30,2 olarak bildirilmiştir (22). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların 125'i (%62,5) erkek, 75' i (%37,5) kızdır. Ayrıca hastalar Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve mikst tip besin alerjilerine göre gruplandırıldığında her üç grupta da erkek cinsiyetin baskın olduğu gösterilmiştir. Ancak gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Sezaryen ile doğan bebeklerde barsak kolonizasyonundaki gecikmenin, besin alerjisine neden olan faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür (44).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada besin alerjili hastalar arasında sezaryen oranı %78,1 bulunmuştur (162). Bizim çalışmamızda da hastaların %66,3' ünün sezaryen ile doğduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında ise doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Prematüre bebeklerde bağırsak geçirgenliğindeki artış sebebi ile besin alerjeninin alımının arttığı gösterilmiştir (163, 164). Bu artan geçirgenlik, bu bebeklerde Ig E aracılı besin alerjisi riskini arttırdığını düşündürmektedir (165, 166). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 188 alerjik hastanın 174'ü (% 92,5) matür doğum 14'ü (% 7,5) prematür doğumdur ve risk faktörü olarak değerlendirilen bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (162). Konu ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda hastaların %17,3' ünün 37 haftanın altında gestasyonel yaşa sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda prematür hasta sayısının literatüre göre fazla saptanmasının nedeni güney bölgesinin referans hastanesi olunması ve besin alerji konusu ile ilgili deneyimli uzman hekim varlığına bağlı olabilir.

Düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde sindirim ve emilim fonksiyonunun olgunlaşmamış olması sebebiyle makromoleküler intestinal absorpsiyonun artmış olması artmış besin alerjisine yol açar (167). Ayrıca olgunlaşmamış bağırsak bağışıklık sisteminden kaynaklanan yetersiz salgısal Ig A , yaşamın erken döneminde alerjenlerin daha fazla temas etmesine ve besin alerjisinin gelişmesine neden olabilir (168). Bizim çalışmamızda hastaların %8'i düşük doğum ağırlığına sahipti. Bu durum gene referans hastane olmamız ile açıklanabilir.

Amerika'da yapılan bir çalışmada besin alerjisi prevalansın 0-3 yaşları arasında pik yaptığı (%5.7) gösterilmiştir. Aynı çalışmada ilk beş yaşta besin alerjisi insidansı %8,2 olup pik tanı yaşı ise 12-17 ay (%1,9) olarak belirlenmiştir (169). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ig E aracılı besin alerji grubunda tanı yaşı 6 ay, Ig E aracılı olmayan besin alerjisi grubunda ise tanı yaşı 3 aydı (170). Bizim çalışmamızda ise tanı yaşı, ortalama $6,93 \pm 6,70$ aydır (min-max: 1-72 ay). Ig E aracılı grupta $7,47 \pm 7,57$ ay, Ig E aracılı olmayan grupta $4,47 \pm 2,54$ ay, mikst grupta ise $7,00 \pm 4,47$ ay olarak bulunmuştur. IgE aracılı olmayan grup erken dönemde gastrointestinal bulgularla prezente olması sebebiyle daha erken tanı almakta, IgE

aracılı grup ise sıklıkla ek gıda alımı sonrası semptom göstermesi nedeniyle sıklıkla 6 ay sonrası bulgu vermektedir.

Ailede atopik hastalık öyküsü bulunması besin alerji riskini arttırdığı bilinmektedir. Örneğin Avustralya’ da yapılan bir çalışmada, ailede tek bir atopik hastalık öyküsü bulunması, çocukta besin alerji riskini 1,4 kat; atopik hastalık öyküsü olan iki ve/veya daha fazla aile üyesine sahip olmak besin alerji riskini 1,8 kat arttırdığı bulunmuştur (171). Bir diğer çalışmada atopik hastalık öyküsü olan hastaların %69,4’ ünün aile bireylerinde atopik hastalık öyküsü olduğu, bunların %13’ ünün de besin alerjisi olduğu gösterilmiştir (172). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Ig E aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen 315 hastanın 127’ sinde (%40,3) ailede atopi varlığı saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda ise hastaların %27,8’ sinde anne, %16,8’ inde baba ve %10’ unda kardeşte atopi öyküsü mevcuttu.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ig E aracılı besin alerjisi olan hastalarda en sık cilt semptomları görülmüş olup; hastaların %82 ekzema, %36,5 ürtiker, %22,3 anjiyoödem, %13,5 ise kızarıklık şikayeti rapor edilmiştir. Ig E aracılı olmayan grupta ise %28,1 ekzema ve %7 kızarıklık şikayetleri saptanmıştır (170). Bizim çalışmamızda da Ig E aracılı grupta en sık semptom ekzema (%73) ve kızarıklıktır. Ürtiker ve anjiyoödem sırasıyla %21,6, %8,6 oranında görülürken, Ig E aracılı olmayan grupta ise kızarıklık sıktır. Aile tarafından ifade edilen kızarıklık diaper dermatiti ile uyumlu olması nedeniyle non IgE grubunda daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

GİS semptomları görülme oranı literatürle uyumlu bulunmuş ve Ig E grubunda %54,3, Ig E aracılı olmayan grubunda %87,1, mikst grupta %56,7 saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada anafilaksi sıklığı Ig E aracılı besin alerjisi tanılı hastaların %18,5’ unda görülmüş ve en sık sorumlu alerjenler inek sütü (%44,8), yumurta akı (%16,6) ve fındık (%16,6) olarak belirlenmiştir (170). Bizim çalışmamızda da Ig E aracılı hastaların %7,9’ unda, mikst gruptaki hastaların %10’ u anafilaksi öyküsü mevcuttu. Anafilaksi öyküsü olan hastaların %50’ sinde inek sütü %50’ sinde yumurtaya karşı anafilaksi gelişmiştir.

Yapılan bir çalışmada İSPA olan olguların % 92' sinde tolerans gelişme süre ortancası 13 aydır. Yine aynı çalışmada yumurta alerjisi olan olguların % 85' inde median tolerans gelişme süresi 46 aydır (173). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre inek sütüne karşı 2 yaş civarında % 95 oranında tolerans geliştiği bildirilmiş olup aynı çalışmada yumurta alerjisi olan 14 olgunun % 30'u 12.ayda tolerans geliştirmiştir (174). Bir çalışmada fıstık alerjisi olan 32 olgu ortalama 7 yıl takip edilmiş ancak hiçbirinde tolerans gelişmemiştir (175). Bizim çalışmamızda ise tolerans gelişen hastaların ortalama tolerans yaşları $22,40 \pm 11,18$ ay olarak hesaplanmıştır. Kore' de yapılan bir kohort çalışmasında inek sütü ilişkili enterokolit sendromu ile takipli bebeklerin 10 aylıkken %60' ı tolerans göstermiştir. Aynı çalışmada soya ilişkili enterokolit sendromu ile takipli bebeklerin 10 aylıkken %90 oranında tolerans geliştirdiği bildirilmiştir (176). İsrail' de yapılan bir kohort çalışmasında inek sütü ilişkili enterokolit sendromu ile takipli hastaların %90' ı 30 aylıkken tolerans gösterdi (177). Yapılan çalışmalarda Ig E aracılı besin alerjisi ve özellikle eşlik eden atopik hastalığı olan olguların alerjen besine karşı tolerans geliştirme sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (178, 179). Bizim çalışmamızda ise tolerans gelişme yaşı Ig E grubundaki hastalarda 21 ay, Ig E aracılı olmayan gruptaki hastalarda 15 ay, mikst gruptaki hastalarda 19 ay olarak hesaplanmıştır. Tolerans gelişim süreleri arasındaki farklılıklar toplumsal hatta aynı toplum içinde bölgesel farklılıklar gösterebilir.

Yapılan bir çalışmada 2-17 yaş arası süt alerjisi olan çocuklara yüksek derecede ısıtılmış süt ürünleri verildiğinde süt alerjisi olan doksan bir çocuğun altmış sekizinin (%75) pişmiş süt ürününü tolere edebildiği, ancak ısıtılmamış sütü tolere edemediği gösterilmiştir (180). Başka çalışmada çiğ yumurtanın dondurularak kurutulmuş hale getirilip verildiği grup ısıtılmış yumurta verilen grupta karşılaştırıldığında; dondurulmuş yumurtaya tepki gösteren önemli sayıda çocuğun, ısıtılmış yumurtayı tolere edebildiği izlenmiştir (80). Ig E aracılı olmayan alerjilerde yüksek ısılarda pişirilmiş besinlerin tolere edilebilirliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda ısıya maruz kalmış alerjenlere karşı beklenen tolerans oranları, Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde Ig E aracılı besin alerjilerinden daha düşüktür (181). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çiğ süte reaksiyon gösteren Ig E aracılı inek sütü alerjisi olan 16 hastadan 15'i (%93) sütün

fermente hali olan yoğurda da tepki gösterirken, Ig E aracılı olmayan inek sütü alerjisi olan 16 hastadan 11'inin (%68) yoğurdu tolere ettiği bildirilmiştir. Isıtılmamış süte alerjik reaksiyon gösteren Ig E aracılı grubun %81' i ısıtılmış sütü tolere ederken; ısıtılmamış süte alerjik reaksiyon gösteren Ig E aracılı olmayan grubun %100' ü ısıtılmış sütü tolere etmiştir (182). Bizim çalışmamızda fermente besinlerde %70,5, fırınlanmış besinlere %55,2, haşlanmış besinlere %54,8, anne sütüne %47,4, çiğ besinlere %44,0 ve formül besinlere %13,9 oranında semptom görülmüştür. Ayrıca fermente besinlere semptom gösterme oranı Ig E grubunda %64,7, Ig E aracılı olmayan grupta %87,1, mikst grupta %80,0 olup, fermente besinlere semptom gösterme oranının Ig E aracılı olmayan grupta Ig E grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Haşlanmış besinlere semptom gösterme oranı Ig E grubunda %53, Ig E aracılı olmayan grupta %42,9, mikst grupta %75 olup, haşlanmış besinlere semptom gösterme oranının mikst grupta Ig E aracılı olmayan grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak besin alerjisi ile ilgili bilgi ve deneyimlerimiz son yıllarda giderek artış göstermektedir. Sıklığı toplumsal farklılıklar göstermekte hatta aynı toplumda farklı bölgelerde de farklı sonuçlar olabilmektedir. Toplumsal ve/veya bölgesel çalışmalar yapılması, büyüyen bir organizma olan çocukluk döneminde gereksiz diyetlerden kaçınılması ve çocuğun büyümesi üzerine olumlu katkı sağlayacaktır. Besin alerjisi tanısında kullanılan testler tek başına tanı koydurmada yeterli olmayıp tanıda altın standart besin yükleme testleridir. Hastaların alerjenlerin ısıya maruz bırakılıp bırakılmamasına bağlı verdikleri reaksiyonlar farklılıklar göstermektedir. Gelecekte kişiselleştirilmiş bireye özgü yaklaşımlar ve tedavilerle daha sık karşılaşılacağı düşünülmektedir. Konu ile ilgili detaylı klinik araştırmalara ve ağır reaksiyonlara bağlı ölümleri önleyebilmek için toplumsal farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların 75'i (%37,5) kız, 125'i (%62,5) erkektir.
2. Ig E grubunda 139 (%69,0), Ig E aracılı olmayan grubunda 31 (%16,0), mikst grupta 30 (%15,0) hasta yer almaktadır.
3. Tanı yaşı ortalama $6,93 \pm 6,70$ ay, en küçük tanı yaşı 1, en büyük tanı yaşı 72 aydır. Ig E grubundaki hastaların tanı yaşları Ig E aracılı olmayan grubundaki hastaların tanı yaşlarından anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur.
4. Annesinde atopi olan 45 (%27,8) hasta, babasında atopi olan 27 (%16,8) hasta, kardeşinde atopi olan 20 (%10,0) hasta mevcuttur. Mikst grupta yer alan hastalarda eşlik eden atopi olma oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir.
5. Çoklu besin alerjisi görülme oranı Ig E grubunda %58,3, Ig E aracılı olmayan grubunda %51,6, mikst grupta %60,0'dır ve bu farklar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.
6. Çiğ besinlere semptom gösterme oranı Ig E grubunda %47,9, Ig E aracılı olmayan grubunda %37,5, mikst grupta %30,4'tür.
7. Fırınlanmış besinlere semptom gösterme oranı Ig E grubunda %54,4, Ig E aracılı olmayan grubunda %66,7, mikst grupta %46,4'tür. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir ($p > 0,05$).
8. Fermente besinlere semptom gösterme oranı Ig E grubunda %64,7, Ig E aracılı olmayan grubunda %87,1, mikst grupta %80,0'dir. Fermente besinlere semptom gösterme oranının Ig E aracılı olmayan grubunda Ig E grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).
9. Haşlanmış besinlere semptom gösterme oranı Ig E grubunda %53,0, Ig E aracılı olmayan grubunda %42,9, mikst grupta %75,0'tir. Haşlanmış besinlere

semptom gösterme oranının mikst grupta Ig E aracılı olmayan grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

10. Kızarıklık şikayeti görülme oranı Ig E aracılı olmayan grubunda (%93,5) Ig E grubuna göre (%73,2); ürtiker görülme oranı Ig E grubunda (%21,6) Ig E aracılı olmayan grubuna (%0,0) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Dermatit görülme oranı ise Ig E grubunda %0,0, Ig E aracılı olmayan grubunda %25,8, mikst grupta %86,7 oranındadır ve tüm gruplar birbirinden farklı bulunmuştur.

11. GİS semptomları Ig E grubunda %54,3, Ig E aracılı olmayan grubunda %87,1, mikst grupta %56,7 oranında görülmektedir. Ig E aracılı olmayan grubunda GİS semptomları görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur

12. Hastaların 195'i (%97,5) diyetle uyum göstermiş ancak 5'inde (%2,5) diyetle kaçak olmuştur. 117 (%58,5) hastaya mama başlanmıştır.

13. Klinik takipte besin alerjisi devam eden hasta sayısı 123 (%61,5), tolerans gelişen hasta sayısı ise 66 (%33,0) olmuştur. Tolerans gelişen hastaların ortalama tolerans yaşları $22,40 \pm 11,18$ ay olarak hesaplanmıştır.

14. Tolerans gelişenlerin oranı Ig E grubunda %33,1, Ig E aracılı olmayan grubunda %35,5, mikst grupta %30,0'dur.

ÖZET

Besin alerjisi tanılı olguların elektronik survey ile özelliklerinin belirlenmesi

Besin alerjisi sıklığı son yıllarda giderek artan, hastanın ve ailenin sosyal hayatını olumsuz etkileyebilen, ölüm ile sonuçlanabilen ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Besin alerjisinde semptomlar meydana geldiği immünolojik mekanizmaya göre Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan yada her iki mekanizmanın birlikte olduğu mikst tipte görülebilir. Çocukluk çağında besin alerjisi yaptığı sıklıkla gösterilen besinler süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, ağaç yemişleri, balık ve deniz ürünleridir. Anamnez ve fizik muayene oldukça önemli olup total serum Ig E, antijen spesifik Ig E, eosinofil sayısı, deri prick testleri (DPT), prick to prick testleri ve besin yükleme testleri (BYT) tanıda kullanılır. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) tanıda altın standarttır. Önlemenin henüz bir yolu olmamakla birlikte temel tedavi prensibi eliminasyon diyeti ile semptomları gidermektir.

Bu çalışmada 01.10.2017 ile 01.10.2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji polikliniğine başvurmuş besin alerjisi tanısı almış hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, klinik seyri ve prognozunun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu tarihler arasında besin alerjisi tanısı alan hastaların dosyaları hastane veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 200 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 75'i (%37,5) kız, 125'i (%62,5) erkektir. Hastalar semptomları meydana geliş mekanizmasına göre Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve mikst tip besin alerjileri olmak üzere gruplandırılmıştır. Ig E grubunda 139 (%69,0), Ig E aracılı olmayan grubunda 31 (%16,0), mikst grupta 30 (%15,0) hasta yer almaktadır. Çoklu besin alerjisi görülme oranı Ig E grubunda %58,3, Ig E aracılı olmayan grubunda %51,6, mikst grupta %60,0'dır. Çiğ ve fırınlanmış besinlere semptom gösterme oranı

kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Fakat fermente besinlere semptom gösterme oranının Ig E aracılı olmayan grupta Ig E aracılı gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Haşlanmış besinlere semptom gösterme oranının ise mikst grupta Ig E aracılı olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ürtiker Ig E aracılı grupta en sık, kızarıklık ve egzema Ig E aracılı olmayan grupta en sık, atopik dermatit ise mikst tip grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Gastrointestinal sistem semptomları ise Ig E aracılı olmayan grupta en siktir. Klinik takipte besin alerjisi devam eden hasta sayısı 123 (%61,5), tolerans gelişen hasta sayısı ise 66 (%33,0) olmuştur. Tolerans gelişen hastaların ortalama tolerans yaşları $22,40 \pm 11,18$ ay olarak hesaplanmıştır.

Besin alerjisi üzerine yapılan çalışmalar hastalığı tanıyabilmek, uygun tedavi yaklaşımında bulunabilmek için önem teşkil etmektedir. Bu çalışmalar ile uygun yaklaşım ve izlem sayesinde mortalite ve morbidite azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: Besin alerjisi, Ig E aracılı reaksiyonları, ISPA

ABSTRACT

Determination of the characteristics of the cases diagnosed with food allergy by electronic survey

Food allergy is a condition that should not be neglected, the frequency of which has increased in recent years, can negatively affect the social life of the patient and family, and can result in death. Depending on the immunological mechanism of food allergy, symptoms can be seen as IgE-mediated, non-IgE-mediated or mixed type in which both mechanisms are present. Foods that are frequently shown to cause food allergies in childhood are milk, eggs, wheat, soy, peanuts, tree nuts, fish and seafood. History and physical examination are very important, and total serum Ig E, antigen specific Ig E, eosinophil count, skin prick tests (DPT), prick to prick tests and nutrient challenge tests (BYT) are used in the diagnosis. Double-blind placebo-controlled nutrient challenge test (CCPCT) is the gold standard for diagnosis. Although there is no way to prevent it, the main treatment principle is to relieve symptoms with an elimination diet.

In this study, it was aimed to determine the demographic characteristics, laboratory findings, clinical course and prognosis of patients diagnosed with food allergy who applied to the Akdeniz University Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic between 01.10.2017 and 01.10.2020. The files of the patients diagnosed with food allergy between these dates were reviewed retrospectively through the hospital data system. 200 patients were included in the study. Of the patients included in the study, 75 (37.5%) were female and 125 (62.5%) were male. Patients were grouped according to the mechanism of occurrence of symptoms as IgE-mediated, non-IgE-mediated and mixed type food allergies. There were 139 (69.0%) patients in the IgE group, 31 (16.0%) in the non-IgE-mediated group, and 30 (15.0%) in the mixed group. The incidence of multiple food allergies was 58.3% in the IgE group, 51.6% in the non-IgE-mediated group, and 60.0% in the mixed

group. There was no significant difference between the groups when the rate of showing symptoms to raw and baked foods was compared. However, it was determined that the rate of showing symptoms to fermented foods was significantly higher in the non-IgE-mediated group than in the IgE-mediated group. It was determined that the rate of showing symptoms to boiled foods was significantly higher in the mixed group than in the non-IgE-mediated group. Urticaria was most common in the IgE-mediated group, rash and eczema were most common in the non-IgE-mediated group, and atopic dermatitis was higher in the mixed type group. Gastrointestinal system symptoms were most common in the non-IgE mediated group. In the clinical follow-up, the number of patients with ongoing food allergy was 123 (61.5%), and the number of patients who developed tolerance was 66 (33.0%). The mean age of tolerance of the patients who developed tolerance was calculated as 22.40 ± 11.18 months.

Studies on food allergy are important for recognizing the disease and for making an appropriate treatment approach. With these studies, mortality and morbidity can be reduced by appropriate approach and follow-up.

Keywords: Food allergy, Ig E mediated reactions, ISPA

KAYNAKLAR

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):717-28.
2. Arıcan Ö, OY H. Besin alerjisi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2002;2:142-6.
3. Boyce JA, Assa'a 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. *Nutrition*. 2011;27(2):253-67.
4. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):159-65.
5. 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(7):1027-35.
6. 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(3):171-80.
7. Keet C, Wood RA. Food allergy in children: Prevalence, natural history, and monitoring for resolution. This topic last updated. 2019.
8. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):35-50.
9. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergol Int*. 2016;65(4):363-9.
10. Reunala T, Brummer-Korvenkontio H, Räsänen L, François G, Palosuo T. Passive transfer of cutaneous mosquito-bite hypersensitivity by IgE anti-saliva antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(5):902-6.
11. Loveless MH. Allergy for corn and its derivatives: experiments with a masked ingestion test for its diagnosis. *J Allergy*. 1950;21(6):500-9.
12. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58(4):500-15.
13. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
14. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19; quiz 20.
15. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief*. 2013(121):1-8.
16. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):21.
17. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008;63(3):354-9.
18. Rancé F. Mustard allergy as a new food allergy. *Allergy*. 2003;58(4):287-8.

19. Rancé F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy*. 2000;55(5):496-500.
20. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331-6.
21. Dalal I, Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy*. 2002;57(4):362-5.
22. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):47-55.
23. Bingol A, Uygun DFK, Akdemir M, Erengin H, Buyuktiryaki B, Sackesen C, et al., editors. Clinical phenotypes of childhood food allergies based on immune mechanisms: A multicenter study. *Allergy and asthma proceedings*; 2021: OceanSide Publications.
24. Sharma HP, Bansil S, Uygungil B. Signs and Symptoms of Food Allergy and Food-Induced Anaphylaxis. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1377-92.
25. Breiteneder H, Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(3):261-7.
26. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):710-20.
27. Bischoff S, Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20(2):156-61.
28. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):3-12; quiz 3.
29. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):821-30; quiz 31.
30. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):331-41.
31. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2005;128(4):1089-113.
32. Ko J, Mayer L. Oral tolerance: lessons on treatment of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(12):1299-303.
33. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(11):977-85.
34. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):417-23.
35. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(1):135-43. e12.
36. Martino DJ. Epigenetic mechanisms in food allergy. *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*. 2019:1293-306.
37. Liu X, Zhang S, Tsai HJ, Hong X, Wang B, Fang Y, et al. Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(7):991-8.
38. Hourihane JOB, Dean T, Warner J. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Bmj*. 1996;313(7056):518-21.
39. Amoli M, Hand S, Hajeer A, Jones K, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes & Immunity*. 2002;3(4):220-4.

40. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(3):636.
41. Krogulska A, Borowiec M, Polakowska E, Dynowski J, Młynarski W, Wasowska-Królikowska K. FOXP3, IL-10, and TGF- β genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *Journal of clinical immunology*. 2011;31(2):205-15.
42. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):716-21.
43. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798-806.e13.
44. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *Journal of Allergy and clinical Immunology*. 2003;112(2):420-6.
45. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):275-9.
46. Hesselmar B, Saalman R, Rudin A, Adlerberth I, Wold A. Early fish introduction is associated with less eczema, but not sensitization, in infants. *Acta Paediatrica*. 2010;99(12):1861-7.
47. Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet Prospective 5-year follow-up of high-risk infants with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1994;5(S5):26-8.
48. Luccioli S, Zhang Y, Verrill L, Ramos-Valle M, Kwegyir-Afful E. Infant feeding practices and reported food allergies at 6 years of age. *Pediatrics*. 2014;134(Supplement 1):S21-S8.
49. KAJOSAARI M, SAARINEN UM. PROPHYLAXIS OF ATOPIC DISEASE BY SIX MONTHS' TOTAL SOLID FOOD ELIMINATION: Evaluation of 135 Exclusively Breast-fed Infants of Atopic Families. *Acta Pædiatrica*. 1983;72(3):411-4.
50. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(4):320-7.
51. Burgess JA, Dharmage SC, Allen K, Koplin J, Garcia-Larsen V, Boyle R, et al. Age at introduction to complementary solid food and food allergy and sensitization: A systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019;49(6):754-69.
52. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1331-6.
53. Fälth-Magnusson K, Kjeltman NM. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy—a 5-year follow-up of a randomized study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1992;89(3):709-13.
54. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson S, Öman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clinical & Experimental Allergy*. 1991;21(2):195-202.
55. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo Jr CA, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced

- allergy and asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(5):1373-82.
56. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(2939).
 57. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2004;4(3):221-9.
 58. Acar Tek N. Bölüm 7 Besin Alerjileri. 2016.
 59. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25.e43.
 60. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(5):1114-24.
 61. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2939.
 62. Chin JJ. Revisiting the "hygiene hypothesis" in gastrointestinal allergy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18(6):705-10.
 63. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
 64. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46.
 65. 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(4):990-7.e1-2.
 66. 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.
 67. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):379-83.
 68. Efe HP. İnek sütü alerjisi olan olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. 2015.
 69. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):265-9.
 70. Martins P, Borrego LM, Pires G, Pinto PL, Afonso AR, Rosado-Pinto J. Sheep and goat's milk allergy--a case study. *Allergy*. 2005;60(1):129-30.
 71. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front Immunol*. 2018;9:2939.
 72. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(11):1054-63.
 73. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life: clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45(8):587-96.
 74. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):594-602.
 75. Bishop J, Hill D, Hosking C. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *The Journal of pediatrics*. 1990;116(6):862-7.

76. Kucukosmanoglu E, Yazı D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Bakirci N, et al. Prevalence of egg sensitization in Turkish infants based on skin prick test. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(3):141-4.
77. Kılıç M, Taşkın E. Evaluation of the clinical features of children diagnosed with IgE-mediated food allergy. *Asthma Allergy Immunology*. 2015;13(1):6-14.
78. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(5):932-42.
79. Caubet JC, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):427-43, xi.
80. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;100(2):171-6.
81. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(5):977-83. e1.
82. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(3):583-8.
83. Crespo J, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy*. 2003;58(2):98-113.
84. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk α -livetın (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;93(5):932-42.
85. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, De Las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy*. 2001;56(8):754-62.
86. Fuentes Aparicio V, Sánchez Marcén I, Pérez Montero A, Baeza ML, de Barrio Fernández M. Allergy to mammal's meat in adult life: immunologic and follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(3):228-31.
87. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):410-5.
88. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(5):1210-8. e4.
89. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2001;1(3):243-8.
90. Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(5):563-72.
91. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina*. 2019;55(7):400.
92. Inomata N. Wheat allergy. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009;9(3):238-43.
93. Tatham A, Shewry P. Allergens to wheat and related cereals. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(11):1712-26.
94. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(3):243-8.
95. Dannaeus A, Inganäs M. A follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE- and IgG-antibody levels to milk, egg and fish. *Clin Allergy*. 1981;11(6):533-9.

96. 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(6 Suppl):S1-58.
97. Şaşıhüseyinoğlu AŞ, KONT ÖZHAN A, Serbes M, Duyuler GA, Bingöl G, YILMAZ M, et al. Çocukluk yaş grubunda deri testi ile allerjen duyarlılığının dağılımı. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2017;15(1):43-8.
98. Simons FE. Peanut allergy: recent advances. *Pediatr Res*. 2003;54(3):291-2.
99. Sicherer SH, Furlong TJ, Muñoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):128-32.
100. De Leon MP, Glaspole IN, Drew AC, Rolland JM, O'Hehir RE, Suphioglu C. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(9):1273-80.
101. Lehrer SB, Horner WE, Reese G. Why are some proteins allergenic? Implications for biotechnology. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(6):553-64.
102. Fuentes MM, Palacios R, Garcés M, Caballero ML, Moneo I. Isolation and characterization of a heat-resistant beef allergen: myoglobin. *Allergy*. 2004;59(3):327-31.
103. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1210-8.e4.
104. Sloane D, Sheffer A. Oral allergy syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22(5):321-5.
105. Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(10):795-800.
106. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):935-40.
107. Adatia A, Clarke AE, Yanishevsky Y, Ben-Shoshan M. Sesame allergy: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2017;10:141-51.
108. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322-6.
109. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.
110. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy*. 2016;71(10):1405-13.
111. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(12):751.
112. Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):805-19.
113. Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78-88.
114. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(5 Pt 2):1059-65.
115. Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2002;89(6):65-8.

116. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(1):S61-S6.
117. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):545-52.
118. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344-54.
119. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):891-4.
120. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107-18.
121. Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2017;139(3).
122. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1215-23.
123. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7.
124. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191-3.
125. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(8):1033-40.
126. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-50.
127. Wasserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S7.
128. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):981-9.
129. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-65.
130. DAVID TJ. **Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives.** *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77(4):370-.
131. Sporik R, Henderson J, Hourihane JO. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with allergy in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(3):378-86.
132. UK NCGC. Drug allergy: Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. 2014.
133. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. *Nelson textbook of pediatrics e-book*: Elsevier Health Sciences; 2007.
134. 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.
135. Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;110(3):515-6.
136. 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 Practical Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(2):221-9.
137. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, 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.
138. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy*. 2007;62(7):729-32.
139. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy*. 2010;65(1):2-6.
140. ALTINTAŞ D, BÜYÜKTİRYAKI A, ÇAĞDAŞ AYVAZ D, BABAYİĞİT HOCAOĞLU A, BİNGÖL G, BİNGÖL A, et al. *Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi 2017*. 2017.
141. Tuano KS, Davis CM. Utility of component-resolved diagnostics in food allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2015;15(6):1-8.
142. Sato S, Yanagida N, Ohtani K, Koike Y, Ebisawa M. A review of biomarkers for predicting clinical reactivity to foods with a focus on specific immunoglobulin E antibodies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):250-8.
143. CENGİZLİER R. Bileşene Bağlı Tanı. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 9(2):63-8.
144. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(4):883-8.
145. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(1):222-4. e4.
146. MISIRLIOĞLU ED, BOSTANCI İ. *Besin Alerjisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 7(4):206-13.
147. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy: mechanisms, diagnosis, and management in children. *Pediatric Clinics*. 2002;49(1):73-96.
148. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010;36(1):5.
149. Eigenmann P. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy*. 2005;60:6-9.
150. Krugman SD, Chiaramonte DR, Matsui EC. Diagnosis and management of food-induced anaphylaxis: a national survey of pediatricians. *Pediatrics*. 2006;118(3):e554-e60.
151. 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. *Journal of Allergy and clinical immunology*. 2010;126(6):1119-28. e12.
152. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
153. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *The Journal of clinical investigation*. 1988;82(6):1826-32.
154. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks Jr AW, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(11):986-93.
155. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(6):1622.

156. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(6):1368-74.
157. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):207-13.
158. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):30-40.
159. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-56.
160. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(12):751-65.
161. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(4):798-806. e14.
162. Aktaş S, Say A. Perinatal ve Süt Çocukluğu Döneminde Alerjik Hastalıklara Eğilim Yarattığı Düşünülen Olası Risk Faktörleri. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2019;9(2).
163. Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, Levinsky RJ. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Archives of Disease in Childhood*. 1982;57(5):369-72.
164. Weaver LT, Laker MF, Nelson R. Intestinal permeability in the newborn. *Archives of Disease in Childhood*. 1984;59(3):236-41.
165. Kuitunen M, Savilahti E, Sarnesto A. Human α -lactalbumin and bovine β -lactoglobulin absorption in infants. *Allergy*. 1994;49(5):354-60.
166. SOOTHILL JF, STOKES CR, TURNER MW, NORMAN AP, TAYLOR B. Predisposing factors and the development of reaginic allergy in infancy. *Clinical & Experimental Allergy*. 1976;6(4):305-19.
167. McNeish A. Enzymatic maturation of the gastrointestinal tract and its relevance to food allergy and intolerance in infancy. *Annals of allergy*. 1984;53(6 Pt 2):643-8.
168. Taylor B, Norman A, Orgel H, Turner M, Stokes C, Soothill J. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *The Lancet*. 1973;302(7821):111-3.
169. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2016;16(1):1-8.
170. Köken G. Çocukluk Çağı Besin Alerjilerinin Klinik Fenotiplendirmesi. 2019.
171. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang MLK, et al. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013;10(11):5364-77.
172. Pyrhönen K, Hiltunen L, Kaila M, Näyhä S, Läärä E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(1pt2):e124-e32.
173. Penin M, Leal M, Carrasco JG, González P, Frías EG. A retrospective study of allergic diseases in children with food hypersensitivity. *Allergologia et immunopathologia*. 2009;37(5):274-6.
174. Soylu E. Besin alerjili çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. 2010.

175. Sicherer SH. Diagnosis and management of childhood food allergy. *Current problems in pediatrics*. 2001;31(2):39-57.
176. Hwang J, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(6):425-8.
177. 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. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):647-53. e3.
178. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S, editors. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2010.
179. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(4):371-7.
180. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(2):342-7. e2.
181. Upton J, Nowak-Węgrzyn A. The Impact of Baked Egg and Baked Milk Diets on IgE- and Non-IgE-Mediated Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;55(2):118-38.
182. Uncuoglu A, Yologlu N, Simsek IE, Uyan ZS, Aydogan M. Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(6):560-6.

75

Ailede Besin alerjisi: ☐ yok ☐ var (.....)	
Evde yemeği kim pişiriyor:	
Besin formu? ☐ Çiğ ☐ Fırınlanmış ☐ Fermente ☐ Haşlanmış	Tamı yaşı: 1) 0-6 ay 2) 6-12ay 3) ≥12 ay
Semptomlar: ☐ Ürtiker ☐ Anjioödem ☐ Kızarıklık ☐ Anafilaksi ☐ Oral Alerji Sendromu ☐ Atopik Dermatit ☐ Alerjik Rinit ☐ Alerjik Konjonktivit ☐ Alerjik Rinokonjonktivit ☐ Wheezing ☐ Gaitada kan ☐ Mukuslu gaita ☐ Huzursuzluk Batın distansiyonu ☐ Karın ağrısı ☐ İshal ☐ Kusma ☐ Perianal eritem ☐ Büyüme gelişme geriliği ☐ Beslenmeyi red ☐ Diğer :	
Anafilaksi geliştirdi ise hangi besin?	
Eşlik eden atopik hastalık: 1)Yok 2) Var	
Sorumlu Besinler : ☐ Tekli besin alerjisi ☐ Çoklu besin alerjisi ☐ İnek Sütü ☐ Keçi sütü ☐ Yumurta ☐ Buğday ☐ Susam ☐ Badem ☐ Fındık ☐ Ceviz ☐ Antep fıstığı ☐ Kaju ☐ Yer fıstığı ☐ Soya ☐ Mercimek ☐ Nohut ☐ Fasulye ☐ Balık ☐ Deniz ürünleri ☐ Diğer:	
Tamı: ☐ Total IgE:.....kU/L ☐ Spesifik IgE : ☐ Süt sIgE:.....kU/L ☐ Keçi sütü sIgE:.....kIU/L ☐ Dana eti sIgE:.....kU/L	

☐ Yumurta akı sIgE:.....kU/L	☐ Yumurta sarısı sIgE:.....kU/L
☐ Buğday sIgE:.....kU/L	☐ Susam sIgE:.....kU/L
☐ Badem sIgE:.....kU/L	☐ Fındık sIgE:.....kU/L
☐ Ceviz sIgE:.....kU/L	☐ Antep fıstığı sIgE:.....kU/L
☐ Kaju sIgE:.....kU/L	
☐ Yer fıstığı sIgE:.....kU/L	☐ Soya sIgE:.....kU/L
☐ Mercimek sIgE:.....kU/L	☐ Nohut sIgE:.....kU/L
☐ Fasulye sIgE:.....kU/L	
☐ Balık sIgE:kIU/L	☐ Deniz ürünleri sIgE:.....kU/L
☐ Diğer sIgE:.....kU/L	
☐ Deri prick testi: ☐ Süt.....mm	☐ Keçi sütü.....mm
☐ ☐ Dana eti.....mm	
☐ Yumurta akı.....mm	☐ Yumurta sarısı.....mm
☐ ☐ Tavuk eti.....mm	
☐ Buğday.....mm	
☐ Susam.....mm	
☐ Badem.....mm	☐ Fındık.....mm
☐ Ceviz.....mm	☐ Antep fıstığı.....mm
☐ Kaju.....mm	
☐ Yer fıstığı.....mm	☐ Soya.....mm
☐ Mercimek.....mm	☐ Nohut.....mm
☐ Fasulye.....mm	☐
☐ Balık.....mm	☐ Deniz ürünleri.....mm
☐ Diğer.....mm	
☐ Prick to Prick :	☐ Bileşene dayalı tanı
Eliminasyon Diyeti (birden fazla işaretlenebilir)	
1. Sorumlu besin diyetten çıkartıldı	
2. Çapraz reaktifler diyetten çıkartıldı (dana eti, diğer sütler, soya)	

3. Anneye sorumlu besin diyeti önerildi	
4. Anneye çapraz reaktif diyeti önerildi	
5. Anneye kalsiyum desteği önerildi	
6. İleri derecede hidrolize formula başlandı	
7. Aminoasit bazlı formula önerildi	
8. Pirinç bazlı formula önerildi	
9. Bebeğe ek gıda başlandı	
10. Diğer besin diyetleri	
Eliminasyon Diyet Yanıtı: ☐ Tam yanıt ☐ Kısmi yanıt: 1. Kan-mukus az ancak devam 2. Kan yok mukus devam ☐ Yanıtsız: (yanıtsız ise ek öneri ne oldu?) 1. Ek öneri yok 2. Başka besin eliminasyona eklendi 3. Yoğun hidrolize formula 4. Aminoasit bazlı formula 5. Pirinç bazlı formula 6. Diğer :	
Klinik takipte ne oldu ? 1. Besin alerjisi devam ediyor 2. Tolerans gelişti (zamanı).....ay 3. Tolerans gelişti ancak ek atopik hastalık gelişti.....	