



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BESİN ALERJİLERİNDE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMAİL KAYTAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman

Doç. Dr. EMİN ÖZKAYA

İSTANBUL
(2016)



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BESİN ALERJİLERİNDE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMAİL KAYTAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İSTANBUL-2016

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

İsim ve soy isim

Tarih

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok değerli bilgi ve tecrübelerini aktaran tez danışmanım Doç. Dr. Emin ÖZKAYA'ya,

Mesleki birikimlerinden çok şey öğrendiğim, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Birbirimize destek olup güzel günler geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte özveriyle çalıştığımız Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ve personellerine,

Beni yetiştirip bugünlere getiren; sonsuz sevgi, fedakarlık ve yardımlarını hep hissettiğim annem, babam ve abime,

Ailemizin gülen yüzü, ilk göz ağrımız Metin İnan'a,

Üniversite yıllarından bu yana beraber yürüdüğüm, Cerrahpaşa Organizasyon ve Proje Derneği üyelerine,

Tez sürecinde desteğini hiç esirgemeyen, bundan sonra da hep yanımda olacağını bildiğim, müstakbel eşim Büşra'ya,

Sevgilerimi, minnettarlığımı sunarım.

Dr. İsmail KAYTAN

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI BESİN ALERJİLERİNDE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Besin alerjileri; immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, immünglobulin E (Ig E) aracılı olan ve ya Ig E aracılı olmayan şeklinde iki farklı reaksiyonun aracılık ettiği, besine karşı gelişen anormal yanıt şeklinde tanımlanabilir

Dünya genelinde çocukluk çağı besin alerjisi prevalansında belirgin bir artış görülmektedir. Görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermekle beraber besin alerjisinin çocuklarda yaklaşık % 8 oranında görüldüğü düşünülmektedir.

Besin alerjilerinin oluşumunda oldukça karmaşık patolojik mekanizmalar rol oynar. Oluşan immünolojik yanıt; kişinin yaşı ve genetik yapısı, besin proteinlerinin kimyasal özellikleri ve hedef organların duyarlılıklarına göre değişim gösterir

Literatürde çocukluk çağında görülen astım ve alerjik rinit hastalıklarında oksidatif stres parametrelerinin değişimini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda alerjik çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Bu da oksidatif stresin alerjik hastalıkların patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak literatürde farklı besin alerjisi grupları arasında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı yayın bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 01.04.2015 ve 10.02.2016 tarihleri arasında çocuk alerji polikliniklerimizde besin alerjisi tanısı ile takip edilmekte olan ve öncesinde besin alerjisi olup sonraki izlemlerinde tolerans geliştirmiş olan toplam 90 hasta ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı gruplara ayrılan bu deneklerin hemogram, C-Reaktif Protein (CRP), total Ig E, besin spesifik Ig E ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Bu yolla; farklı besin alerjisi gruplarında ve besin alerjisine tolerans geliştirmiş hastalarda oksidatif stres parametrelerinin dağılımı ve tolerans gelişimi üzerine olası etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında besin alerjisi gruplarında kontrol gruplarına göre oksidatif stresin arttığı saptanmıştır. Değerler incelendiğinde tedaviye uyum bozuldukça TOS düzeylerinin arttığı, TAS düzeylerinin azaldığı; tedaviye uyum arttıkça, tolerans geliştikçe TOS düzeylerinin azaldığı, TAS düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar; diğer çocukluk çağı alerjik hastalıklarında da olduğu gibi, çocukluk çağı besin alerjilerinin patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN CHILDHOOD FOOD ALLERGY

Food allergy can be defined as abnormal responses developing against food which are mainly triggered by two different immunological mechanisms as IgE mediated and non-IgE mediated reactions.

The global prevalence of childhood food allergy has been increasing significantly. Although the incidence of childhood food allergy differs according to geographical regions, it is thought that the approximate incidence is about 8% in children.

Complex pathological mechanisms are involved in the formation of food allergy. The immunological response varies depending on patient's age, genetic structure and also the sensitivity of target organs according to chemical properties of food proteins.

There are some available studies in literature, examining the changes in oxidative stress parameters in childhood asthma and allergic rhinitis. These studies have shown that oxidative stress levels increase in allergic children. This suggests that the oxidative stress plays a role in the pathogenesis of allergic diseases

A total of 25 healthy children as control group and 90 patients with current or previous clinical diagnosis of food allergy admitted to Bezmialem Vakif University Pediatric Allergic Diseases Department between April 2015 and February 2016 were recruited to the study. These children are divided into different groups. Their total blood counts, CRP levels, total IgE levels, food specific IgE levels and oxidative stress parameters are assessed. In this way; it's aimed to investigate the differences of oxidative stress levels within different food allergy groups and the possible effects of oxidative stress parameters on the development of tolerance against food allergy.

The given the results of our study demonstrated increased levels of oxidative stress in patient groups compared to control group. Data obtained shows that the impairment of treatment compliance increases TOS levels and decreases TAS levels while development of tolerance against food allergy decreases TOS levels and increases TAS levels. These findings suggest that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of food allergies as in other allergic disease.

İÇİNDEKİLER

<u>TEŞEKKÜR</u>	IV
<u>ÖZET</u>	V
<u>ABSTRACT</u>	VI
<u>İÇİNDEKİLER</u>	VII
<u>TABLO LİSTESİ</u>	IX
<u>ŞEKİL LİSTESİ</u>	X
<u>KISALTMALAR</u>	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tarihçe.....	3
2.2. Tanım.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etyopatogenez.....	5
2.4.1. Barsak Bariyeri.....	5
2.4.2. Oral Tolerans Oluşması.....	5
2.4.3. İmmün Cevap.....	7
2.4.4. Besin Alerjenleri	11
2.4.4.1. İnek Sütü.....	12
2.4.4.2. Yumurta.....	15
2.4.4.3. Balık ve Deniz Ürünleri.....	15
2.4.4.4. Fındık, Fıstık ve Diğer Yağlı Tohumlar.....	15
2.4.4.5. Tahıllar.....	16
2.4.4.6. Etler.....	16
2.4.4.7. Meyveler.....	16
2.4.4.8. Sebzeler ve Kuru Baklagiller.....	17
2.4.4.9. Çikolata.....	17
2.4.4.10. Bal.....	17
2.4.4.11. İçecekler.....	17
2.4.4.12. Gıda Katkı Maddeleri.....	17
2.5. Klinik Bulgular.....	17
2.5.1. Sistemik Reaksiyonlar.....	18

2.5.2. Cilt Reaksiyonları.....	19
2.5.3. Gastrointestinal Sistem Reaksiyonları	19
2.5.4. Solunum Sistemi Reaksiyonları.....	21
2.6. Tanı.....	22
2.7. Tedavi.....	30
2.8. Korunma.....	31
2.9. Alerjik Hastalıklarda Oksidatif Stres Parametreleri.....	32
2.9.1. Serbest radikaller ve Oksidatif Metabolizma.....	32
2.9.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı.....	33
2.9.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri.....	34
2.9.4. Total Oksidatif Seviye.....	36
2.9.5. Total Antioksidan Seviye.....	38
2.9.6. Oksidatif stres indeksi.....	38
3. MATERYAL VE METOD.....	38
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR.....	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Besin alerjisi semptomları	18
Tablo 2: Besin alerjisinde kullanılan tanı yöntemleri.....	22
Tablo 3: CoMiSS skarlama sistemi.....	24
Tablo 4: Pozitif prediktif değeri %95 olan besine spesifik Ig E düzeyleri	26
Tablo 5: Antioksidan savunma sistemleri.....	37
Tablo 6: Tüm gruplarda yer alan deneklerin toplam sayıları ve yaş ortalamaları.....	42
Tablo 7: Gruplara göre cinsiyet dağılım yüzdeleri.....	42
Tablo 8: Hasta gruplarında başvuru şikayetlerinin görülme yüzdeleri.....	43
Tablo 9: Hasta gruplarında şikayetlerin başlangıç zamanlarının karşılaştırılma yüzdeleri.....	43
Tablo 10: Gruplara göre şikayetlerin başlangıcında beslenme şekillerinin yüzdeleri.....	44
Tablo 11: Gruplara göre babada atopi görülme sıklıklarının yüzdeleri.....	44
Tablo 12: Gruplara göre annede atopi görülme sıklıklarının yüzdeleri.....	45
Tablo 13: Gruplara göre annelerin hamileliklerinde yoğurt tüketimlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 14: Gruplara göre annelerin hamileliklerinde sigara maruziyetlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 15: Gruplara göre ilave alerjik hastalık geliştirme yüzdelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 16: Hastaların başvuru şikayetlerine göre ilave alerjik hastalık geliştirme yüzdeleri.....	47
Tablo 17: İnek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş hasta grubunda tam hidrolize mama kullanımına göre tolerans geliştirme yaş aralıklarının yüzdeleri.....	48
Tablo 18: Gruplara göre eozinofili görülme sıklıklarının yüzdeleri.....	48
Tablo 19: Gruplara göre Ig E yüksekliği görülme sıklıklarının yüzdeleri.....	48
Tablo 20: Aktif besin alerjisi bulunan hasta gruplarında spesifik Ig E yüksekliklerinin karşılaştırılma yüzdeleri.....	49

Tablo 21: Gruplara göre TOS ve TAS değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	50
Tablo 22: Tedaviye uyuma göre TOS ve TAS değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Besinlere karşı gelişen reaksiyonların sınıflandırılması	4
Şekil 2: İmmünopatolojisine göre besin alerjilerinin spekturumu.....	7
Şekil 3: Ig E aracılı besin alerjisine genel bakış.....	9
Şekil 4: Ig E aracılı ve Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde alerjik reaksiyon gelişimi....	12
Şekil 5: Ig E aracılı besin alerjilerinde tanı algoritması	28
Şekil 6: Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde tanı algoritması	29

KISALTMALAR

Ig E:	İmmünglobulin E
Ig A:	İmmünglobulin A
Ig G:	İmmünglobulin G
Ig M:	İmmünglobulin M
GIS:	Gastrointestinal Sistem
TOS:	Total Oksidan Seviye
TAS:	Total Antioksidan Seviye
CRP:	C-Reaktif Protein
CDC:	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
MALT:	Mucosa Associated Lymphoid Tissue

GALT:	Gut Associated Lymphoid Tissue
İL:	İnterlökin
T reg:	Regülatuar T hücreleri
PG:	Prostoglandin
LT:	Lökotrien
PAF:	Platelet Aktive Edici Faktör
BPIES:	Besin Proteini ile İndüklenen Enterokolit Sendromu
ALA:	Alfa- Laktoalbumin
BLG:	B- Laktoglobulin
İSA:	İnek Sütü Alerjisi
BSA:	Bovin Serum Albumin
ÇKPKBP :	Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi
nsLTP:	Nonspesifik Lipid Transfer Proteini
CoMiSS:	Cow's Milk-related Symptom Score
SOTİ:	Spesifik Oral Tolerans İndüksiyonu
ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
MAD:	Malondialdehit
OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Besin alerjileri; immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, immünglobulin E (Ig E) aracılı olan ve ya Ig E aracılı olmayan şekilde iki farklı reaksiyonun aracılık ettiği, besine karşı gelişen anormal yanıt şeklinde tanımlanabilir (1).

Dünya genelinde çocukluk çağı besin alerjisi prevalansında belirgin bir artış görülmektedir. Görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermekle beraber besin alerjisinin çocuklarda yaklaşık % 8 oranında görüldüğü düşünülmektedir. Besin alerjilerine her yaş grubunda rastlanmakla beraber en sık olarak 0-3 yaş grubunda görülmektedirler. Pek çok küçük çocukta besin alerjisi birkaç yıl içinde kaybolur ve bu durum tolerans gelişimi olarak ifade edilir. Besin alerjisi bulunan çocukların ilgili besinden sakınmalarını sağlamak şarttır ancak besin kısıtlamasının yetersiz ve dengesiz beslenmeye yol açmamasına da dikkat edilmelidir (2).

Çocuklarda besin alerjisi atopik yatkınlığın bir göstergesidir. Ciddi atopik dermatiti olan çocukların %35'inde besin alerjisi saptanmaktadır. 'Atopik yürüyüş' terimi süt çocukluğu dönemindeki atopik dermatitin ileriki yaşlarda alerjik rinit ve alerjik astıma ilerlemesini tanımlar. Bu nedenle atopik bir çocuğun sonraki yaşamındaki alerjik semptomlarının takibi açısından besin alerjisinin erken yaşta tanımlanması önemlidir (3). Besin alerjisi hayatı tehdit eden ciddi anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir. Erken tanı bu reaksiyonların önlenmesi açısından da yarar sağlayacaktır (4).

Besin alerjilerinin oluşumunda oldukça karmaşık patolojik mekanizmalar rol oynar. Oluşan immünolojik yanıt; kişinin yaşı ve genetik yapısı, besin proteinlerinin kimyasal özellikleri ve hedef organların duyarlılıklarına göre değişim gösterir (5). Gastrointestinal mukozal bariyerin fiziksel (mukus, sıkı epitelial hücre aralıkları, asitler ve enzimler) ve immünolojik kompleks bir yapısı vardır. Bu bariyer sisteminin fonksiyonunda bozulma besin alerjisinin gelişiminde etken olabilir. Örneğin sekretuar immünglobulin A (Ig A) eksikliğinde, barsak bariyerinin bileşenlerinin gelişimsel immatüritesi artmış besin alerjisi prevalansından sorumlu tutulabilir (5). Gastrointestinal sistem (GIS) yüzeyini kaplayan tek katlı epitel, her gün bol miktarda besin antijeniyle karşılaşır. İntestinal yüzeyde besin proteinleriyle bu kadar yoğun temas olmasına rağmen göreceli olarak az sayıda bireyde besin alerjisi görülür. Bu durum besin proteinlerine tolerans gelişmesi nedeniyledir. Oral tolerans oluşumunda gastrointestinal mukozal bariyer içinde yer alan çok sayıda farklı hücrenin merkezi rolü vardır. Besin alerjenleri ile temas sonrası mast hücrelerinin ve bazofillerin üzerindeki reseptörlere besine özgü Ig E antikorlarının bağlanması sonucu bu hücrelerin aktivasyonunun gerçekleşmesiyle güçlü mediatör ve sitokinlerin salınımı sonucu IgE aracılı reaksiyonlar gelişir. Ig E aracılı olmayan hücrel ve humoral mekanizmlarla da besin alerjisi reaksiyonları gelişebilir (5). Oluşan bağışıklık yanıtının altında çok farklı mekanizmalar olduğu yapılan yeni çalışmalarla ortaya çıkarılmaktadır. Örneğin; son zamanlarda mukozal bağışıklık yanıtının şekillenmesinde barsak florasının rolüne daha fazla dikkat çekilmeye başlanmıştır.

Besin alerjilerine genetik olarak yatkın bebeklerde sezaryenle doğumun, normal vajinal yol ile doğuma göre besin alerjisi gelişimi açısından daha riskli olduğuna dair çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, normal vajinal yol ile doğumlarda vajinal kanaldan bebeğe geçen ve doğumdan sonraki ilk saatlerde barsaklarda kolonize olmaya başlayan bakterilerin, bağışıklık sisteminin uygun şekilde gelişimi için ilk uyaranlar olabileceği vurgulanmaktadır (6).

Besin alerjilerin patofizyolojisi oldukça karmaşık olup henüz tam manasıyla aydınlatılamamıştır. Bu konuda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Duyarlı olunan besin tipine göre tolerans gelişme oranlarının ve sürelerinin farklı olması, besin alerjilerinde farklı patofizyolojik süreçlerin işlediğini düşündürmektedir. Örneğin inek sütü, yumurta alerjilerinde tolerans daha erken gelişirken; deniz ürünleri ve yer fıstığı alerjilerinde duyarlılık ömür boyu sürebilmektedir (6).

Oksidatif stres vücudumuzdaki prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin prooksidanlardan yana arttığı durumdur. Oksidatif stres terimi, sonunda hücre hasarı ile sonuçlanan serbest radikallerin ve diğer aktif moleküllerin ortaya çıktığı bir düzine kimyasal reaksiyon şeklinde tanımlanır. Günümüzde oksidatif stres, birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkileriyle hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (7). Daha önce yapılan çalışmalarda çocukluk çağında görülen astımda ve alerjik rinitte, Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) çalışılmıştır. Bu çalışmalarda izlenen alerjik çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin yükselmiş olduğu sonucuna varılmıştır (8, 9). Bir diğer çalışmada ise İmmünglobulin E (Ig E) aracılıklı besin alerjileri ile Ig E aracılıklı olmayan besin alerjileri karşılaştırıldığında, total antioksidan stres (TAS) düzeylerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (10).

Literatürde farklı besin alerjisi grupları arasında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmada 01.04.2015 ve 10.02.2016 tarihleri arasında çocuk alerji polikliniklerimizde besin alerjisi tanısı ile takip edilmekte olan hastalar ve öncesinde besin alerjisi olup sonraki izlemlerinde tolerans geliştirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı besin alerjisi gruplarına ayrılan bu hastaların hemogram, C-Reaktif Protein (CRP), total Ig E, serum spesifik Ig E ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Bu yolla; farklı besin alerjisi gruplarında ve besin alerjisine tolerans geliştirmiş hastalarda oksidatif stres parametrelerinin dağılımı ve tolerans gelişimi üzerine olası etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

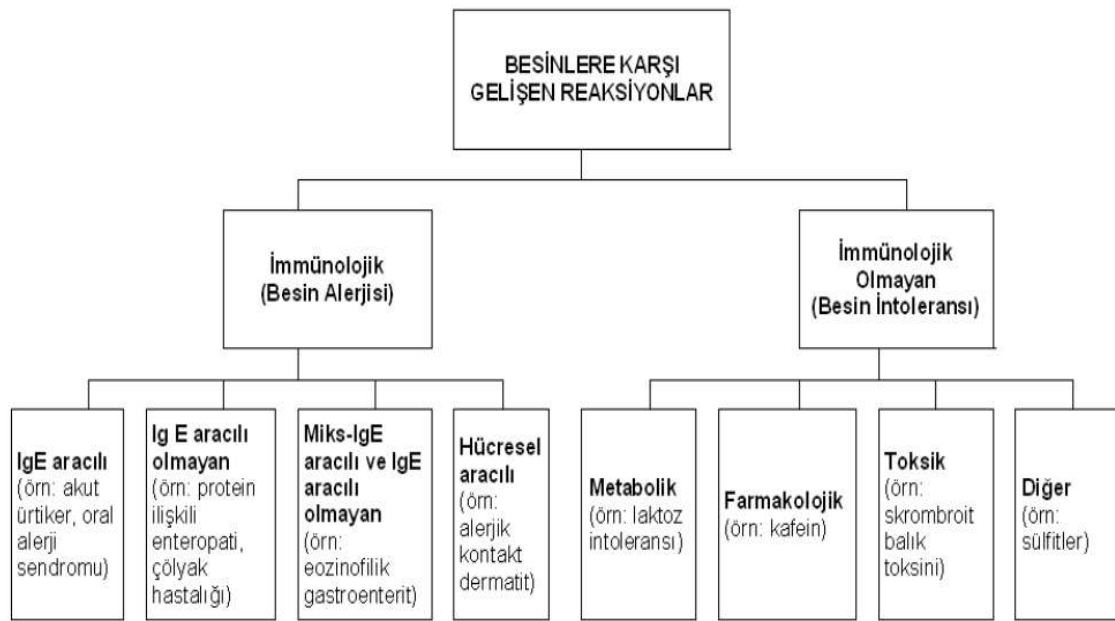
2.1. Tarihçe

Besinlere bağılı ilk beklenmeyen reaksiyon 2000 yıl önce inek sütüne karşıdır Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Eski Roma’da çoğu kişinin güvenle yediğı bazı besinlerin bazı kişilerde nadir bir hastalık yaptığı belirtilmiştir. 1921’de Prausnitz ve Kustner balık alerjisi modeliyle ilk kez alerjik reaksiyonu tanımlamışlardır. Balık alerjik bireyin serumunu duyarlanmamış bireye enjekte edip daha sonra serumu intradermal uygulayarak ödem plağı oluşturmuşlardır (11). 1950’de ilk kez tek kör plasebo kontrollü 1976’da çiftkör plasebo kontrollü besin yüklemesi çalışmaları yayınlanmıştır (12).

2.2. Tanım

Besin alerjileri; immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, Ig E aracılı olan ve ya Ig E aracılı olmayan şekilde iki farklı reaksiyonun aracılık ettiğı, besine karşı gelişen anormal yanıt şeklinde tanımlanabilir (1).

Besinlerin neden olduğı düşünölen her türlü olumsuz etkiyi besin alerjisi olarak tanımlamak doğru değildir. Besinlerin bizzat kendilerinin ya da besinlerle birlikte alınabilecek başka etkenlerin, immünolojik ya da immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşturabileceğı her türlü anormal tabloya besin reaksiyonu denir. Besin reaksiyonlarını iki gruba ayırabiliriz: Birinci grup herhangi bir alerjenin ve ya bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonunun söz konusu olmadığı; diğör mekanizmalarla oluşan, anormal yanıtların bulunduğı “besin intoleransı” olarak nitelendirilen gruptur. Besin intoleransı konağın fizyolojik özelliklerine bağımlı şekilde gelişir. Örneğın; metabolik bir bozukluk olan laktoz intoleransı, laktaz enziminin eksikliğinde oluşur. Yine bu grup içinde yer alan toksik reaksiyonlar ise besinin özelliklerine bağımlı şekilde gelişir. Toksik madde içeren (fazla histamin içeren balık türleri) ya da farmakolojik madde içeren besinlerin (eski peynirde bulunan tiramin) yenilmesi ile gelişen tablolar buna örnektir. İkinci grup ise bağışıklık sistemi aracılığıyla besinlere gösterilen hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Bu hipersensitivite reaksiyonları; bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan Ig E moleküllerinin başrolünü oynadığı reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkabileceğı gibi, Ig E molekülünün yer almadığı reaksiyonlar sonucu da oluşabilir. Belirli besinlerle karşılaşıldığında gelişen bu hipersensitivite reaksiyonları besin alerjileri olarak sınıflandırılmaktadır (5, 13).



Ancak bu reaksiyonların genellikle ciddi olmadığı belirtilmektedir. Tohum alerjileri (örneğin susam alerjisi) giderek daha sık rapor edilmektedir (23).

Besin alerjisi görülme sıklığının son yıllarda giderek artmaktadır. CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) 2008 raporlarında, çocuklardaki besin alerjisinin 1997-2007 arasında %18 artış gösterdiği bildirilmiştir (24).

Amerika’da acil servislerde tedavi edilen anafilaksi olgularının 1/3’ünün besin alerjilerinden kaynaklandığı saptanmıştır (25,26). Ölümcül besin reaksiyonlarının genel olarak astımı olan ve daha önce besin alerjisi tanısı almış olan adolesan ve genç erişkinlerde; yer fıstığı ve ağaç fıstığı besinlerine karşı geliştiği ve ek olarak epinefrin uygulanmasında gecikme ile artış gösterdiği bildirilmektedir (27).

2.4. Etyopatogenezi

Besinlere verilen immünolojik yanıt, kişinin genetik yapısı ve yaşı, besin proteinlerinin kimyasal yapısı, emilimi, bağışıklık sisteminde işlenme şekli ve hedef organ duyarlılığı tarafından belirlenir (5). Patogenezi önemli faktörler: barsak bariyeri, oral tolerans oluşması, immün cevap, besin alerjenleri olarak gruplandırılabilir.

2.4.1. Barsak Bariyeri

Gastrointestinal mukozal bariyerin fiziksel (mukus, sıkı epitelial hücre aralıkları, asitler ve enzimler) ve immünolojik kompleks bir yapısı vardır (5). Bariyer fonksiyonunda bozulma, mide pH’sının nötralizasyonu besin alerjisinin gelişiminde etken olabilir. Benzer şekilde, barsak bariyerinin bileşenlerinin gelişimsel immatüritesi (enzimatik aktivite ve sekretuar Ig A eksikliği) bebeklikte artmış besin alerjisi prevalansından sorumlu tutulabilir (5). İntestinal bariyerin bozulmasının, oral yoldan duyarlaşma sürecinde rolü olduğu düşünülmektedir (28). Gıda alerjisi olan çocukların intestinal permeabilitelerinin 6 aylık eliminasyon diyeti sonrasında dahi sağlıklı akranlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır (29). Bağırsak epitel hücreleri MHC sınıf II moleküllerini eksprese ederler ve antijen sunan hücre olarak işlev görebilirler (29). Bu yüzden, son yıllarda bu hücrelerinin sadece mekanik bir bariyer olmadığı aynı zamanda anerji ve tolerans mekanizmalarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (29).

2.4.2. Oral Tolerans Oluşması

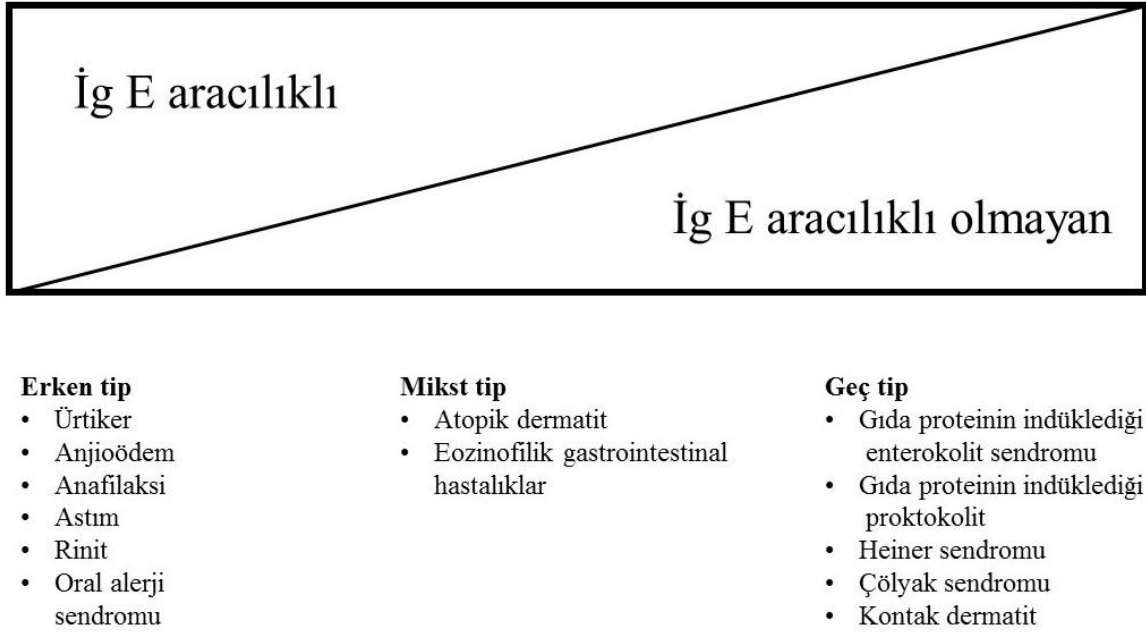
Gastrointestinal sistem (GIS) yüzeyini kaplayan tek katlı epitel, sürekli bol miktarda besin antijeniyle karşılaşır. Epitel altındaki gevşek bağ dokusu içinde lenfosit ve antijen sunan hücreler vardır. İntestinal yüzeyde besin proteinleriyle bu kadar yoğun temas olmasına rağmen göreceli olarak az sayıda bireyde besin alerjisi görülür. Bu durum besin proteinlerine

tolerans gelişmesi nedeniyledir. Bir antijenin oral yolla alınmasından sonra bu antijene karşı sistemik bağışıklık yanıtının aktif olarak inhibe edilmesi durumu “oral tolerans” olarak tanımlanır (5). Oral tolerans oluşumunda antijen sunan hücreler (özellikle intestinal epitelial hücreler ve dendritik hücreler) ve regülatör T hücrelerin merkezi rolü vardır. İntestinal immünitede rol alan 5 tip regülatör T hücre vardır. Bunlar CD4+ CD25+ regülatör T hücreler, Th 3 hücreler, TR1 hücreler, CD8+ baskılayıcı T hücreler, δ T hücrelerdir (28). İntestinal epitelial hücreler profesyonel olmayan antijen sunan hücreler olarak tanımlanır. İntestinal epitelial hücreler antijenleri işlemiden geçirebilir ve MHC sınıf II kompleksi üzerindeki T hücrelerine sunabilir ancak ikinci sinyale sahip değildirler. Bu sebeple besin alerjenlerine karşı tolerans oluşmasında önemli rol oynarlar. Lokal mukozal çevrede uyarılan T hücreleri tolerans indüksiyonuna sebep olurken, mezenterik lenf nodlarında uyarılan T hücreleri farklılaşırlar ve yerel immün yanıtları oluşturacakları mukozaya doğru hareket ederler. Antijenlerin özellikleri, dozu, temasın sıklığı tolerans indüksiyonunda belirleyicidir (28). Son zamanlarda mukozal bağışıklık yanıtının şekillenmesinde barsak florasının rolü daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Doğumdan sonraki ilk saatlerde barsaklarda kolonize olmaya başlayan bakteriler, bağışıklık sisteminin uygun şekilde gelişimi için ilk uyarılar olarak kabul edilebilirler (6). Son yıllarda epigenetik mekanizmaların T hücre farklılaşması üzerine etkisi konusunda çalışmalar yapılmaktadır (28). Gastrointestinal sistemin kommensal florası mukozal immün sistemin doğal ve adaptif elemanları ile etkileşmekte, immün tolerans gelişiminde rol almaktadır (28). Mikrobiyom adı verilen bu bakteriler tolerojenik dendritik hücre gelişimi ve Th 1 yönünde bir immün yanıt gelişimi konusunda rol oynarlar. Anne sütü alan bebeklerin barsağında bifidobakteri ve laktobasil kolonizasyonu artmış olup, patojen mikroorganizmalara karşı bir engel oluşturma yanısıra daha sonradan alerji gelişme riskini de azaltır (30).

Besin alerjileri genetik olarak yatkın bireylerde oral toleransın normal olarak gelişmemesi ya da bozulması sonucunda oluşur (6). Mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bazı besin alerjileri zaman içinde düzelme eğilimindeyken bazı besin alerjileri ömür boyu sürebilmektedir. Örneğin; inek sütü alerjisi zamanla düzelme eğiliminde iken yer fıstığı alerjisi hayat boyu sürme riski daha yüksektir (29). Bu durum farklı alerjenlerin farklı patofizyolojik mekanizmaları ile besin alerjisi gelişimine neden olduklarını düşündürmektedir (29). Aynı zamanda antijenlere verilen immün yanıtta söz konusu bireylerin genetik özelliklerinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Burada yer alan mekanizmalar oldukça kompleks sistemlerden meydana gelse de temel olarak “mucosa associated lymphoid tissue” (MALT) ve bu dokunun yüzde yetmişinden fazlasını oluşturan “gut associated lymphoid tissue” (GALT), bireylere özgü şekilde söz konusu antijenlere karşı zaman zaman barsak geçirgenliğini artırarak veya azaltarak, Ig A rezervinin çoğuna sahip olmasıyla antijenleri bozunmaya uğratarak ve diğer immün sistem cevabını yöneterek oral toleransın düzenlenmesinde anahtar rol oynar (31).

2.4.3. İmmün Cevap

Besin alerjileri altta yatan immünolojik mekanizmalara göre geniş bir spektrum olarak değerlendirilebilir. Spektrumun bir ucunu erken başlangıçlı Ig E aracılıklı klinik tablolar oluştururken, diğer ucunu ise geç başlangıçlı hücresel immün sistemin etken olduğu Ig E aracılıklı olmayan mekanizmalar oluşturur (Şekil 2). Her iki tip mekanizmanın da birlikte rol oynadığı klinik tablolar da mevcuttur.



Şekil 2. İmmünopatolojisine göre besin alerjilerinin spektrumu (1).

Besin alerjilerinin patogenezinde rol alan Ig E aracılıklı immün mekanizmalar aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir:

Ig E aracılıklı besin alerjilerinde humoral yanıtlar

İg E aracılıklı besin alerjisi tanısı için uyumlu klinik tablonun varlığında hastanın serumunda veya alerjen deri testi ile gıda spesifik Ig E'nin gösterilmesi gereklidir (32). Günümüzde gıdaların alerjenik komponentlerine karşı spesifik Ig E varlığı da değerlendirilebilmektedir. Örnek olarak; yer fıstığının majör gıda alerjeni olan Ara H 2 spesifik Ig E' nin yer fıstığı spesifik Ig E'ye göre daha özgül bir tanı testi olduğu bildirilmektedir (32). Buna karşın bir diğer yer fıstığı alerjeni olan Ara H 8 monosensitizasyonu ise tolerans gelişimi ile ilişkilidir (32). Besin spesifik Ig A ve Ig G yanıtları ise uygunsuz bir immün yanıt olmayıp sıklıkla sağlıklı bireylerde de gösterilebilir (28, 32). Besin spesifik Ig G4 ve Ig A yanıtları alerjen spesifik immünoterapi ile artar ve klinik düzelme ile ilişkilidir (28, 32). Ig G4 antikorlarının düşük afiniteli Fcγ reseptörlerine

bağlandıkları ve komplemanı aktive etmedikleri için alerjik reaksiyonlardan koruyucu etkileri vardır (28, 32).

Ig E aracılıklı besin alerjilerinde T hücre yanıtları

Sağlıklı bireylerde besin alerjilerine karşı T hücre yanıtı Th 1 karakterindedir. Besin alerjisi olan bireylerde ise interlökin (İL) 4, 5, 9 ve 13 ün salgılandığı Th 2 tipinde bir inflamatuvar yanıt mevcuttur (28). Yer fıstığı alerjisi olan hastaların bir kısmında İL 9 salgılayan T hücreleri de gösterilmiştir. Th 2 hücreleri B hücrelerini etkileyerek gıda spesifik Ig E yanıtının oluşumunda, Th 9 hücreleri ise mast hücrelerinin aktivasyonunu arttırarak erken tip alerjik reaksiyonlarda kilit rol oynarlar (28, 32). Alerjik çocuklarda neden Th 2 yönünde bir immün yanıt geliştiği tam olarak açıklanamamıştır. Fakat, doğal immün sistem elemanlarının bu süreçte etkileri olduğu bilinmektedir (28). Diğer yandan regulatuar T hücreleri (Treg) ise IL-10 ve TGF- β sekresyonu yoluyla Ig G4 ve Ig A sekresyonunu arttırırlar, mast hücre ve eozinofillerin fonksiyonlarını inhibe ederler tolerans gelişiminde rol oynarlar. Bu durum; regulatuar T hücreleri uygun şekilde işlev görmediğinde, besin alerjisi gelişme riskinin arttığını düşündürmektedir (28). Regulatuar T hücrelerinin düşük aktivite göstermeleri; Ig E aracılı reaksiyonlarda Th 2 yanıtının aktivasyonunu artırır. Th 2 aktivasyonu ise spesifik Ig E üretimiyle sonuçlanır. Ig E aracılı olmayan reaksiyonlarda ise regulatuar T hücrelerin uygun işlev görmemeleri Th 1 aracılı inflamasyonun artmasıyla sonuçlanır. Tolerans gelişiminde regulatuar T hücrelerinin aktivasyonunun artmasının önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (28).

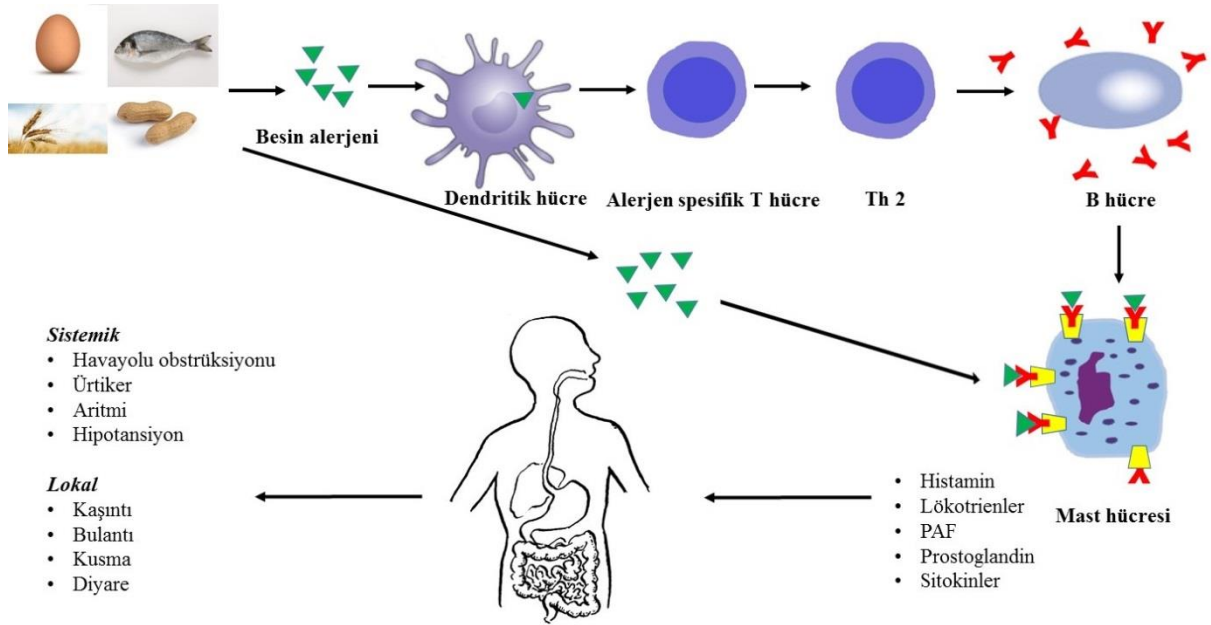
Mast hücreleri

Mast hücreleri tüm vücutta yaygın bir dağılım gösterirler. Sıklıkla kan damarları, sinir liflerinin çevresi ve mukozal dokularda yerleşmişlerdir. Kemik iliği kaynaklı mast hücre progenitörleri lokal etkenlerin etkisiyle nihai matürasyona uğrayacakları dokulara kan yoluyla göç ederler (28). Mast hücreleri esas biyolojik fonksiyonlarını degranüle olduklarında ortama salgıladıkları mediatörler vasıtasıyla gerçekleştirirler. Dört faklı reseptörü bulunan histamin en fazla biyolojik etkinliği olan mast hücre mediatörüdür. H1 reseptörü üzerinden vazodilatasyon ve vazopermeabilite artışı, düz kaslarda kasılma, mukus sekresyonunda artış ve dokuya Th 2 hücre göçüne neden olur. Prostoglandin (PG) D2 düz kas kasılmasına neden olur ve birçok immün sistem hücresi için kemoatraktandır. Lökotrienler (LT) ve salgılanan diğer interlökinlerin de alerjik inflamasyonun birçok basamağında kritik rolleri mevcuttur. Yüksek afiniteli Ig E reseptörüne (Fc ϵ RI) çapraz bağlanma, mast hücre aktivasyonu ve her üç gurup mediatörün de salınımı için en güçlü uyarandır. Degranülasyon ve LT sentezi dakikalar içinde olurken sitokinlerin üretimi ise 2-6 saat içinde gerçekleşir (28).

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları

Kişi bir kez duyarlaşıp alerjen spesifik Ig E oluşturduktan sonra tekrarlayan karşılaşmalar alerjik inflamasyona ve klinik bulgulara sebep olur. İnflamasyon birçok hücrenin (mast hücresi, eozinofil, bazofil, lenfosit, dendritik hücre) ve transkripsiyon

faktörünün (NF- κ B, GATA3) karmaşık etkileşimi sonucudur ve iki fazı vardır (28, 32). Akut reaksiyon alerjenin mukozayı geçmesiyle başlar, ardından alerjen mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki antijen spesifik Ig E moleküllerine bağlanır. Böylece yüksek afiniteli Ig E reseptörlerinin çapraz bağlanmasını ve mast hücrelerinin degranülasyonunu tetikler. Hayvan deneylerinde mast hücrelerinin yokluğunda anafilaksin oluşmadığı gösterilmiştir (33). Yine hayvan deneylerinde, histamin ve platelet aktive edici faktör'ün (PAF) anafilaksin esas mediatörleri olduğu belirlenmiştir (34).



Şekil 3. Ig E aracılıklı gıda alerjisine genel bakış (28)

Erken reaksiyondan 4-48 saatten sonra dokuya immün hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize olan geç faz reaksiyon görülebilir. Mast hücrelerinden salınan mediatörler endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olurlar. Bu moleküller eozinofiller, mast hücreleri, Th 2 hücreleri üzerindeki ligandlara bağlanırlar ve bu hücrelerin inflamasyon yerinde ekstrasvazasyonuna neden olurlar (28, 32). Dokuya geçen bu hücreler inflamatuvar mikroçevre ve alerjenler tarafından tekrar aktive edilirler. Geç faz reaksiyonlar Ig E'den bağımsız olarak da gelişebilir. Örneğin; huş poleni ilişkili gıda alerjenleri ısıtıldığında Ig E'ye bağlanma özelliklerini kaybetmelerine rağmen T hücrelerini stimüle etme yeteneklerini koruduklarından oral alerji sendromu gibi Ig E aracılıklı bir tabloya neden olmadan bir geç faz reaksiyonu olan atopik dermatite sebep olabilirler (28).

Genetik ve çevresel etkenlerle ilgili mekanizmalar

İmmün sistemi alerjen spesifik Ig E üretimi ve Th 2 tipinde farklılaşmaya yönlendiren bir çok gen ve polimorfizmin gıda alerjisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda epigenetik mekanizmaların da T hücre farklılaşması üzerine etkili olduğu belirtilmektedir (28). Mikrobiyom adı verilen barsak bakterileri, tolerojenik dendritik hücre gelişimi ve Th 1 yönünde bir immün yanıt gelişimi konusunda rol oynarlar. Başta D vitamini olmak üzere vitaminler, dizel egzoz partikülleri, sigara dumanı gibi çevresel etkenler de diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi epigenetik mekanizmalar üzerinden gıda alerjisi gelişiminde etkilidirler (28, 32).

Besin alerjilerinin patogeneğinde, Ig E aracılıklı olmayan mekanizmalar da rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar hakkında, Ig E aracılıklı olanlara göre çok daha az bilginiz mevcuttur. Bu grup hastalıklar içinde patogeneze odaklanan çalışmalar çoğunlukla besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromunu (BPIES) ve çölyak hastalığı hakkındadır. BPIES ve besin proteini ile indüklenen proktokolit genellikle süt çocukluğu döneminde görülür ve bağırsaklarda yaygın mukozal hasarla karakterizedir (35). Günümüzde sahip olduğumuz bilgilere göre BPIES, gastrointestinal sistemde lokal bir mukozal bariyer bozukluğu ve beraberinde uygunsuz bir immünolojik yanıtın birlikteliği sonucunda gelişmektedir (36). Hastalığın, sorumlu gıdanın alımından sonra tetiklenen lokal bir inflamatuvar yanıt sonucu permeabilite artışı ve sıvı kaybıyla geliştiği düşünülmektedir (35, 36).

Ig E aracılıklı olmayan mekanizmaların besin alerjisi gelişimindeki rolleri aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir.

Ig E aracılıklı olmayan besin alerjilerinde T hücre yanıtları

BPIES, T hücre aracılıklı bir hastalık olarak düşünülse de bu konu immünpatogeneze açısından yeteri kadar açıklanamamıştır. BPIES' te sorumlu gıda ile karşılaşma sonrası sitotoksik granüller taşıyan intraepitelyal lenfositler ve lamina propriada HLA-DR + CD4⁺ lenfositler saptanır (35). Hastaların intestinal İF- γ düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın villöz hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu hastalarda intestinal TNF- α düzeyleri artmış, buna karşın TGF- β reseptörünün ekspresyonu ise azalmıştır (35, 36). Bilindiği gibi BPIES hastaları zaman içinde tolerans geliştirme eğilimindedir. Bu tolerans CD4⁺ CD25⁺ Treg hücreleri üzerinden meydana gelmektedir (36). Regülatuar ve sitotoksik T hücreleri arası etkileşim, İL-10 ve TGF- β salınımının bu tolerans mekanizmasında rol oynadığı gösterilmiştir (36).

Ig E aracılıklı olmayan besin alerjilerinde humoral yanıtlar

BPIES hastaların jejunum biyopsi örneklerinde Ig A ve Ig M içeren plazma hücrelerinin artmış olduğu, gıda spesifik Ig A ve Ig G miktarlarının yüksek olduğu saptanmıştır (36). Fakat alerjik reaksiyonlara karşı koruma sağladığı bilinen alerjen spesifik Ig

G 4 ise neredeyse hiç bulunmamaktadır (a37). Alerjen spesifik Ig E genelde saptanmaz, fakat saptanan olgularda tolerans gelişim ihtimalinin düşük olduğu bildirilmektedir (38).

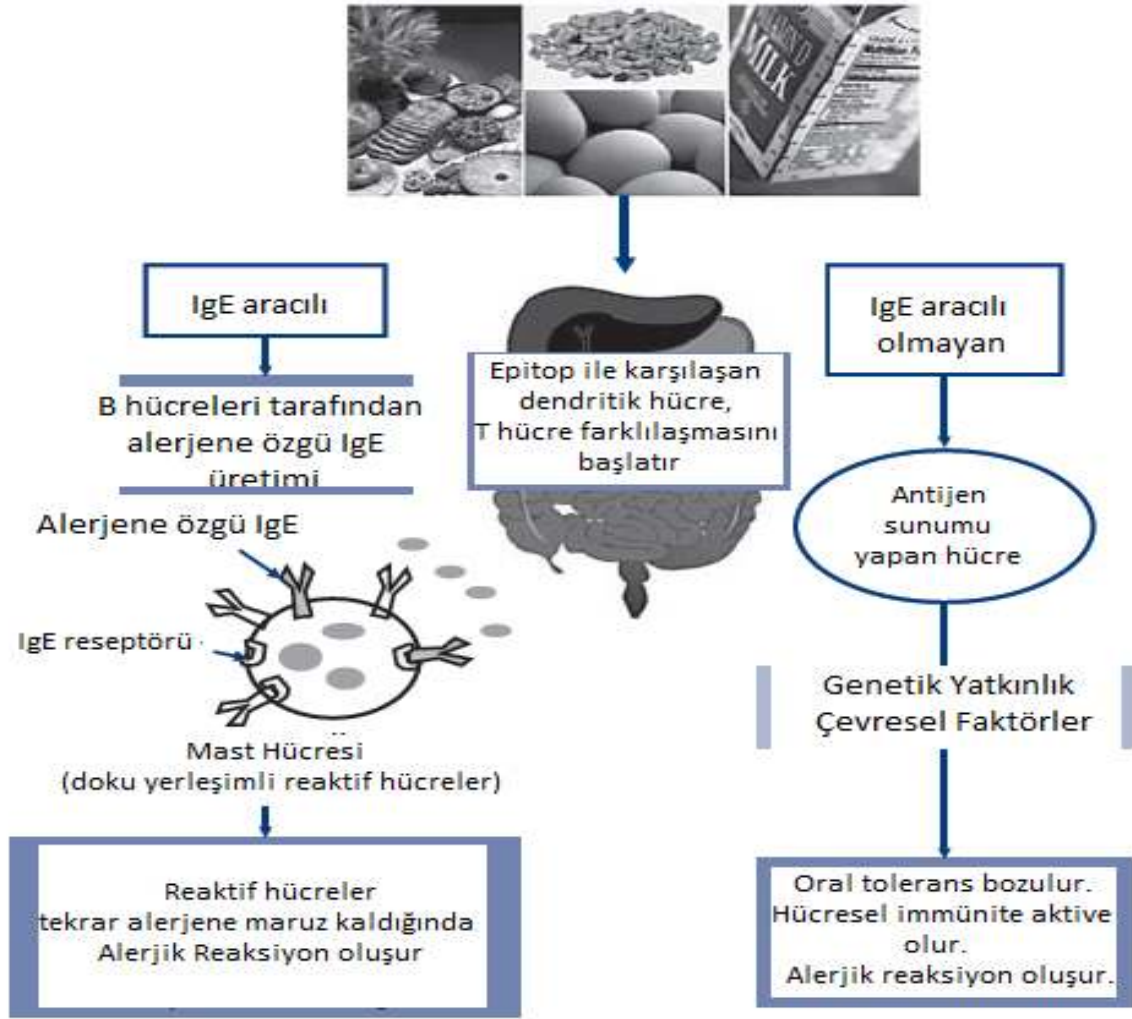
Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı genetik, çevresel ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı yaygın bir hastalıktır. Hastalığın kuvvetli bir genetik temeli vardır, hemen her zaman HLA DQ 2 ve DQ 8 haplotiplerini taşıyan bireylerde götölür (39). Lamina propria'ya geçen glutamin, doku transglutaminazı aracılığıyla deamine edilir ve taşıdığı negatif yük nedeniyle HLA proteinlerine olan afinitesi artar (39). Gliadin proteini antijen sunan hücreler tarafından T lenfositlerine sunulduğunda başta IF- γ olmak üzere inflamatuvar sitokinler salınır. Bu aşamada İL-17A salınımına neden olan TH 17 aktivasyonu da gelişir (39). İnflamatuvar sürecin devamında metalloproteinazlar gibi doku hasarına neden olan mediatörler de ortama salınır (39).

Çölyak hastalığında, histolojik olarak villüs atrofi, kripta hiperplazisi, epitelyal bazal membran kalınlaşması dikkati çeker (35). Villüs atrofinin nedeni epitelyal hücrelerin, NK reseptörü eksprese eden sitotoksik T hücreleri tarafından öldürölmesidir. NK hücre reseptörlerinin ekspresyonunda İL-15'in rolü bulunmaktadır (39). İL-15'in ayrıca intraepitelyal lenfositler üzerinde anti-apoptotik etkinliğı gösterilmiştir. Çölyak hastalığında görölün bazı premalign ve malign komplikasyonların nedenlerinden biri bu olabilir (39). Günümüzde çölyak hastalığının besin proteini ile tetiklenen otoimmün bir mekanizma sonucu geliştiğı düşünölmektedir (35).

2.4.4. Besin Alerjenleri

Genelde tespit edilen majör besin alerjenleri; moleköler ağırlıkları 70.000 Dalton'dan küçük olan, suda eriyen glikoproteinlerdir. Isıya, aside ve proteazlara dirençlidirler (6). İnek sütü, yumurta, balık ve kabuklu deniz ürünleri, kabuklu ve yağlı kuruyemişler (findık, yer fıstığı gibi), tahıllar, etler, meyveler, sebzeler ve kuru baklagiller, çikolata, baharatlar ve çeşni vericiler klinikte en sık rastlanan besin alerjisi etkenleri arasında sayılabilir. Bu besinlerden bazıları diğlerlerine göre daha sık alerjiye neden olurlar. Yine bu besinlerden bazıları da diğlerlerine göre daha ciddi reaksiyonlara neden olurlar (yer fıstığı ve ağaç fıstıkları). Bazı besinler özellikle erken çocukluk döneminde alerjik reaksiyonlara neden olurken (inek sütü alerjisi), bazıları ise hayat boyu devam eder (fıstık alerjisi gibi). (5, 6).



Şekil 4. Ig E aracılı ve Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde alerjik reaksiyon gelişimi (29)

2.4.4.1. İnek Sütü: İnek sütü, insanda majör besin alerjenleri arasında yer almaktadır. Belki de çocukların karşılaştıkları ilk yabancı protein olması nedeniyle, çocukluk çağında en sık karşılaşılan besin alerjilerinden biridir. Üç yaşın altındaki çocuklarda yaklaşık %2,5 oranında inek sütü alerjisi gösterilmiştir. İnek sütüne alerjisi olan bir çocukta çapraz duyarlılık söz konusu olduğu için koyun ve keçi sütlerini de tüketemeyebilir (5). Son yıllarda EuroPrevall adı altında 9 Avrupa ülkesindeki 12 merkezde 12049 çocuk üzerinde yapılan geniş çaplı çalışma da diğer birçok besin maddesi hakkında fikir vermesinin yanında çift kör randomize besin provakasyon testini büyük bir denek grubuna üzerinde uygulaması nedeniyle inek sütü alerjisi hakkında da çok değerli bilgiler vermektedir. Çalışmada tüm deneklerin 9336 sı 2 yıllık bir izleme tabii tutulmuş, 358 inde inek sütü alerjisinden şüphelenilmiş ve bu hastaların 55 inde alerji yapılan testlerle kanıtlanmıştır. Sonuç olarak inek sütü alerjisi insidansı, farklı Avrupa ülkelerinde incelendiğinde $<0,3$ ile $\%1$ arasında değişkenlik göstermiş ve genel ortalama insidans $\%0,54$ olarak bulunmuştur. Çalışma aynı zamanda kanında inek sütüne spesifik IgE bulundurmayan yaklaşık dörtte bir oranındaki deneğin bir yıl sonunda oral

tolerans geliştirme oranının bulunduranlardan iki kat fazla olduğunu göstermesi bakımından değerlidir (40). Ülkemizde inek sütü alerjisi için bildirilen prevalans ise %1,55 tir (41).

İnek sütünde insanlarda antikor yapımına neden olabilecek en az 20 protein bileşeni bulunur. Bunlardan bazıları major, bazıları minör alerjen olarak tanımlanır. Süt proteini fraksiyonları, kazein ve Whey proteini olarak sınıflandırılır. Kazeinler süte kendine has görünümünü veren micel komplekslerde bulunur. İnek sütündeki proteinlerin % 80'ini kazein, bununda % 70'ini alfa S1 ve beta kazeindir. β -Laktoglobulin (BLG) insan sütünde bulunmaması nedeniyle geçmişte inek sütünün en önemli alerjeni olarak kabul edilmiştir. Proteinlerin sindirilebilirlikleri ile alerjen potansiyelleri arasında açık bir ilişki yoktur. Kazein fraksiyonu yağsız süttten pH 4,6 iken çöktürülebilir. Dört ana kazein proteininden oluşmuştur. Bunlar α_{s1} , α_{s2} , β , ve κ proteinleridir. Whey proteini ise β -laktoglobulin, α -laktalbumin, bovine immunglobulin, sığır serum albumini ve küçük miktarlarda çeşitli proteinler (laktoferin, transferin, lipaz, esteraz) içerir. Süt alerjenlerinin kaynatma, pastörizasyon ve evaporasyon işlemlerinden sonra da biyolojik aktivitelerini korurlar (42).

Goldman ve ark. süt proteinlerinin alerjenlerini ilk olarak incelemişlerdir. Süt alerjisi olduğu bilinen 85 çocuğa eşit konsantrasyonlarda saflaştırılmış süt proteinleriyle (kazein, α -laktalbumin, betaglobulin ve Bovine serum albumin) deri testi yapılmış, süt alerjisi olmayan kontrol grubuna da aynı işlem uygulanmıştır. Deri testi sonucu süt alerjisi olduğu bilinen grubun %68'inde, kontrol grubunun % 59'unda pozitif bulunmuştur. Süt alerjisi olan grupta, deri testi kontrol grubuna göre daha yüksek pozitif saptanmıştır. Aynı çalışmada cilt testinde süte alerjisi tespit edilen 50 çocuğun, 30'unda iki yada daha fazla süt proteinine karşı alerji saptanmıştır (43). Aynı çalışmanın ikinci ayağında arıtılmış süt proteini verilen 45 çocuğun % 62'i β -laktoglobulin, % 60'ı kazeine karşı, %53'ü α -laktalbumine karşı, % 52'i sığır serum albumine karşı reaksiyon vermiştir (44).

İnek sütündeki alerjenlerin kimyasal karakterleri incelendiğinde içerisinde duyarlı bireylerde alerjik reaksiyona yol açabilecek pek çok protein bulunduğu görülür. İnek sütündeki whey ve kazein proteinleri toplamda 5 majör komponent içerir. Uluslararası tanımlamada alerjenler bazı kısaltmalarla isimlendirilir. Aile (büyük harfle başlayan ilk 3 harfin yazıldığı kısaltma), ve tür italik olarak linnean taksonomisinde yazılırken alerjenin tanınip karakterize edildiği sıraya göre arapça bir numara verilir (42).

Alfa-Lactoalbumin (ALA) (Bos d 4)

Alfa-Laktoalbumin (ALA), lizozim süper ailesine ait bir whey proteindir. Laktoz sentazın düzenleyici bir alt ünitesidir. Meme bezlerinde üretilir ve tüm sütlerde bol miktarda bulunur. Yüksek oranda kalsiyum bağlama özelliği vardır. ALA'nın süt alerjisindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Prevelans çalışmalarında hastaların %0-80'inden ALA proteinine karşı reaksiyon verdiği gözlenmiştir (42).

Beta-Lactoglobulin (BLG) (Bos d 5)

Beta-Laktoglobulin (BLG), inek sütünde en çok bulunan bir whey proteindir. İnsan sütünde bulunmaz. Lipocalin alerjen ailesine aittir ve meme bezinde sentez edilir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir ancak retinol transportunda görev aldığı düşünülmektedir. Fizyolojik koşullar altında BLG'nin monomer ve dimer formları dengeli oranda bulunur. İzoelektrik noktada dimerler daha fazla oktamerlere dönüşür. İnsan sütünde bulunmamasından dolayı İSA'daki en önemli alerjen olduğuna uzun süre inanılmıştır. Litaratürde alerjik bireylerde bu proteine karşı verilen reaksiyonun % 13-76 arasında olduğu bildirilmiştir (42).

Bovine Serum Albumin (Bos d 6)

Bovin serum albumi (BSA) whey'in temel proteindir. Temel fonksiyonu kan kolloid basıncın düzenlenmesidir. BSA sadece süt alerjisinde rol almaz, aynı zamanda sığır etine karşı alerjik reaksiyonlardan da sorumludur. Sığır etine alerjisi bulunan çocuklarda ani alerjik semptomları indüklediği çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testinde gösterilmiştir. İnek sütünde bu proteine reaksiyon gösterenler % 0-88 olup, % 20 hastada da klinik semptomlar gözlenmiştir (42).

Bovine immunoglobulin (Bos d 7)

İnek sütü alerjisinin klinik bulgularından nadiren sorumlu olan proteinlerdir (42).

Kazeinler

Kazeinin çoğu koloidal partiküllerinin bir araya gelmesiyle oluşur ve biyolojik fonksiyonları memelilerin yenidoğanlarına kalsiyum fosfatın transportudur. Kazein 4 farklı protein içerir. Bunlar alfa S1, alfa S2, beta ve kapa kazein. Diğer bir grup gamma kazein sütün içinde çok az miktarda bulunur ve beta kazeinin proteolizinin ürünüdür. Kazein fraksiyonundaki proteinlerin benzerlikleri düşük olmasına rağmen, bir çok kazeine karşı çoklu sensitizasyon sıklıkla gözlenmiştir. Hastalar hemen daima alfa- kazeine (% 100), kappa kazeine (%91,7) hassastır (42).

Isıtma ile İnek Sütü Protein Alerjenitesi

İnek sütü pastörizasyon gibi potansiyel patojen yükünü azaltan teknolojik işlemlere maruz kaldıktan sonra kullanıcılara sunulur. Formül mamalarının üretimi için kullanılan UHT (Ultra-High-Temperature) (ani yüksek ısıtma), evaporasyon (kuru harmanlama veya ıslak karışımli sprey yöntemi ile kurutma) inek sütü proteinlerinin antijenik/alerjik potansiyelleri üzerinde etkisiz veya düşük etkiye sahiptir. Sütün 10 dakika boyunca kaynatılması BSA ve

beta-lactoglobuline reaksiyon gösteren hastalarda SPT cevabını düşürürken, kazeine karşı sensitize olan vakalarda vücutta kızarıklık ve döküntü miktarını etkilemez. Çeşitli karşılaştırılmalı çalışmalarda çiğ ve ısıtılmış sütlerin alerjenlikleri arasında bir fark gösterilememiştir. Ayrıca ısıtma işlemi yalnızca konformasyonel epitoplari yüzeylerinde spesifik Ig E antikorui bağlanacak bölgelerin ısı sonucu azalmasına neden olsa da sekansiyel epitoplar ısıtmadan sonra bile alerjenik potansiyellerini sürdürürler. Günümüzde geçerli sterilizasyon işlemi olarak kabul edilen ısıtma, pastörizasyon işleminden daha fazla kullanılır. Fakat ısıtma ile bazı alerjenik özelliğinin arttığı gösterilmiştir (45).

2.4.4.2. Yumurta: Çocuklarda besinlere bağlı oluşan alerjik reaksiyonların en sık nedenlerinden biridir. Ovalbumin, ovomukoid, ovotransferrin, lizozim ve immunglobulin yumurta beyazında bulunan en önemli alerjenlerdir. Ovomukoidin ısıya dirençli olması, pişmiş yumurta ve hazır gıdalara katılan yumurta preparatlarının sebep olduğu alerjinin temelidir. Yumurta alerjisi bebeklikte ve erken çocukluk döneminde yaygın olarak görülmektedir. Yıllar geçtikçe etkisi azalmakta ve yetişkinlik döneminde ise genellikle tümüyle ortadan kaybolmaktadır (46). Bununla birlikte yumurta alerjisinin, erken çocukluk döneminde özellikle egzema ile birlikte olduğunda solunum yoluyla alınabilecek alerjenlere duyarlılığı artırdığı ve solunumsal alerjik semptomların daha şiddetli seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir (47).

2.4.4.3. Balık ve Deniz Ürünleri: Oldukça güçlü alerjenlerdir. Ani ve şiddetli reaksiyonlara neden olabilirler. Alerjik reaksiyonlara neden olan balık ve deniz ürünlerinden bazıları; köpek balığı, vatoz, morina balığı, sardalye, uskumru, ton balığı, ıstakoz, kerevit, karides, yengeç, salyangoz, deniz tarağı, midye, istiridye, kalamar ve ahtapot şeklinde sıralanabilir. Balık alerjisi yıllar geçtikçe azalabilir ancak bu durum yumurta ya da süt alerjisi gibi kolaylıkla gerçekleşmez (48).

2.4.4.4. Fındık, Fıstık ve Diğer Yağlı Tohumlar: Bu grup ani ve çoğu zaman ciddi alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu gruptaki alerjik besinler; yer fıstığı, fındık, badem, kestane, ceviz, şam fıstığı olarak sayılabilir. Yer fıstığı alerjisi yaşamın erken dönemlerinde kendini gösterir ve çoğu hastada ömür boyu sürer. Bazı çok duyarlı kişilerde mikrogramlarla ifade edilebilecek kadar küçük miktarlar reaksiyona neden olurken, miligram miktarında alımlar sistemik reaksiyonlara dahi yol açabilmektedir (49). Yer fıstığı için Ara H1 (visilin), Ara H2 (konglutinin) ve Ara H3 (glisinin) olmak üzere üç çeşit majör antijen gösterilmiş olup Ara H2 nin deneklerde anlamlı derecede daha fazla alerjik reaksiyona sebep olduğu bildirilmiştir (50). Örnek olarak; yer fıstığının majör gıda alerjeni olan Ara H 2 spesifik Ig E' nin yer fıstığı spesifik İg E'ye göre daha özgül bir tanı testi olduğu bildirilmektedir (32). Yapılan çalışmalarda en iyi iki fıstık alerjisi göstergesinin Ara H 2 ve Ara H 6 olduğu saptanmıştır. Buna karşın bir diğer yer fıstığı alerjeni olan Ara H 8 monosensitizasyonu ise tolerans gelişimi ile ilişkilidir. Ara H 8'in aynı zamanda huş ağacı poleni alerjisiyle de ilgili olduğu bilinmektedir. Ara h 9 ise bir çeşit non-spesifik lipid transfer proteini (nsLTP) olup son zamanlarda akdeniz çevresinde önemli bir alerjen olarak gösterilmeye başlanmıştır (50).

2.4.4.5. Tahıllar: Buğday ve mısır bu gruptaki diğer besinlere göre daha sık görülen alerjen tipleridir. Her ikisi de diyetle sıklıkla bulunan ürünlerdir. Çiğ ya da pişmiş olarak çeşitli şekillerde tüketilebilmektedirler. Mısır, buğdaya kıyasla daha az alerjen özellik göstermektedir. Bu nedenle buğdaya göre daha fazla tercih edilir. Buğdayda bulunan bir glikoprotein olan alfaamilaz tripsin inhibitörü en önemli alerjen tipidir (51).

Gluten duyarlı enteropati olarak da adlandırılan çölyak hastalığı, gluten alımına sekonder malabsorpsiyonla karakterize bir besin duyarlılığı formudur. Bu hastalığın patofizyolojisinde alerjik reaksiyonlar rol oynamamaktadır. Neden olan besin, buğday ve yulaf gibi tahıl ürünlerinde bulunan glutenin alkolde çözünen kısmı olan gliadindir. İnce barsakta glutenin diyetten çıkarılmasıyla gerileyen lezyonlar bulunması karakteristiktir. Hastalık daha sık 2 ay- 6 yaş arasındaki çocuklarda ortaya çıkar. İnce bağırsağın proksimal kısmı farklı derecelerde tutulur (52). İnce bağırsak lezyonları yamalı değil sürekli ve Mukozaya sınırlıdır. Mikrovillüsler kısalmış, villüsler düzleşmiştir, kriptler hiperplastiktir ve sitolojik olarak anormal yüzey hücreleri ile doludur. Lamina propria plazma hücreleri ve lenfositlerle hipersellülerdir. (53).

2.4.4.6. Etler: Sütün ve yumurtanın çapraz antijenik özelliklerinden dolayı tavuk ve sığır etine karşı besin alerjileri de genelde bebeklik çağında görülürler. Süte duyarlı hastalar, sığır etine alerjik reaksiyon gösterebilirler. Yine aynı şekilde yumurta alerjisi olan bireyler de tavuk etine karşı duyarlılık gösterebilirler (54). Yapılan bir çalışmada inek sütüne alerjisi olan çocukların %10-20'sinin aynı anda dana etine karşı da alerjik olduğu saptanırken; dana etine alerjisi olan çocukların %93'ü gibi öncekine kıyasla yüksek bir oranda inek sütüne alerjik olduğu gösterilmiştir. Bu durumun moleküler temelini bovine serum albumin kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bovine serum albumin proteini neyse ki her protein gibi kısmen de olsa ısıya duyarlıdır; böylece pişirme işleminden sonra alerjik reaksiyonların daha az olduğu gözlenir (55). Kuş-yumurta sendromu adı verilen yumurta ve tavuk başta olmak üzere farklı cinslerdeki kuşların etlerine karşı aynı anda görülen alerjide ise zaman zaman solunumsal alerji de klinik tabloya katılır. Bu duruma neden olan moleküler temel ise alfa livetinler ve özellikle tavukta gözlenen gal 5 d proteini olmak üzere avian serum albuminler ile açıklanmaya çalışılır. Aynı duruma yumurtada bulunan ovotransferrin ve bunun serum homoloğu olan transferrin arasındaki benzerliğin de yol açtığı düşünülür. (55)

2.4.4.7. Meyveler: Meyvelere karşı gelişen alerjik reaksiyonlar sıklıkla deri bulgularına neden olurlar. Elma, armut, asitli meyveler, çilek, kavun, karpuz ve sert çekirdekli meyveler (kiraz, vişne, kayısı, şeftali) besin alerjisine neden olabilirler. Klinik belirtiler pişmiş, konserve meyveler ya da meyve reçellerinden ziyade çiğ meyvelerin tüketilmesiyle ortaya çıkar. Meyve ve sebze alerjisi olan bireylerin çoğunda polen alerjisi de görülebilmektedir. Örneğin Kuzey Avrupa'da çok yaygın bulunan huş ağacı polenine alerjisi olan bireyler genelde elmaya karşı da duyarlılık göstermektedirler. Yine çimen polenine alerjisi olan bireylerde, maydanoza karşı da duyarlılık görülebilmektedir. Meyve ve sebze proteinleri genelde ısıya dayanıksızdır. Bu nedenle pişirildiklerinde alerjik kişiler tarafından da tüketilebilirler (56, 57).

2.4.4.8. Sebzeler ve Kuru Baklagiller: Domates ve kabak gibi sebzeler çeşitli alerjik reaksiyonlara neden olabilirler. Sebzeler sıklıkla çiğ tüketildiklerinde alerjen özellik gösterirler (58). Kuru baklagillerden; özellikle fasulye, bezelye, soya fasülyesi alerjik reaksiyonlara yol açabilir (59).

2.4.4.9. Çikolata: Çocuklarda çikolata ve kakaonun sık tüketiminden dolayı bu alerjen önem teşkil etmektedir. En sık görülen bulguları deride kızarıklık, kaşıntı, burun akıntısı, sindirim sistemi bulguları olarak sıralanabilir. Ayrıca bileşenlerinde çok miktarda süt ve katkı maddesi bulunduğu için bu bileşenlere duyarlı kişilerde alerjilere sık rastlanmaktadır (57).

2.4.4.10. Bal: Bal nadiren alerjiye neden olur. Reaksiyonlar genelde deride kızarıklık, kaşıntı, şişlik ve sindirim sisteminde bozukluk şeklinde gerçekleşir. Bal alerjisi olan hastalar genelde karabuğday, yonca veya polene karşı da duyarlı bireylerdir. Özellikle bal yapan arılar bu bitkilerden yararlanmışsa alerjik belirtiler ortaya çıkabilir (57).

2.4.4.11. İçecekler: Bazı içeceklerin içerdikleri vazoaaktif aminler çeşitli reaksiyonlara neden olabilmektedir. Örneğin kafein ve teobromin gibi aminler içeren kahve, çay ve kolalı içecekler; baş ağrısı, sinirlilik, çarpıntı, karın ağrısı gibi yakınmalara yol açabilmektedir (57).

2.4.4.12. Gıda Katkı Maddeleri: Besinlerin işlenmesi sırasında koruyucu, renklendirici, şekillendirici ya da tatlandırıcı olarak katkı maddeleri kullanılmaktadır. Bu katkı maddelerinin çeşitli alerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (5). Bunlar arasında önemli bir yer alan sülfidler çok sayıda yiyecekte (turşu, patates cipsi), içeceklerde (şarap, bira gibi) ve ilaçta bulunur. Astımlı hastaların %5'inde sülfitlerin yenilmesi sonrası ciddi nefes darlığı oluşmaktadır (23). Bu atakların dışında sülfidler deride kızarıklık ve kaşıntıya neden olabilmektedirler. Doğal olarak bazı besinlerde bulunan monosodyum glutamat, lezzet artırıcı katkı maddesi olarak hazır besinlere (hazır çorbalar, hazır et ve tavuk ürünleri) eklenebilmektedir. Monosodyum glutamat, "Çin lokantası sendromu" denilen baş ağrısı, ensede yanma, göğüste baskı hissi, terleme ve ürtiker gibi belirti ve yakınmalara yol açan bir tabloya neden olabilmektedir (30). Bir başka katkı maddesi olan tartrazin ise aspirin ile çapraz reaksiyon verebilen; astım, ürtiker gibi alerjik reaksiyonlar oluşturabilen, iyi bilinen bir boya maddesidir (23, 60).

2.5. Klinik Bulgular

Besin alerjisine ait klinik bulgular sistemik reaksiyonlar, deri bulguları, gastrointestinal sistem bulguları ve solunum sistemi bulguları olarak karşımıza çıkabilir (5).

Tablo 1. Besin Alerjisi Semptomları (5)

Hastalık	Ig E aracılı	Karma mekanizma: Ig E ve hücre aracılı	Ig E aracılı olmayan
Generalize	Anafilaksi, besin ilişkili egzersiz ile tetiklenen anafilaksi		
Kutanöz	Ürtiker, anjioödem, flaşing, akut morbiliform raş, akut kontakt ürtiker	Atopik dermatit, kontakt dermatit	Kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis
Gastrointestinal	Oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi	Alerjik eozinofilik özofajit, alerjik eozinofilik gastroenterit	Alerjik proktokolit, besin protein indüklenen enterokolit sendromu, çölyak hastalığı, infantil kolik
Respiratuar	Akut rinokonjuktivit, akut bronkospazm	Astım	Pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu)

2.5.1. Sistemik Reaksiyonlar:

Besin alerjilerinde görülen sistemik reaksiyonlar anafilaksi başlığı altında incelenebilir. Anafilaktik reaksiyonlar deri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, nöropsikiyatrik belirti ve bulgularla seyreden Ig E aracılı akut başlangıçlı reaksiyonlardır (5). Besin alerjileri hastane acil servislerinde görülen anafilaksi vakalarının en az üçte birinin altta yatan nedenidir. Yukarıda belirtildiği gibi ciltte, solunum sisteminde ve gastrointestinal sistemde görülebilecek bulgularla birlikte; hastalarda masif mast hücre mediatörleri salınımına bağlı hipotansiyon, vasküler kollaps ve kardiyak disritmileri içeren kardiyovasküler semptomlar gelişebilir. Ciddi reaksiyon gelişme riski; astım varlığı, önceki ciddi reaksiyon öyküsü ve önerilmiş olan tedaviye uyulmaması gibi faktörlerle artar. 12 ciddi reaksiyonun bildirildiği bir seride, olguların çoğunun adolesan ve genç erişkinler olduğu, aynı besine karşı daha önce de bir reaksiyon geçirdikleri, tümünün astımlı olduğu ve olguların çok azında evde kullanılabilir epinefrin bulunduğu bildirilmiştir (61). Amerika’da besin ile tetiklenen anafilaktik reaksiyon sonucu ölümlerinin çoğundan (>%85) yerfıstığı veya kabuklu yemişlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (62). Besin ile tetiklenen anafilaksin nadir bir başka formu da hastanın sorumlu besini almasından sonra 2-4 saat içinde egzersiz yapmasıyla gelişir. Semptomlar egzersiz süresince herhangi bir zamanda gelişebilse de %90 oranla ilk 30 dakika içinde görülür. Egzersiz olmadığında hasta sorumlu besini yedikten sonra hiçbir reaksiyon oluşmadığı gözlenmiştir. Hastaların genel olarak eşlik eden diğer atopik hastalıkları vardır. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Geç ergenlikten 30’lu yaşlara kadar olan dönemde daha fazla görülür. Bu hastalık için kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte meyve, süt, karides, kereviz ve balık gibi bazı gıdalar sorumlu tutulur (63).

2.5.2. Cilt Reaksiyonları:

Ürtiker ve anjioödem, besin alerjisine bağlı cilt reaksiyonlarının en sık görülen şeklidir. Ig E aracılı hipersensitivite reaksiyonları sonucu oluşurlar. Semptomlar, sorumlu antijeni içeren besinin yenmesinden sonra dakikalar içinde ortaya çıkar. Bu nedenle sebep-sonuç ilişkisi hastalar için belirgindir. Erişkinde sorumlu besinler sıklıkla balık, karides, fındık ve fıstık iken çocuklarda süt ve yumurta alerjileri daha sık görülür (13).

Bir başka cilt reaksiyonu olan atopik dermatit; Ig E aracılı ve Ig E aracılı olmayan mikst mekanizmalar sonucu oluşur. Atopik dermatit, egzemanın bir formudur. Erken süt çocukluğu döneminde başlar. Tipik döküntü dağılımı, kaşıntı, kronik ve tekrarlayan seyir ile karakterizedir. Astım ve alerjik rinit ile birlikteliği bulunur. Ciddi atopik dermatiti bulunan çocukların %35'inde besin alerjisi saptanmıştır (5).

Kontakt dermatit ise Ig E aracılı olmayan hipersensitivite reaksiyonları sonucu gelişen bir cilt reaksiyonudur. Herhangi yaşta görülebilir, ancak erişkinlerde daha sıktır. Sıklıkla ellerde ve yüzde tekrarlayıcı, kaşıntılı egzematöz lezyonlar bulunur. Özellikle çiğ balık, ıstakoz, et ve yumurta gibi gıdaları işleyen insanlarda görülür. Tanıyı kesinleştirmek için yama testi yapılabilir (5).

Dermatitis Herpetiformis de hücresel aracılı, geç başlangıçlı, kronik bir reaksiyondur. Yoğun kaşıntılı, ekstremitelerin ekstensör yüzleri ve kalçalarda görülen simetrik papüloveziküler döküntülerle karakterizedir. Vakaların %85'inde glutene duyarlı enteropati mevcuttur. Deri biopsilerinde dermoepidermal bileşkede Ig A antikorlarının birikimi görülür. Hem deri bulgularının hem de gastrointestinal bulguların gerilemesi için diyetten glutenin çıkartılması gereklidir (5).

2.5.3. Gastrointestinal Sistem Reaksiyonları

Akut gastrointestinal hipersensitivite, Ig E aracılı reaksiyonlar sonucu oluşur. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Dakikalardan 2 saate kadar olan süre içinde; mide bulantısı, kusma, ishal gibi semptomlar gözlenir. Cilt ve respiratuar semptomlar genellikle bu bulgulara eşlik eder (5).

Oral alerji sendromu, Ig E aracılı reaksiyonlar sonucu oluşan bir başka hastalıktır. Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte genç erişkinlerde daha sıktır. Taze meyve ve sebzenin oral mukozaya teması sonrasında hızla dudak, dil ve boğazda; kaşıntı, yanma, eritem veya anjioödem görülebilir. Polenler ile çeşitli sebze ve meyveler arasındaki çapraz reaksiyon oluşması, semptomların polen mevsiminde artmasına sebebiyet verir (5).

Alerjik eozinofilik özofajit ve alerjik eozinofilik gastroenterit; Ig E aracılı ve Ig E aracılı olmayan mikst mekanizmalar ile ortaya çıkan bozukluklardır (13). Çocuklar ve erişkinlerde görülen eozinofilik özofajit genelde benzer klinik seyirlerle giden hastalıklar olmasına rağmen erişkinlerde genelde inhale edilen antijenlerden kaynaklanırken çocuklarda besin alerjisi temellidir (64). Ösefagus, mide, barsak duvarlarının eozinofiller ile

infiltrasyonu, bazal membran hiperplazisi, vaskülit olmaması ve periferik eozinofili ile karakterize hastalıklardır. Kronik gastroösefageal reflü, kusma, besin reddi, karın ağrısı, disfaji, irritabilite, uyku bozukluğu, klasik reflü tedavisine yanıtızlık, ishal bazen steatore, erişkinde kilo kaybı, küçük süt çocuklarında kilo alamama başlıca bulgulardır. Hipoalbuminemi ve demir eksikliği anemisi de görülebilir (13). Eozinofilik özofajit aynı zamanda Ig E aracılı besin alerjilerinde oral immunoterapi sonrası da karşılaşılan bir durumdur. Lucendo ve arkadaşlarının 2014 tarihli meta analizinde oral immunoterapi sonrası eozinofilik özofajitle genel karşılaşma oranı %2,7 olarak bildirilmiştir(65).

Alerjik proktokolit, Ig E aracılı olmayan mekanizmalar ile oluşur. Sıklıkla küçük süt çocuklarında (<6 ay) görülür. Klinik olarak sağlıklı görünen çocuğun dışkısında çizgi şeklinde kanama görülmesi tipiktir. Eliminasyon diyetine hızlıca yanıt verir. 48 saatte kanamanın büyük oranda gerilemesi ile karakterizedir. Tanı için biopsi tartışmalıdır ancak çoğunlukla gerekli değildir. Çocuk bir yaşına geldiğinde çoğunlukla süte veya soyaya tolerans gelişmiştir (5).

Besin proteini ile indüklenen enterokolit sendromunun patogeneğinde de Ig E aracılı olmayan mekanizmalar rol oynar. Sıklıkla 3 aylıktan küçük süt çocuklarında görülür. Şiddetli kusma ve ishal semptomlarına bağlı dehidratasyonla sonuçlanabilir. Kusma genellikle beslenme sonrası 1-4 saat içinde ortaya çıkar. Sorumlu besine maruziyet devam ettikçe kanlı ishal, anemi, abdominal distansiyon ve kilo kaybı gelişir. Semptomlar genellikle inek sütü veya soya proteini bazlı formullarla tetiklenir ancak anne sütünden geçen besin proteinleri de buna sebep olabilir. Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile semptomlar 72 saat içinde geriler. Oral provakasyon testi ile tanı desteklenebilir (5).

Ig E aracılı olmayan mekanizmalarla tetiklenen besin duyarlılıklarından bir başkası da Çölyak hastalığıdır. Arpa, buğday, yulaf ve çavdarda bulunan gliadine özgül T hücre yanıtı oluşur. Enteropati daha yaygın olup, emilim bozukluğuna yol açar. İshal, steatore, abdominal distansiyon ve kilo kaybı başlıca klinik bulgulardır. Patoloji örneklerinde ince barsakta total villöz atrofi saptanması karakteristik özelliğdir. Serolojide antigliadin Ig A ve antitransglutaminaz Ig A pozitifliği bulunur. Tedavisi gluten içeren besinlerin diyetten çıkarılması ile yapılır (5).

İnfanıl kolik, 3 aydan küçük ek hastalığı olmayan ve iyi beslenmiş süt çocuğunun günde 3 saatten fazla ve haftada 3 günden fazla ağlamasıdır. Çok sık rastlanılan bu durum hem bebekler hem de aileler için oldukça rahatsız edicidir. İnfanıl kolığın patogeneğinde Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir. Randomize çift körler de dahil olmak üzere yapılan birçok çalışmada bebeğin veya emziren annenin diyetinden alerjen olan inek sütü çıkarıldığında atakların sayısında azalma ve hatta tamamen kaybolma gözlenmiştir (66, 67).

İrritabl barsak sendromu Ig E ve Ig G4 ile ilişkilendirilen bir başka gastrointestinal rahatsızlıktır. Hastaların %20-65 arası geniş bir grubunda şikayetlerin yiyecekler ile ilişkili olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinemese de hipoaalerjik diyetin ve oral disodium kromoglikatın semptomların gerilemesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (68).

2007 de bir monoklonal antikor olarak kullanılan cetuximab ın neden olduğu hipersentivite reaksiyonlarından yola çıkarak alpha-gal oligosakkaritinin neden olduğu bulantı, ishal gibi şikayetlerle gastroenterit benzeri tabloya yol açan alerjik reaksiyona dikkat çekilmiştir. Memeli etinden kaynaklanan ve geçmiş anafilaksiye de neden olabilen bu alerji türü temel olarak Ig E aracılı immunité ile açıklanmış ayrıca oligosakkaritin bir çeşit kene ısırığıyla bulaştığı da kanıtlanmıştır (69).

2.5.4. Solunum Sistemi Reaksiyonları

Besin tüketimi sonrasında akut rinit semptomları, larinks ödemi, bronkospazma bağlı hışıltı görülebilir. Bunlar Ig E aracılı akut başlangıçlı reaksiyonlarla oluşur. Nadiren tek başına solunum sistemi ile sınırlı semptomlara rastlanır. Bu semptomlar genellikle sistemik anafilaksinin bir parçası olarak görülür (5).

Astımın patogeneğinde hem Ig E aracılı hem de Ig E aracılı olmayan reaksiyonlar rol oynar (5). Besin alerjisi ve astım çoğu zaman birlikte bulunabilir. Besin alerjisi olan çocuklarda astım, atopik dermatit gibi alerjik hastalıkların görülme sıklığı besin alerjisi olmayanlar ile kıyaslandığında 2-4 kat daha yüksektir (3). Solunum bulgularının, gastrointestinal sistem bulguları ve ya cilt bulguları olmadan tek başına görülmeleri nadirdir. Bir çalışmada besin alerjisi olduğu düşünülen astımlı çocukların %6'sında besin provakasyonu ile astım semptomları gözlenmiştir (70). Kjaer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada besin alerjisi olan çocuklarda astım gelişme riskinin 4 kat artmış olduğu bulunmuştur (71). Tariq ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise yumurta alerjisi olan çocukların 4 senelik takiplerinde solunumsal alerjik hastalık (alerjik rinit ve astım) geliştirme risklerinin sağlıklı çocuklara göre 5 kat fazla olduğu saptanmıştır (72). Besin alerjisinde astım gelişme nedeninin patofizyolojisini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir hayvan deneyinde besin alerjisi olan deney farelerinde gastorintestinal reaksiyonlarda rol oynadığı gözlenen CD4+ T hücrelerinin mezenterik lenf nodlarından göç ederek aynı zamanda bu farelerde görülen astmatik reaksiyonlarda da rol oynadığı gösterilmiştir (73). İnek sütü alerjisi olan bireylerde süt proteini içeren tozların (sağlık sektöründe kullanılan pudralı latex eldivenlerde olduğu gibi) ya da kaynayan süten çıkan buharın astım atağını tetikleyebildiği raporlanmıştır (74).

Heiner Sendromu, Ig E aracılı olmayan reaksiyonlarla oluşan bir hastalıktır. Tekrarlayan pnömoni atakları, pulmoner infiltrasyonlar, hemosiderozis, gastrointestinal kan kaybı, demir eksikliği anemisi ve tartı alamama klinikte rastlanan bulgulardır. Mide aspiratında veya akciğer biopsi örneğinde hemosiderin yüklü makrofajlar görülür (5). İnek sütüne duyarlılıkla ilişkilidir. Ancak yumurta ve domuz etine duyarlılık saptanan vakalar da bildirilmiştir (75).

2.6. Tanı

Klinikteki genel yaklaşıma uygun olarak, besin reaksiyonlarına yönelik tanı işlemleri de tıbbi anamnez ve fizik muayene ile başlamalı. Değerlendirmenin ilk evresinden elde edilen bilgiler, çeşitli laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir (13). Besin alerjisi tanısında patognomonik semptom ya da tek bir tanı yöntemi yoktur. Besin alerjisinde kullanılan tanı yöntemleri Tablo-2’de verilmiştir (76, 77).

Tablo 2. Besin alerjisinde kullanılan tanı yöntemleri (76, 77)

-Anamnez ve fizik muayene
-Diyet günlüğü
-Eliminasyon diyeti
-Alerjenlerle deri testi (Prick Testi, Patch Testi)
-Serumda alerjenlere spesifik Ig E
-Bazofil histamin salınım testi
-İntestinal mast hücresi histamin salınım testi
-Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi
-Endoskopi altında intragastral provakasyon
-Alerjen eliminasyonu ve beslenme sonrasında intestinal biyopsi

Anamnez oldukça detaylı şekilde alınmalıdır. Alerjik reaksiyona neden olduğu düşünülen besin, alınan miktar, belirtilerin ortaya çıkmasına kadar geçen süre, görülen semptomlar, daha önce benzer reaksiyon olup olmadığı, besinin diyetten çıkarılması ile semptomların kaybolup kaybolmadığı, son reaksiyonun ne kadar süre önce görüldüğü ve reaksiyonu provoke eden egzersiz, alkol veya aspirin kullanımı gibi faktörler mutlaka sorgulanmalıdır (13). Anamnez alınırken hazır gıdaların sorgulanmasına ayrıca dikkat

edilmelidir. Hazır besinlerde ana gıda maddesinin yanı sıra gıdanın uzun süre korunmasını sağlayan, tat veren ya da probiyotik etki gibi farklı amaçlarla ürüne katılan, ancak miktarı düşük olduğu için ticari etiketin üzerinde belirtilmeyen besin maddeleri bulunabilir. Ayrıca üretim sırasında ortak kullanılan makineler sebebiyle farklı bazı besinler ürünlere karışabilir. Bu nedenle hazır gıdalara karşı klinik belirtiler tarif eden hastalarda ürün etiketi dikkatlice gözden geçirilmeli ve gizli kalan besin maddeleri de mutlaka akla getirilmelidir (76).

Anamnezin derinleştirilmesi ile elde edilen bilgilerin erken tanıda kullanılabilmesi için bir semptom skora sistemi geliştirilmiştir. 2014 yılında Belçika'nın Brüksel kentinde toplanan, çocuk gastroenteroloji ve çocuk alerji uzmanlarından oluşan bir heyet; inek sütü alerjisi olan hastalarda görülebilecek semptomları derleyerek, ciddiyetlerine göre skorlamalarını çalışma raporuyla sunmuştur (78). "The Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS)" şeklinde adlandırılan bu skorlama sistemi Tablo 3'te detaylandırılmıştır.

CoMiSS skorlama sisteminde 5 grup semptom değerlendirilmektedir. Bunlar ağlama atakları, regürjitasyon, dışkılama paterni, deri semptomları ve solunum sistemi semptomlarıdır. Semptomlar ciddiyetlerine göre puanlandırılırlar. En yüksek skor 33 olup, 12 ve üzeri skor olan hastaların inek sütü alerjisi açısından ciddiyetle değerlendirilmesi önerilmiştir. Skorlamanın 12 ve üzerinde sonuçlanması için en az iki semptom grubundan ciddi şikayetlerin varlığı gereklidir (78). Toplantı öncesi yapılan öncül çalışmalarda, 12 ve üzerinde puan alan hastaların %80'inde inek sütü alerjisi olduğu gösterilmiştir (79). Bu skorlama yönteminin kullanılması birinci basamak sağlık hizmetlerinde besin alerjisi ile ilgili farkındalığın artması sağlayacaktır. Skorlama sistemi semptomların ciddiyetinin değerlendirilmesi açısından hasta takibinde de kullanılabilir. Ancak CoMiSS skorlama sistemi tek başına tanı için değildir. Daha geniş alanda kullanılabilmesi için prospektif randomize çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır (78).

Günlük diyet listesi oluşturulması, hastanın belirli bir süre içinde yediği tüm besinlerin ve bunlara karşı gelişen reaksiyonların kronolojik sırasıyla kaydedilmesi esasına dayanır. Böylece daha önceden fark edilmemiş bir besin ile reaksiyon ilişkisi kurulabilir. Çünkü bu yöntemde anamnezde olduğu gibi hastanın hafızasına bağlı kalınmamaktadır (5). Bu yöntem özellikle kronik hastalığı bulunan vakalarda faydalı olmaktadır (23).

Besin reaksiyonlarının hem tanısı hem de tedavisi kullanılan sorumlu besinlerin tamamen diyetten çıkarılma esasına dayanır. Bu yöntemle eliminasyon diyeti denir (5). Ancak eliminasyon diyeti tanıda tek başına yeterli değildir. Örneğin; inek sütü alerjisi olduğu düşünülen bir çocukta, inek sütü bazlı formulanın kesilip, soya veya kazein hidrolizat formülasyona geçilmesi ile düzelme olması inek sütü alerjisine bağlı olabileceği gibi, laktoz intoleransı kaynaklı da olabilir. Eliminasyon diyetlerinin provakasyon testleri öncesi uygulanmaları önerilir (5).

Tablo 3. CoMiSS skorlama sistemi (78)

Semptom	Skor	Açıklama
Ağlama*		
	0	<1 saat/gün
(*1 hafta ve ya daha	1	1-1.5 saat/gün
uzun süren ataklar	2	1,5-2 saat/gün
değerlendirildi)	3	2-3 saat/gün
	4	3-4 saat/gün
	5	4-5 saat/gün
	6	>5 saat/gün
Regürjitasyon		
	0	Günde 1-2 kez
	1	Günde 3-5 kez az miktarda
	2	Günde 5 kezden fazla, çay kaşından fazla miktarda
	3	Günde 5 kezden fazla, öğünün yarısından az miktarda
	4	Her beslenmeden sonra az miktarda
	5	Beslenmelerin çoğunda öğünün yarısından fazla miktarda
	6	Her beslenmeden sonra öğünün tümü kadar
Dışkılama*		
	4	Sert kıvamda dışkılama (tip 1-2)
(* Bristol skalası)	0	Normal kıvamda dışkılama (tip 3-4)
	2	Yumuşak kıvamda dışkılama (tip 5)
	4	Sıvı kıvamda dışkılama (tip 6)
	6	Sulu dışkılama (tip 7)
Cilt Semptomları		
	0	Ürtiker var
	6	Ürtiker yok
	0	Baş, boyun ve gövdede egzema yok
	1	Baş, boyun ve gövdede hafif düzeyde egzema var
	2	Baş, boyun ve gövdede orta düzeyde egzema var
	3	Baş, boyun ve gövdede ciddi düzeyde egzema var
	0	Ekstremitelerde egzema yok
	1	Ekstremitelerde hafif düzeyde egzema var
	2	Ekstremitelerde orta düzeyde egzema var
	3	Ekstremitelerde ciddi düzeyde egzema var
Solunum		
Semptomları	0	Yok
	1	Hafif semptomlar var
	2	Orta ciddiyette semptomlar var
	3	Ciddi semptomlar var

Deri prik testleri, Ig E aracılı reaksiyonlarla oluşan besin alerjilerinin tanısında kullanılan testlerdir. Oldukça erken sonuç verirler. Bu yöntemde 1:10 ya da 1:20 dilüsyonundaki gliserinli besin ekstraktları kullanılmaktadır (5, 13). Genel olarak deri prik testlerinin pozitif sonuçlandığı hastaların yaklaşık %50'sinde gerçekten besin alerjisi olduğu gösterilmiştir. Negatif testlerin ise %95 oranında Ig E'ye bağlı besin alerjisini dışladığı kabul edilmektedir (5, 76). Birçok sebze ve meyvede bulunan alerjenler labil özellik taşımaktadır. Bu yüzden ticari ekstraktlarla yapılan deri testlerinde tanı konulamama olasılığı vardır. Böyle durumlarda önce taze meyve ve sebzelerin kendisine, ardından epidermise aynı lanseti batırma esasına dayanan 'prick to prick' yönteminin uygulanması önerilmektedir (13). Çocukluk çağında deri duyarlılığı düşük olduğu için 1 yaş grubunda besin alerjisi varlığında dahi deri testleri negatif sonuçlanabildiği; 2 yaş grubunda ise beklenenden daha az reaksiyon oluşabildiği bilinmektedir. Bu sebeple 2 yaş altı çocuklarda deri prik testi uygulamaları sıklıkla uygulanmaz (5, 13). Ancak; 2014 yılında Kore'de yapılan bir çalışmada, 1 yaş altındaki atopik dermatiti olan besin alerjisi hastalarında deri prik testi sonuçları ile spesifik Ig E değerlerinin uyumlu olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (80).

Intradermal deri testi tanıda kullanılabilecek bir başka yöntemdir. Bu yöntem, prik deri testlerine göre daha duyarlıdır. Ancak özgüllüğü çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testinden (ÇKPKBP) daha düşüktür. Bununla beraber intradermal testler, prik deri testlerine göre daha çok sistemik reaksiyon oluşturduğu için ve bu yöntemde yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğu için genel olarak önerilmemektedir (5, 13).

Atopi yama testi, aeroalerjenler ya da besin alerjenleri ile yapılan epikutanöz bir testtir. Atopik dermatit ve geç reaksiyonlarda uygulanması önerilir. T hücre aracılı duyarlılaşmayı gösterdiği düşünülmektedir. Bu yöntemde test edilecek besin, kontakt alerjilerde olduğu gibi, metal keselerin (Finn chamber) içinde sırtta tatbik edilir. 24 saat sonra çıkarılır ve 24-72. saatlerde inflamasyon değerlendirilir. Atopik yama testinin, besin provakasyonlarına bağlı geç reaksiyonları daha iyi gösterdiği belirtilmektedir (5, 81).

Serumda alerjene spesifik Ig E ölçümleri özellikle Ig E'ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında ve takibinde yararlı olabilmektedir. Dermografizmi, atopik egzeması olan ya da antihistaminik ilaç kullanan hastalar gibi, deri testlerinin uygulanmadığı vakalarda tercih edilmektedir. Daha yüksek konsantrasyonlardaki besine spesifik Ig E ölçümleri daha fazla klinik reaksiyon olasılığıyla ilişkilidir (5). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada inek sütü spesifik Ig E değerleri pozitif olan hastalar incelendiğinde %98 pozitif prediktif değer sağlayan alt sınır değerleri; inek sütü spesifik IgE için 3.06 kU/L, alfa-laktalbumin için 2.06 kU/L, laktoglobulin için 1.85 kU/L ve kazein için 1.47 kU/L olarak saptanmıştır (82). Benzer çalışmalarda farklı sınır değerler gösterilmiş olup tüm bu çalışmaların ortak yanı serumda spesifik Ig E değerleri arttıkça pozitif prediktif değer de artmasıdır. Genel olarak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, deri testlerine göre daha düşüktür. Eğer besin alerjisinden kuvvetle şüphe ediliyorsa; spesifik Ig E ve deri prik testi sonuçları negatif olsa dahi doktor gözetiminde besin provokasyonu ve taze besinlerle prick to prick deri testi yapılmalıdır. Bu şekilde klinik olarak besin alerjisi ekarte edilebilir (5, 76).

Aşağıda tabloda yer alan değerlerden daha yüksek spesifik Ig E değerlerine hastalar, %95 oranında alerjik reaksiyon geliştirirler.

Tablo 4. Pozitif prediktif değeri %95 olan besine spesifik Ig E düzeyleri (5)

Besin Alerjisi	Spesifik IgE düzeyi	Prediktif değer
İnek sütü		
<2 yaş	15 kU/L	%95
>2 yaş	5 kU/L	%95
Yumurta		
<2 yaş	7 kU/L	%95
>2 yaş	2 kU/L	%95
Yer fıstığı	14 kU/L	%95
Fındık	15 kU/L	%95
Balık	20 kU/L	%95
Buğday	26 kU/L	%95
Soya	30 kU/L	%95

Besin alerjilerinin tanısında kullanılan besin provokasyonları; çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi (ÇKPKBP), açık provokasyon ve tek kör olmak üzere 3 şekilde yapılmaktadır. Besin reaksiyonlarının tanısında altın standart ÇKPKBP olarak kabul edilmektedir. ÇKPKBP yönteminde hasta ve hekim besin içeriğini bilmemektedir. Verilen test materyali üçüncü bir kişi tarafından hazırlanmaktadır. Tek kör provokasyon hekim verilen besin içeriğinin ne olduğunu bilirken, hasta bilmemektedir. Açık provokasyonda ise hem hekim hem de hasta test materyalinin hangi besini içerdiğini bilmektedir. Besin provokasyon testinden önce hasta uygulanacak işlemler hakkında bilgilendirilmeli ve izin formu alınmalıdır.

Besin provokasyon testlerinin endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (83, 85).

- Akut reaksiyonlardan sonra İSA'nın ilk tanısında
- İnek sütü proteinlerine toleransın düzeyinin değerlendirilmesinde
- İnek sütü alerjisinin klinik olarak takibinde
- Cilt prik test pozitif, anne sütü alan ve henüz inek sütü proteiniyle karşılaşmamış infantın toleransının değerlendirilmesinde,
- Atopik dermatit, alerjik eozinofili ozafajit gibi kronik durumlarda olası akut reaksiyonların dışlanması,

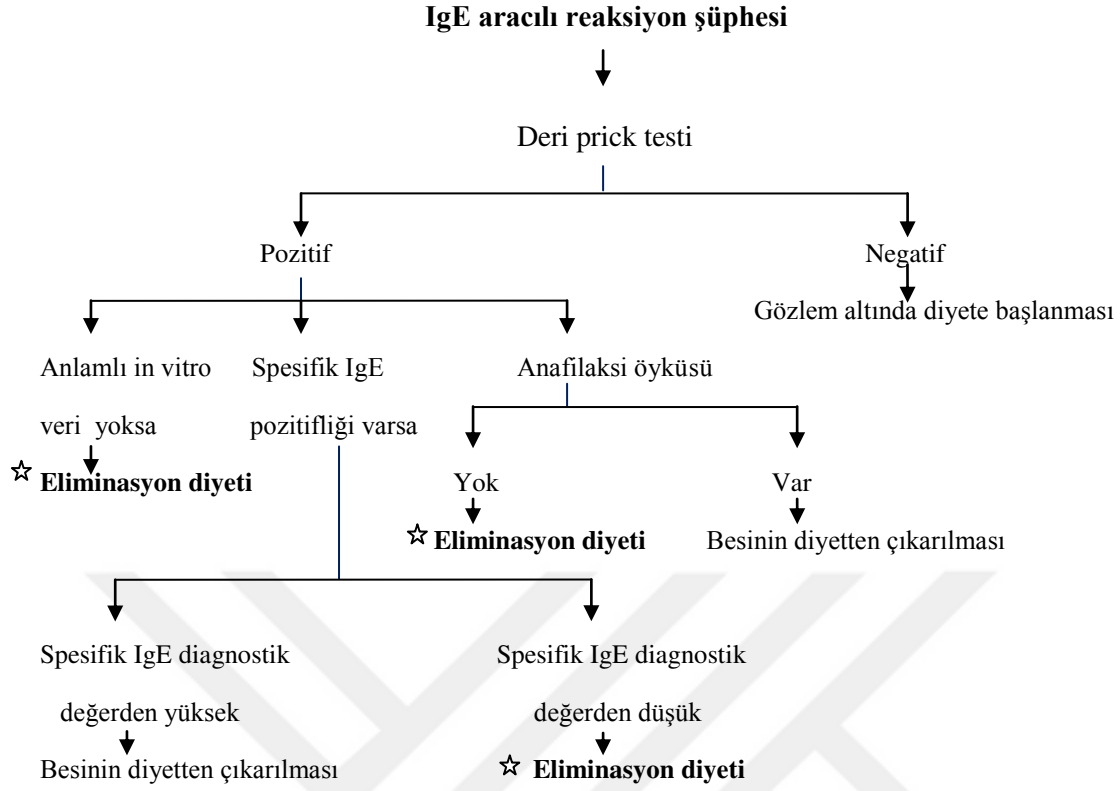
- Atopik dermatit tanısı düşünüldüğünde tetikleyici besin alerjisi varlığını araştırmada,
- Subjektif yakınmaları olan multipl diyet kısıtlaması olan hastada inek sütü reaktivitesinin değerlendirilmesinde,
- Çapraz reaksiyon veren besinlerin değerlendirilmesinde (sığır eti, süt, keçi sütü gibi)
- İşlenmiş besinlerin tolerans değerlendirilmesinde. (örneğin; sığır eti pişirilince tolere edilebilir.)

Besin yükleme testi yapılmaması gereken durumlar ise şu şekildedir (84):

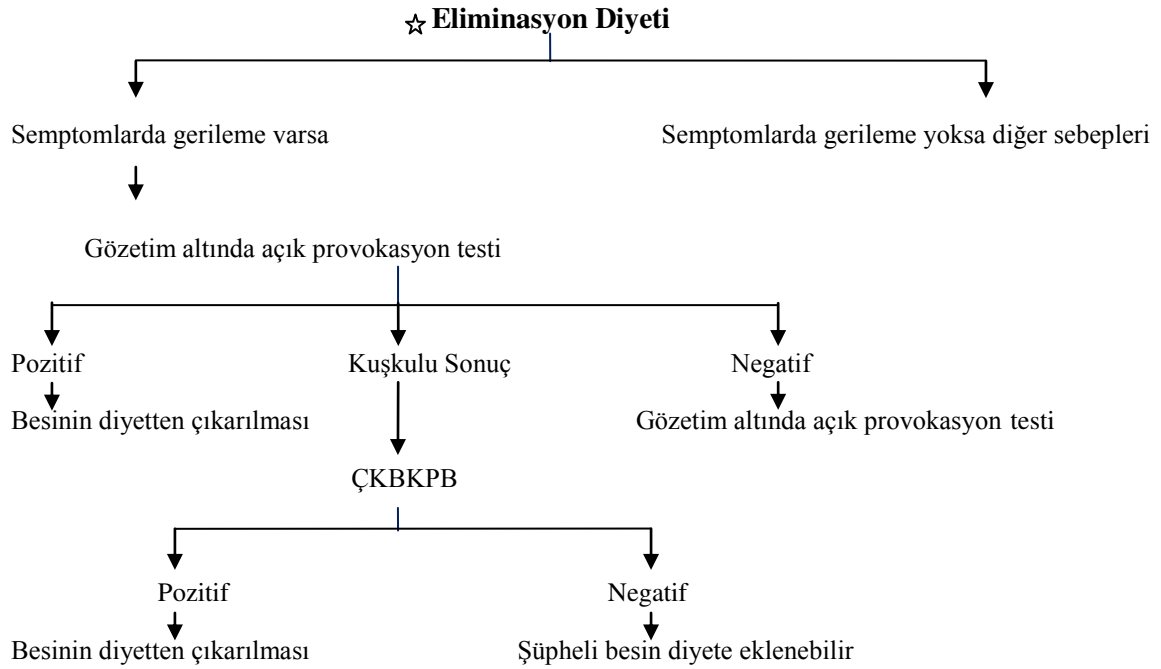
- Pozitif deri prik testi ve spesifik Ig E ile birlikte besinin çok az miktarda alınması ile tekrarlayan reaksiyonların olması.
- Yakın zamanda şiddetli sistemik reaksiyon ve ya anafilaksi öyküsü olması.
- Beta bloker kullanan veya epinefrin kullanımı kontrendike olan hastalar
- Mevsimsel alerjisi olan hastalarda mevsim sırasında

Anafilaksi gelişebilme ihtimaline karşı; bu testler mutlaka tüm acil tedbirlerin alınabildiği, deneyimli personelin bulunduğu bir hastane ortamında yapılmalıdır (76). Besin katkı maddelerine karşı reaksiyon gelişen hastalarda, provakasyon testleri tanı koydurucu tek yöntemdir (5, 13). ÇKPKBP; serumda spesifik Ig E testi, besin alerjisi deri testi ya da eliminasyon diyeti ile tanısı kesinleştirilemeyen şüpheli vakalarda uygulanmalıdır (13, 76). Şüpheli besin, test uygulanmadan 7-14 gün önce mutlaka diyetten çıkartılmalıdır. Provokasyon işlemi aç karna yapılmalıdır. Teste semptom oluşturmeyen küçük dozlarla başlanmalıdır (125-500 mg. liyofilize gıda). Verilen dozlar 15-60 dakikada bir 2 kat arttırılır. Bu şekilde 10 gramlık doz tolere edilir ise bu klinik duyarlılığın olmadığını gösterir. ÇKPKBP negatif bulunursa, sonuç açık provakasyon testi ile doğrulanmalıdır. Gözlem süreleri değişken olmakla beraber; IgE aracılığı ile olan reaksiyonlarda 2 saat, inek sütüne bağlı enterokolitte 4-8 saat, eozinofilik özefajit veya gastroenterit için 3-4 gündür (5). Besine bağlı enterokolit ya da kolit düşünülen vakalarda üç günlük diyet sonucu semptomların düzelmesini takiben barsak mukozasından alınan biyopsi ile tanıya gidilir. Eliminasyon diyeti ile semptomları düzelmeyen hastalarda, açık besin provakasyonu uygulanmalıdır (13).

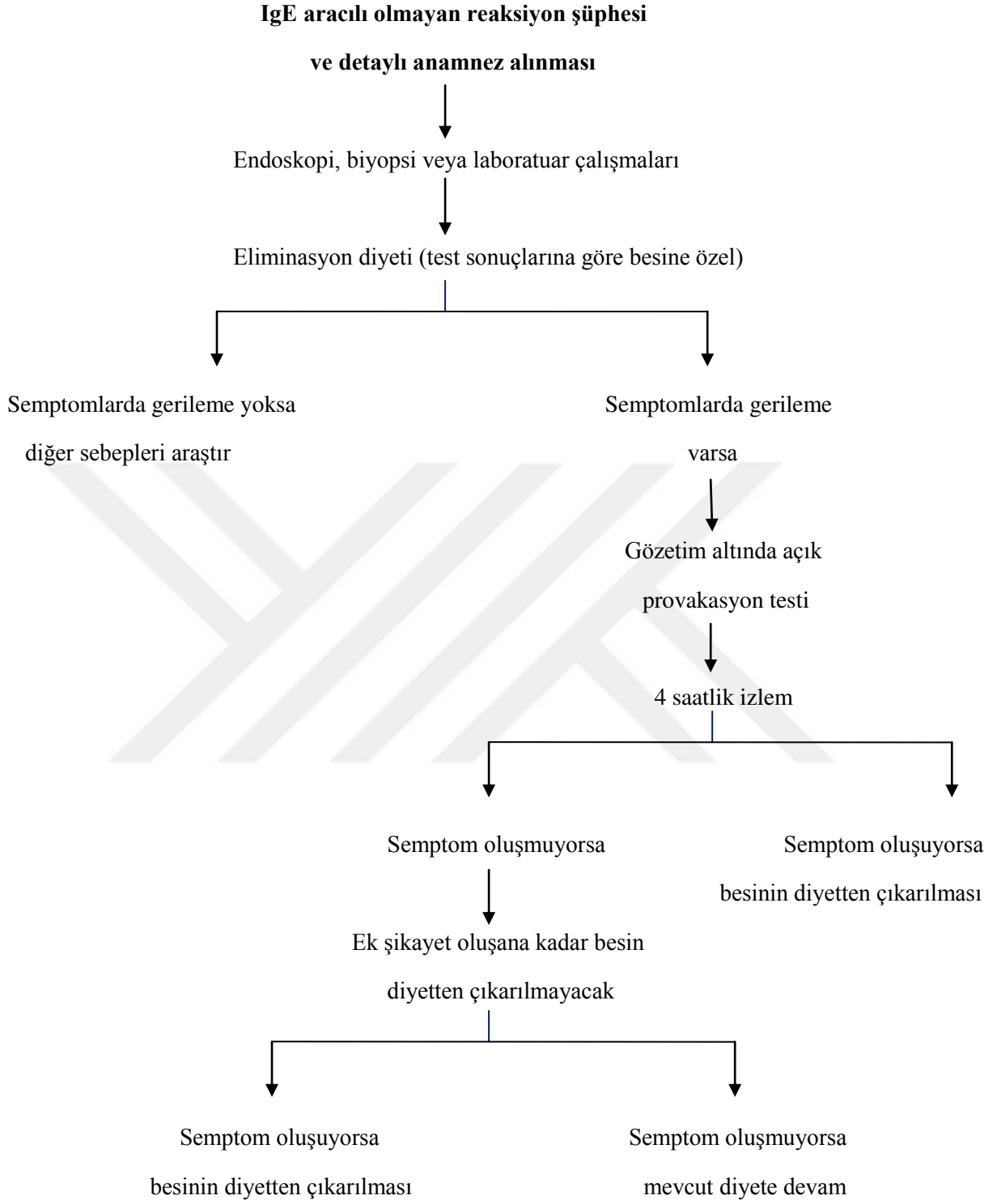
Görüldüğü üzere besin alerjisi şüphesi olduğunda kullanılabilecek oldukça çok sayıda tanısal test var. Tanı aşamasında izlenmesi gereken algoritma reaksiyonun Ig E aracılıklı olup olmamasına göre değişim göstermektedir (85). Ig E aracılıklı bir besin alerjisi reaksiyonu şüphesi olduğunda Şekil 5'teki tanı algoritması kullanılabilir. IgE aracılıklı olmayan bir besin alerjisi reaksiyonu şüphesi olduğunda ise Şekil 6'daki algoritma kullanılabilir.



☆ **2 haftalık eliminasyon diyeti uygulaması**



Şekil 5. Ig E aracılı besin alerjilerinde tanı algoritması (85)



Şekil 6. Ig E aracılı olmayan besin alerjilerinde tanı algoritması (85)

2.7. Tedavi

Besin alerjisinde ana prensip, allerjen besinden sakınmadır. Ancak bebeklik döneminde sakınma uygularken, kesin tanı ve doğru uygulama daha önemlidir. Çünkü özellikle en sık görülen süt alerjisi nedeniyle süt ve ürünlerinden sakınırken, yerine uygun beslenme düzenlemesini mutlak gerektirir. Aksi takdirde bu kez beslenme, büyüme ve gelişme bozuklukları ortaya çıkar (86).

Süt alerjisi tedavisinde ortak nokta; bebeklerin olabildiğince uzun süre anne sütü almasıdır. Anne sütü alamayan bebeklerin beslenmesi daha da zordur. Alternatif olarak önerilen mama, aminoasit bazlı mamalar ve tam hidrolize mamalardır. Yarı hidrolize mamalar tedavi için uygun değildir. Ancak inek sütü alerjisi için yüksek risk grubundaki bebeklerde anne sütünün azalması ya da kesilmesi durumunda koruma amaçlı olarak kısmi hidrolize hipoalerjenik mamaların verilmesi önerilir. İnek sütü alerjisi bulgularının başlaması ve inek sütü alerjisi tanısı konulması durumunda ise tam hidrolize veya aminoasit esaslı elementer mamalar önerilir. Tam hidrolize mamaları alan alerjik bebeklerin % 10 kadarı, bu mamaları tolere edemez. Mama hazırlanırken içinde kalan büyükçe peptidlerin kısmen alerjik özelliklerine bağlı olabilir. Bu durumda aminoasit bazlı mamalara geçmek şarttır. Bir diğer mama grubu; soya bazlı mamalardır. Ancak soya alerjisi ve soyanın inek sütü ile çapraz reaksiyon göstermesi riskleri vardır. Ayrıca soya bazlı mamaların 6 aydan küçük bebeklere uygunluğu da tartışmalıdır. Bu nedenle özellikle 6 aydan küçük bebeklere soya bazlı mamalar ilk tercih olmamalıdır. Hidrolize mamalar gebe ve emziren annede de kullanılabilir. Süt verme esnasında annenin, özellikle antijenitesi yüksek olan ve yediği zaman klinik olarak bebeğin semptomlarında artmaya yol açan fındık, fıstık vs. gıdalardan uzak durması gerekir (87, 88).

Eliminasyon yanı sıra semptomatik tedavi de gerekebilir. Antihistaminikler, ketotifen, kromolin sodyum, kortikosteroidler, protein sentetaz ürünleri de tedavide kullanılmaktadır. Atopik dermatit, ürtiker gibi cilt belirtileri, gastrointestinal belirtiler gibi duruma özgü ilaç seçilmelidir (88).

Besin alerjisinde desensitizasyon tedavisi ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Oral desensitizasyonun solunum yolu ve venom immünoterapisine benzer sonuçlar verdiği vurgulanmaktadır. Besin alerjilerinde immünoterapi çalışmaları bugüne kadar sublingual, subkutan, transdermal ve oral yollardan uygulanmaya çalışılmıştır. Subkutan yoldan immünoterapi uygulamasından güvensiz bulunması nedeniyle uzaklaşmıştır. Sublingual ve transdermal yollar ise oldukça güvenlidirler. Oral yoldan immünoterapi uygulanırken istenilen doza çıkılabilmesi tedavinin etkinliği açısından önemli bir avantajdır. Spesifik oral tolerans indüksiyonu (SOTİ) hakkında son zamanlarda yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Longo ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi inek sütü alerjisi olan 60 hastanın 30'una SOTİ uygulanırken, diğer 30'unda eliminasyon diyetine devam edilerek; hastalar 1 sene boyunca izlenmiştir. Çalışma sonunda SOTİ uygulanan grupta %54 oranında tolerans gelişimi gözlenirken, eliminasyon diyeti uygulanan grupta hiçbir hastada tolerans gelişimi gözlenmemiştir (89). Werninghaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SOTİ ile tolerans gelişiminin sağlandığı ancak sonrasında tolerans gelişmiş olan besinin tüketilmeye devam edilmemesi durumunda alerjik semptom oluşturan eşik besin miktarının düşmeye başladığı gösterilmiştir (90). Pajno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SOTİ ile inek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş çocukların sonraki dönemde inek sütü tüketim miktarlarının klinik

gidişata etkisi gösterilmek istenmiştir. Çalışma sonucunda her gün süt tüketen hasta grubu ile haftada 2 kez süt tüketen hasta grubunun 1 yıl içindeki alerjik semptom sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca tolerans geliştikçe spesifik Ig E ve deri prik testi sonuçlarının negatifleştiğini göstermişlerdir (91). Ancak oral immünoterapi uygulaması esnasında ciddi alerjik reaksiyon gelişme riski yüzünden ağır besin alerjisi olmayan hastalarda bu uygulamadan da kaçınılmaktadır. Bazı çalışmalarda terapi esnasında hastaların %90'ından çoğunda alerjik reaksiyon oluştuğu, yaklaşık %10-20'sinde ise bu reaksiyonun epinefrin kullanımını gerektirecek ciddiyette olduğu raporlanmıştır. Son zamanlarda oral immünoterapi ile beraber Anti Ig E monoklonal antikoru (omalizumab) tedavisi uygulaması ile ciddi alerjik reaksiyon gelişmesinin önüne geçildiğine dair çalışmalar yayınlanmaya başladı. Nadeau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oral immünoterapi uygulanırken omalizumab da kullanıldığında daha hızlı tolerans gelişimi sağlanabildiğine dair bulgular sunulmuştur (92). Omalizumab eşliğinde uygulanan oral immünoterapilerde hafif alerjik reaksiyon oluşma oranının %70 civarında, ciddi reaksiyon oluşma oranının %5 civarında sonuçlandığı çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalar geniş hasta havuzlarında uygulanmamış olup henüz eldeki veriler sınırlıdır (93).

2.8. Korunma

Atopi riski olan bebekler; anne, baba veya kardeşlerinden en az birisinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi atopik hastalık öyküsü olan bebeklerdir (94). Tüm sağlık sorunlarında olduğu gibi alerjik hastalıklarda da korunma en önde gelen yaklaşımdır. Risk altındaki bebeklerde hastalığı önlemek için yapılabilecekleri araştıran çok sayıda araştırma vardır. Bunlar içinde inek sütü alerjenlerinden korunma önemli bir yer tutmaktadır. Gerek beslenme, gerekse korunma açısından anne sütünün üstünlüğü belirgindir. Bu nedenle inek sütü ve ya alternatif beslenmeleri tartışırken hep anne sütüne göre değerlendirilmektedir (94).

Çalışmalar, henüz inek sütü alerjisi klinik olarak ortaya çıkmamış bebeklerde yapılmaktadır. Çok büyük bir kohort çalışma ile yaklaşık 70 yıl önce Grulee ve Sanford sadece anne sütü alan ve karışık beslenen bebekleri karşılaştırmış; normal inek sütü ile egzema riskinin 9 kat arttığını göstermiştir (95). Anne sütü ile besleme, atopik hastalık gelişmesini önler. Atopik heredite varsa, bu önleyici özellik daha belirgindir. Anne sütü yok veya yetersizse, tam hidrolize mama seçilmelidir. Hidrolize olmayan veya az hidrolize mamalar atopi açısından risklidir (94). Yeni bir derlemede; ilk 6 ay tam hidrolize kazein içeren mama ile beslenen yüksek riskli bebeklerde hayatın ilk yılında atopik dermatit riskinin % 50 azaldığı görülmüştür (87).

Alerjik hastalıklardan korunma amacı ile riskli gebelerde probiyotik kullanımı ile ilgili de çalışmalar literatürde mevcuttur. Abrahamsson ve ark. gebelere probiyotik verilmesinin bebekleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu nedenle 188 gebeye 36. gestasyon haftasından doğuma kadar randomize olarak 1×10^8 CFU Lactobacillus reuteri ya da plasebo verilmiştir. Doğumdan sonra bebeklere de aynı doz probiyotik 1 yaşa kadar verilmiştir. Bir yaşında her iki grupta da egzama gelişme oranı aynı iken (probiyotik grubunda %36, plasebo grubunda %34), iki yaşında bu oranların probiyotik grubunun lehine değiştiği gözlenmiştir (probiyotik grubunda %8, plasebo grubunda % 20; $p < 0,02$). Yazarlar bu çalışmanın

sonucunda gebelere ve daha sonra bebeklerine yapılan probiyotik katkısının uzun vadede Ig E'ye bağılı egzama riskini azalttığı sonucuna varmışlardır (96).

Gerek risk altındaki bebeklerde, gerekse besin alerjisi oluşmuş bebeklerde, anne sütünü özendirmek, diğer koruyucu yaklaşımlar, olabildiğince erken tanı ve doğru tedavi; sağlıklı bir yaşam için atılacak ilk adımlardır.

2.9. Alerjik Hastalılarda Oksidatif Stres Parametreleri

Oksidatif stresin alerjik hastalıkların patofizyolojisinde oynadığı rol tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu konu hakkındaki çalışmalar, son yıllarda gittikçe artan bir sıklıkta literatürde yer almaktadır.

Okayama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alerjik deri hastalıklarının patofizyolojisinde oksidatif stresin oynadığı rol hakkında ciddi veriler ortaya konmuştur. Dermiste bulunan monositlerin alerjene maruz kalındığında serbest oksijen radikalleri oluşturdukları düşünülmektedir. Benzer şekilde mast hücrelerinin de FcεRI uyarısına sekonder hücre içi reaktif oksijen türleri oluşturdukları ve bu yolla hastalığın patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir (97). Başka çalışmalarda astım hastalarının soluk havalarında bir çeşit oksijenize araşidonik asit türevi olan 8-isoporostan ve bir çeşit peroksitleşmiş lipit türevi olan ethan miktarlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (98, 99). Aynı zamanda yüksek oksidatif stres düzeylerinin inflamatuvar süreci hızlandığı ve steroid tedavisine yanıtı kısıtladığı bilinmektedir (100).

Daha önceki çalışmalarda çocukluk çağında görülen astımda ve alerjik rinitte, total oksidan seviye ve total antioksidan seviye üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda izlenen alerjik çocuklarda kontrol gruplarına göre, total oksidatif stres düzeyinin yükselmiş olduğu sonucuna varılmıştır (8,9). Bir diğer çalışmada ise İmmunglobulin E (Ig E) aracılıklı besin alerjileri ile Ig E aracılıklı olmayan besin alerjileri karşılaştırılarak farklı patogeneiz mekanizmalarıyla gelişen besin alerjilerinde oksidatif stres düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ise total oksidan stres düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmakla beraber, total antioksidan stres (TAS) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (10). Ancak çocukluk çağında farklı besin gruplarına karşı alerjileri bulunan çocuklarda oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı bir yayın bulunmamaktadır.

2.9.1. Serbest radikaller ve oksidatif metabolizma

Serbest radikaller orbitalarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip molekül ve ya molekül fragmentasyonları şeklinde tanımlanır. Bu eşlenmemiş elektronlar

genellikle diğer serbest radikallerle önemli reaksiyonlara girer. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres, toksisitenin olası bir mekanizması olarak son on yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir (101, 102).

Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin biyolojik sistemlerde hem yararlı hem zararlı etkileri vardır. Yararlı etkilerine örnek olarak enfeksiyöz ajanlara karşı defans oluşturmaları, hücrelerel sinyal sisteminde rol oynamaları ve düşük konsantrasyonlarda mitojenik yanıtı uyarmaları gösterilebilir. Buna karşın, yüksek konsantrasyonlarda ROT'lar; lipidler, membranlar, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücre yapılarına önemli ölçüde hasar verebilirler. ROT'ların zararlı etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Ancak hücrelerin antioksidan savunma sisteminin varlığına rağmen oksidatif hasar yaşam döngüsü boyunca birikir. DNA, lipidler ve proteinlere karşı oluşan bu radikal aracılı hasarın yaşa bağlı hastalıkların oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oksijenden oluşan önemli serbest radikaller arasında süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ve singlet oksijen (O_2) yer almaktadır (101).

2.9.2. Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin kaynağı

Endojen kaynaklar

Mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar, ksantin oksidaz ve inflamatuvar hücre aktiviteleri endojen kaynaklara örnek olarak sayılabilir (101).

Mitokondride önemli miktarda hidrojen peroksit (H_2O_2) üretilmektedir. (H_2O_2) eşlenmemiş elektronu olmadığı için bir radikal değildir. Fakat serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) oluşturur (101).

Ksantin oksidaz memelilerde çeşitli dokularda bulunan çok yönlü bir enzimdir. Özellikle hipoksantin ve ksantine, ksantin de ürik aside dönüşümünü katalize eder. Her iki

basamakta da moleküler O_2 kullanılır. Moleküler O_2 birinci adımda süperoksit ($O_2^{\cdot -}$), ikinci adımda hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür (101).

Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller süperoksit ($O_2^{\cdot -}$), nitrik oksit ve hidrojen peroksit (H_2O_2) düzeylerinde artışa yol açarlar (101).

Sitokrom P450 enziminin temel rolü yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlamaktır. Bu fonksiyonunu yerine getirmek amacıyla O_2 kullanmakta ve süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) oluşturmaktadır (101).

Mikrozomlar in vivo hidrojen peroksit (H_2O_2) üretiminin %80'inden sorumludur. Peroksizomların da hidrojen peroksit (H_2O_2) ürettiği bilinmektedir. Uzun süren açlık durumunun bir sonucu olarak yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonu H_2O_2 ' in önemli bir kaynağıdır (101).

Eksojen kaynaklar

Çevresel ajanlar oksidatif hasarı direkt ve dolaylı olarak tetikleyebilirler. Çeşitli ksenobiyotiklerin oksidatif hasarı tetiklediği gösterilmiştir. Bunlara örnek olarak klorlu bileşikler, metal iyonları, radyasyon ve barbitürat gibi ilaçlar verilebilir (101).

2.9.3. Serbest radikallerin biyolojik etkileri

DNA hasarı

Bir insan hücresinin günlük $1,5 \times 10^5$ kez, hidroksil radikalleri ($OH^{\cdot}$) ve diğer radikal türlerinden kaynaklanan oksidatif darbeye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Hidroksil radikallerinin, DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girdiği, deoksiriboz ve bazlara zarar verdiği bilinmektedir (103, 104).

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler.

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (102).

Serbest radikallerin lipidlere etkileri

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar (102).

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir (102).

Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlar (102).

Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri ($L^{\cdot}$) ve lipid peroksit radikallerinin ($LOO^{\cdot}$) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Lipid peroksitleri ($LOOH^{\cdot}$) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (102).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA)' dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açarak iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (105).

Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.

Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozular, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin reaktif oksijen türleri (ROT) üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) veya hidrojen peroksitle (H_2O_2) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (102).

2.9.4. Total oksidatif seviye (TOS)

Farklı oksidan türlerinin serum ya da plazmadaki konsantrasyonlarını laboratuvar ortamında ayrı ayrı ölçmek mümkündür. Ancak bu yöntemler pahalı ve zaman alıcı olmalarının yanı sıra yoğun emek ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Bu nedenle, oksidan türlerinin oksidatif etkilerinin aditif olması da göz önünde bulundurularak Erel O. tarafından tüm oksidanların durumunu yansıtan yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Tam otomatik ve kolorimetrik olan bu yöntem ile in vitro TOS ölçümü yapılabilmektedir (106).

Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler (107).

Tablo 5. Antioksidan savunma sistemleri (107)

Enzim olan antioksidanlar	Enzim olmayan antioksidanlar	Sentetik antioksidanlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Albumin	Asetilsistein
Glutasyon peroksidaz	Askorbik asit	Kalsiyum kanal blokerleri
Katalaz (CAT)	Bilirubin	Ebselen
	Karotenoidler	Etoposid
	Seruloplazmin	Glutasyon esterleri
	Glukoz	Lazaroidler
	Haptogloblin	Meselazin
	Hemopeksin	Nitekaon
	Piruvat	Nitroksitler
	Sülfidril grupları	Penisilamin
	α - tokoferol	Plazmalojenler
	Transferrin	Probukol
	Ubikinol-10	Stobadin
	Ürik asit	Tamoksifen

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Onarıcı etki: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması (102).

2.9.5. Total antioksidan seviye (TAS)

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engelleyen antioksidan moleküllerin serum veya plazma konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Ancak oksidan türlerin ölçümünde olduğu gibi bu yöntemler de pahalı, zaman alıcı olmakla birlikte yoğun emek ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Ayrıca antioksidanların etkileri aditifdir. Bu nedenlerle total antioksidan durumun belirlenmesi antioksidanların ayrı ayrı ölçülerek belirlenmesinden çok daha değerlidir (108).

2.9.6. Oksidatif stres indeksi (OSİ)

Organizmadaki oksidan/antioksidan dengesini gösterir. TOS değerlerinin TAS değerlerine oranlanarak bulunur ve oksidatif stresin derecesinin göstergesi olarak kullanılır (109).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Alerji Bilim Dalı polikliniklerinde 01.04.2015 ve 10.02.2016 tarihleri arasında hikaye ve laboratuvar tetkikleri değerlendirilerek aktif besin alerjisi tanısı almış ya da öncesinde besin alerjisi tanısı almış ancak çalışma sırasında tolerans geliştirmiş olan 0-6 yaş arası 90 çocuk hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu için ise 0-6 yaş herhangi bir kronik hastalığı olmayan 25 sağlıklı çocuk seçildi. Değerlendirme öncesi son 15 günde vitamin ya da alerji ilacı kullanım öyküsü olan ve başka bir nedenle CRP yüksekliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Besin alerjisi tanısı almış hastalar:

- inek sütü alerjisi olan çocuklar (grup 1)
- yumurta akı alerjisi olan çocuklar (grup 2)
- çoklu besin alerjisi olan çocuklar (grup 3)
- daha önce inek sütüne karşı alerjisi saptanmış olup çalışmanın yapıldığı dönemde inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştirmiş olan çocuklar (grup 4)

olmak üzere dört grup altında incelenmiştir. Kontrol grubu ise “grup 5” şeklinde adlandırılmıştır. Tüm bu gruplar kendi içlerinde klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmıştır.

Klinik parametreleri karşılaştırmak üzere hasta ve kontrol grupları ile anket çalışması yapılmıştır. Bu ankette aşağıdaki sorulara yer verilmiştir:

- Çocuk kaç yaşında?
- Besin alerjisi var mı? Var ise, hangi besine karşı alerjisi var?
- Hangi başvuru şikayeti ile geldi?
- Şikayetler kaç yaşında başladı?
- Şikayetler oluştuğunda nasıl bir diyet uygulanıyordu?
- Annede atopik hastalık var mı?
- Babada atopik hastalık var mı?
- Annenin hamileliği sırasında aktif veya pasif şekilde sigara içiciliği var mıydı?
- Anne hamileliği sırasında, öncesinde tükettiğinden daha fazla miktarda yoğurt tüketmiş miydi?
- Çocuğun düzenli kullandığı ilaçlar (vitamin, alerji ilaçları gibi) var mı?
- Çocuğun astım, alerjik rinit gibi ilave alerjik bir hastalığı var mı?
- Hasta tanı aldıktan sonra nasıl bir diyet uyguladı?
- Tam hidrolize mama kullanımı var mı?
- Tolerans gelişimi varsa, şikayetler kaç yaşında kayboldu?
- Ailenin ortalama aylık geliri ne kadardır?

Laboratuvar verilerini karşılaştırmak için ise her hastadan 6'şar ml venöz kan örneği alındı. Bu örneklerden hemogram, CRP, total IgE, spesifik IgE, total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) analizleri yapıldı. Hemogram, CRP, total IgE ve spesifik Ig E değerleri hastanemiz laboratuvarlarında ve hastanemizle bağlantılı laboratuvarlarda rutin şekilde çalışıldı. Hemogram parametreleri Cell Dyn 3700 (Abbott) cihazında Laser/Empedance yöntemi ile değerlendirilirken; CRP düzeyi, Architect C4000 (Abbott) cihazında türbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Total IgE değerleri, Architect C 16000 (Abbott) cihazında immüntürbidimetrik yöntem ile belirlendi. Spesifik IgE düzeyleri çalışılırken ise Immulate 2000 (Siemens) cihazında kemilüminesans yöntemi kullanıldı. Aktif besin alerjisi olan hasta gruplarında spesifik Ig E yükseklikleri karşılaştırılırken inek sütü spesifik IgE ve yumurta akı spesifik Ig E değerleri yüksekliklerine göre sınıflara ayrılmıştır. Spesifik IgE değeri 0,35-0,69 KU/L arasında ise "Sınıf 1", 0,70-3,49 KU/L arasında ise "Sınıf 2", 3,50-17,4 KU/L arasında ise "Sınıf 3", 17,5-52,4 KU/L arasında ise "Sınıf 4", 52,5-99,9 KU/L arasında ise "Sınıf 5" olarak adlandırılmıştır. Çoklu besin alerjilerinde ise iki farklı spesifik IgE değeri birden yüksekse; hasta sınıfı daha yüksek olan spesifik IgE değerinin sınıfında değerlendirilmiştir.

TOS, TAS ve OSI değerleri ise aşağıda detaylandırıldığı şekilde çalışıldı.

Total oksidan seviye (TOS) ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (106). Bu yöntemde iki farklı çeşit reaktif kullanılmıştır. Bu reaktifler aşağıda detaylandırılmıştır:

- Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.
- Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (106).

Bunun için toplanan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk. boyunca santrifüj edilip serumları ayrı bir tüpe alınarak çalışılncaya kadar -80 °C'de saklandı. Önce reaktif 1'den 225 µl alınıp 35 µl numune üzerine eklenir daha sonra 11 µl reaktif eklendi ve spektrofotometrik olarak 560 nm'de ölçüm yapıldı. Sonuçlar µmol H₂O₂ Equivalent/ L olarak ifade edildi.

Total antioksidan seviye (TAS) ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (107). Bu yöntemde de iki farklı çeşit reaktif kullanılmıştır. Bu reaktifler aşağıda detaylandırılmıştır:

- Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AMFe(NH₄)₂(SO₄)₂·6H₂O çözülerek hazırlanır.
- Reaktif 2: 7,5 mM hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Fe²⁺—o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile fenton tipi reaksiyon olusturarak OH radikalini olusturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir.

Bunun için toplanan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edilip serumları ayrı bir tüpe alınarak çalışılncaya kadar -80 °C'de saklandı. Önce reaktif 1'den 200 µl alınıp 5 µl numune üzerine eklenir daha sonra 10µl reaktif eklendi ve spektrofotometrik olarak 444 nm'de ölçüm yapıldı. Sonuçlar µmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri µmol birimine çevrilir. Sonuçlar “Arbitrary Unit” (AU) olarak ifade edilir.

$$OSİ = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L}) / (TAS, (\mu\text{mol Trolox Equiv. / L}) \times 100].$$

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 23 paket programı ile yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak; sayısal ölçümler ise medyan, minimum ve maksimum değerler şeklinde belirlendi. Veriler değerlendirilirken; nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (medyan, minimum, maksimum) yanısıra çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, aralarındaki ikili kıyaslamalarda anlamlı sonuç çıkanlar için ise Dunn Testi uygulanmıştır. Sonuçların anlamlılık düzeyleri $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için gerekli yazışmalar yapılarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan onay alındı (25.03.2015 tarihli 6/9 karar numaralı etik kuruk onayı).

4. BULGULAR

Çalışmada; 90'ı hasta gruplarında, 25'i kontrol grubunda bulunan toplam 115 çocuğa yer verilmiştir. Gruplardaki hasta sayılarının ve cinsiyetlerinin dağılımı Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Tüm gruplarda yer alan deneklerin toplam sayıları ve yaş ortalamaları

	Yaş ortalaması $\pm$ standart sapma	<i>p</i>
İnek Sütü Alerjisi n=23 (Grup 1)	37,5 $\pm$ 12,16 aylık	<i>Grup 1-2 : 0,987</i> <i>Grup 1-3 : 1,0</i> <i>Grup 1-4 <0,001</i> <i>Grup 1-5 : 0,964</i> <i>Grup 2-3 : 1,0</i> <i>Grup 2-4 <0,001</i> <i>Grup 2-5 : 1,0</i> <i>Grup 3-4 <0,001</i> <i>Grup 3-5 : 0,856</i> <i>Grup 4-5 <0,001</i>
Yumurta Akı Alerjisi n=24 (Grup 2)	40,0 $\pm$ 15,28 aylık	
Çoklu Besin Alerjisi n=23 (Grup 3)	31,8 $\pm$ 12,33 aylık	
Tolerans Geliştirenler n=20 (Grup 4)	58,2 $\pm$ 8,54 aylık	
Kontrol Grubu n=25 (Grup 5)	36,0 $\pm$ 15,49 aylık	

Her bir grupta yer alan deneklerin yaşları istatistiksel olarak Kruskal-Wallis yöntemi ile incelenmiştir. İnceleme sonucunda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 5'te yer alan deneklerin yaşlarının homojen dağıldığı görüldü. Grup 4'te yer alan hastaların yaş ortalaması ise geriye kalan her bir gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.(Grup 1-4 $p<0,001$, Grup 2-4 $p<0,001$, Grup 3-4 $p<0,001$, Grup 4 - 5 $p<0,001$). Bunun sebebi besin alerjisine tolerans gelişiminin zaman içerisinde gerçekleşmesiyle açıklanabilir. Bu dağılıma rağmen çalışmaya dahil edilen tüm deneklerin 0-6 yaş arasında seçilmesi, oksidatif stres parametreleri üzerine etkili olduğu bilinen yaş faktörünün bu etkisini minimize etmeye yöneliktir.

Gruplara göre cinsiyet dağılım yüzdeleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Veriler ki-kare yöntemi ile incelendiğinde cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p: 0,767$). Cinsiyet dağılımının homojen olduğu saptanmıştır.

Tablo 7. Gruplara göre cinsiyet dağılım yüzdeleri

	Erkek n=71	Kız n=44	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%60 n=42	%40 n=28	0,767
Tolerans Geliştirenler n=20	%60 n=12	%40 n=8	
Kontrol grubu n=25	%68 n=17	%32 n=8	

Hasta gruplarında başvuru şikayetlerinin görülme yüzdeleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Hasta gruplarında başvuru şikayetlerinin görülme yüzdeleri

	Döküntü Kaşıntı n=57	Solunum Bulguları n=10	Kusma n=13	Kanlı Dışkılama n=4	İshal n=4	Anafilaksi n=3	<i>p</i>
İnek Sütü Alerjisi n=23	%47,8 n=11	%17,4 n=4	%26,1 n=6	%0,0 n=0	%8,7 n=2	%0,0 n=0	0,024
Yumurta Akı Alerjisi n=24	%66,7 n=16	%8,3 n=2	%0,0 n=0	%12,5 n=3	%4,2 n=1	%8,3 n=2	
Çoklu Besin Alerjisi n=23	%73,9 n=17	%13,0 n=3	%4,3 n=1	%0,0 n=0	%4,3 n=1	%4,3 n=1	
Tolerans Geliştirenler n=20	%65,0 n=13	%5,0 n=1	%30,0 n=6	%0,0 n=0	%0,0 n=0	%0,0 n=0	

Dağılım, ki-kare yöntemi ile incelendiğinde gruplara göre başvuru şikayetlerinin görülme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,024$). Besin alerjisi olan tüm hastalarda ve her bir grupta ayrı ayrı, en sık görülen başlangıç şikayetinin döküntü-kaşıntı olduğu görülmektedir.

Tüm hasta gruplarında başvuru şikayetlerinin başlangıç yaşları gruplandırıldığında Tablo 9 elde edilmiştir

Tablo 9. Hasta gruplarında şikayetlerin başlangıç zamanlarının karşılaştırılma yüzdeleri

	0-3 Ay n=33	3-6 Ay n=43	6-12 Ay n=10	12-24 Ay n=4	<i>p</i>
İnek Sütü Alerjisi n=23	%39,1 n=9	%56,5 n=13	%4,3 n=1	%0 n=0	0,112
Yumurta Akı Alerjisi n=24	%37,5 n=9	%29,2 n=7	%16,7 n=4	%16,7 n=4	
Çoklu Besin Alerjisi n=23	%21,7 n=5	%65,2 n=15	%13,0 n=3	%0 n=0	
Tolerans Geliştirenler n=20	%50,0 n=10	%40,0 n=8	%10,0 n=2	%0 n=0	

Hasta gruplarında başvuru şikayetlerinin başlangıç zamanlarına göre yüzdeleri ki-kare yöntemi ile incelendiğinde, dağılımda istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,112$). Yine de yumurta akı alerjisi olan çocukların ve inek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş olan hasta grubunun şikayetlerinin daha çok 0-3 ay arasında başladığı gözlenmiştir. İnek sütü alerjisi ve çoklu besin alerjisi gruplarında ise bu dağılım 3-6 ay arası dönemde yoğunlaşmıştır.

Tüm hasta gruplarında başlangıç şikayetleri olduğu esnada hastalar diyetlerine göre: “yalnızca anne sütü kullananlar” ve “anne sütüne ilave ek gıda kullananlar” şeklinde iki gruba ayrıldığında Tablo 10’daki veriler elde edilmiştir.

Tablo 10. Gruplara göre şikayetlerin başlangıcında beslenme şekillerinin yüzdeleri

	Yalnızca Anne Sütü n=54	Anne Sütü ve Ek Gıda n=36	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%74,3 n=52	%25,7 n=18	<0,001
Tolerans Geliştirenler n=20	%10 n=2	%90 n=18	

Hasta gruplarında şikayetlerin başlangıcındaki beslenme şekillerinin yüzdesel dağılımı ki-kare yöntemi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yalnızca anne sütü tüketilen dönemde besin alerjisi geliştirme oranı; aktif besin alerjisi olanlarda tolerans geliştiren gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Hasta grupları ve kontrol grubunda yapılan anketler sonucunda, anne ve babada atopi görülme oranları Tablo 11 ve Tablo 12’de belirtildiği gibidir.

Tablo 11. Gruplara göre babada atopi görülme sıklıklarının yüzdeleri

	Babada Atopi yok n=60	Babada Atopi var n=10	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%85,8 n=60	%14,2 n=10	0,043
Kontrol Grubu n=25	%96 n=24	%4 n=1	

Veriler ki-kare yöntemi ile incelendiğinde, aktif besin alerjisi olan hastaların babalarında atopi görülme oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,043$).

Tablo 12. Gruplara göre annede atopi görülme sıklıklarının yüzdeleri

	Annede Atopi yok n=70	Annede Atopi var n=25	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%67,2 n=47	%32,8 n=23	0,028
Kontrol Grubu n=25	%92 n=23	%8 n=2	

Veriler ki-kare yöntemi ile incelendiğinde, aktif besin alerjisi olan hastaların babalarında atopi görülme oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,028$).

Tablo 11 ve Tablo 12’deki veriler karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda her ikisinin de istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüştür. Ancak annede atopi oranının tablosundaki p değeri, babada atopi oranı tablosunun p değerinden daha küçüktür ($0,028 < 0,043$). Bu durum besin alerjilerinde, annede atopi görülmesinin babada atopi görülmesine göre daha belirleyici olduğunu göstermektedir.

Hamilelik dönemdeki beslenme şeklinin, besin alerjisi oluşumunda koruyucu olup olmadığının araştırılması için ankette; tüm gruplarda annenin hamilelik döneminde tükettiği yoğurt miktarı sorgulandı. Bunun için: “Anne hamileliği sırasında, öncesinde tükettiğinden daha fazla miktarda yoğurt tüketmiş miydi?” sorusu soruldu. Toplanan veriler Tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 13. Gruplara göre annelerin hamileliklerinde yoğurt tüketimlerinin karşılaştırılması

	İlave Yoğurt Tüketimi Öyküsü Bulunanlar n=47	İlave Yoğurt Tüketimi Öyküsü Bulunmayanlar n=43	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%47,1 n=33	%52,9 n=37	0,071
Tolerans Geliştirenler n=20	%70 n=14	%30 n=6	

Tablodaki dağılım ki-kare yöntemi ile incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,071$). Yine de tolerans geliştiren grupta hamilelikte ilave yoğurt tüketiminin, aktif besin alerjisi olanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Erken dönemde sigara maruziyetinin besin alerjilerinin etyopatogenezinde oynadığı rolü araştırmak için annelerin hamilelik dönemlerindeki sigara öyküleri sorgulandığında Tablo 14’teki veriler elde edildi.

Tablo 14. Gruplara göre annelerin hamileliklerinde sigara maruziyetlerinin karşılaştırılması

	Sigara Maruziyeti Olanlar n=45	Sigara Maruziyeti Olmayanlar n=45	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%51,4 n=34	%48,6 n=36	0,612
Tolerans Geliştirenler n=20	%55 n=11	%45 n=9	

Tablodaki verilerin dağılımında ki-kare yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,612$). Her iki grupta da hamilelikte sigaraya maruz kalma oranları birbirine yakın düzeyde bulundu.

Tüm gruplarda astım, alerjik rinit gibi ilave alerjik hastalıkların gelişme oranları karşılaştırıldığında Tablo 15 elde edilmiştir.

Tablo 15. Gruplara göre ilave alerjik hastalık geliştirme yüzdelerinin karşılaştırılması

	İlave Alerjik Hastalık Geliştirenler n=25	İlave Alerjik Hastalık Geliştirmeyenler n=65	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%27,1 n=19	%72,9 n=51	0,801
Tolerans Geliştirenler n=20	%30 n=6	%70 n=14	

Veriler ki-kare yöntemi ile incelendiğinde; gruplarda ilave alerjik hastalık geliştirme oranları dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,801$). Aktif besin alerjisi olan grupta ve besin alerjisine karşı tolerans geliştirmiş olan grupta ilave alerjik hastalık gelişme oranları birbirine yakın saptanmıştır.

Önceki tablolarda gruplara göre başlangıç şikayetlerinin dağılımı ve gruplarda ilave hastalık geliştirme oranları incelenmişti. Tablo 16’da ise, başvuru şikayetinin tipine göre ilave alerjik hastalık geliştirme oranlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların başvuru şikayetlerine göre ilave alerjik hastalık geliştirme yüzdeleri

	İlave Alerjik Hastalık Geliştirenler n=25	İlave Alerjik Hastalık Geliştirmeyenler n=65	<i>p</i>
Döküntü-Kaşıntı n=57	%21,1 n=12	%78,9 n=45	0,077
Solunum Bulguları n=10	%60,0 n=6	%40,0 n=4	
Kusma n=13	%30,8 n=4	%69,2 n=9	
Kanlı Dışkılama n=3	%0 n=0	%100 n=3	
İshal n=4	%25,0 n=1	%75 n=3	
Anafilaksi n=3	%66,7 n=2	%33,3 n=1	

Tablo ki-kare yöntemi ile incelendiğinde, dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte ($p=0,077$) en yüksek ilave alerjik hastalık geliştirme oranı başlangıç şikayeti anafilaksi olan hastalardadır (%66,7). Bunu, öksürük-solunum bulguları (%60,0) takip etmektedir. Başvuru şikayeti kanlı dışkılama olan hastaların arasında ilave alerjik hastalık geliştiren olmamıştır.

Tam hidrolize mama kullanımının inek sütü alerjisine tolerans gelişimine etkisini değerlendirmek için, inek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş hasta grubunda diyet analizi yapılmıştır. Hastalar 2 ana grupta incelenmiştir. İlk grupta tam hidrolize mama kullanımı ile beraber doktorun önerdiği diyetle uyan hastalar yer alırken ikinci grupta tam hidrolize mama kullanımı olmadan doktorun önerdiği diyetle uyan hastalar yer almaktadır. İnek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş olan hasta grubunda doktorun önerdiği diyetle uymadığı söylenen hasta olmadığı için Tablo 17’de bu şekilde bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 17. İnek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş olan hasta grubunda tam hidrolize mama kullanımına göre tolerans geliştirme yaş aralıklarının yüzdeleri

	12-30 Ay n=9	30-48 Ay n=11	<i>p</i>
Sıkı Diyet Altında Tam Hidrolize Mama Kullananlar n=9	%55,6 n=5	%44,4 n=4	0,653
Sıkı Diyet Altında Tam Hidrolize Mama Kullanmayanlar n=11	%36,4 n=4	%63,6 n=7	

Dağılım ki-kare yöntemi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,653$). Ancak yüzdesele olarak; sıkı diyet altında tam hidrolize mama kullanan çocuklarda kullanmayanlara göre daha erken yaş grubunda tolerans geliştirme oranının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 18 ve Tablo 19’da hasta gruplarında eozinofili bulunma yüzdeleri ile IgE yüksekliği bulunma yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 18. Gruplara göre eozinofili görölme sıklıklarının yüzdeleri

	Eozinofili Bulunanlar n=14	Eozinofili Bulunmayanlar n=56	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%20 n=14	%80 n=56	0,022
Kontrol Grubu n=25	%4 n=1	%96 n=24	

Aktif besin alerjisi olan grupta ve kontrol grubunda eozinofili bulunma yüzdeleri ki-kare yöntemi ile karşılaştırıldığında; besin alerjisi bulunanlarda eozinofili kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,022$),

Tablo 19. Gruplara göre Ig E yüksekliği görölme sıklıklarının yüzdeleri

	Ig E Yüksekliği Bulunanlar n=14	Ig E Yüksekliği Bulunmayanlar n=56	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar n=70	%47,1 n=33	%52,9 n=37	0,01
Kontrol Grubu n=25	%4 n=1	%96 n=24	

Aktif besin alerjisi olan grupta ve kontrol grubunda Ig E yüksekliği bulunma yüzdeleri ki-kare yöntemi ile karşılaştırıldığında; besin alerjisi olanlarda Ig E yüksekliği görülme oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,022$).

Tablo 18 ve Tablo 19'daki veriler karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüştür. Ancak Ig E yüksekliği görülme oranının tablosundaki p değeri, eozinofili görülme oranı tablosunun p değerinden daha küçüktür ($0,01<0,022$). Bu durum besin alerjilerinde Ig E yüksekliğinin eozinofiliye göre daha anlamlı olabileceğini göstermektedir.

Aktif besin alerjisi bulunan hasta gruplarında spesifik Ig E yüksekliklerinin karşılaştırılma yüzdeleri Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Aktif besin alerjisi bulunan hasta gruplarında spesifik Ig E yüksekliklerinin karşılaştırılma yüzdeleri

	Sınıf 1 (0,35-0,69 KU/L) n=2	Sınıf 2 (0,70-3,49 KU/L) n=30	Sınıf 3 (3,50-17,4 KU/L) n=25	Sınıf 4 (17,5-52,4 KU/L) n=12	Sınıf 5 (52,5-99,9 KU/L) n=1	<i>p</i>
İnek Sütü Alerjisi n=23	%8,7 n=2	%52,2 n=12	%26,1 n=6	%13,0 n=3	%0 n=0	<0,01
Yumurta Akı Alerjisi n=24	%0 n=0	%54,2 n=13	%37,5 n=9	%8,3 n=2	%0 n=0	
Çoklu Besin Alerjisi n=23	%0 n=0	%21,7 n=5	%43,5 n=10	%30,4 n=7	%4,3 n=1	

Dağılım ki-kare yöntemi ile incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). Çoklu besin alerjisinde diğer aktif besin alerjisi gruplarına göre spesifik Ig E değerlerinin dağılımı daha yüksek sınıflara doğru kaymıştır.

Oksidatif Stres Parametrelerinin tüm gruplara göre karşılaştırıldığı Tablo 21'de TOS ve TAS değerlerinin her grup içindeki medyan, minimum ve maximum değerleri verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmaları yapmak için Kruskal-Wallis yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 21. Gruplara göre TOS ve TAS değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	TOS Med (min-max)	TAS Med (min-max)	<i>p</i>
Aktif Besin Alerjisi Olanlar (Grup1) n=70	19,18 (8,22 – 71,14)	1,05 (0,80 - 1,56)	<i>TOS 1-2 <0,001</i> <i>TOS 1-3 <0,001</i> <i>TOS 2-3 : 0,41</i> <i>TAS 1-2 : 0,588</i> <i>TAS 1-3 : 0,052</i> <i>TAS 2-3 : 1,0</i>
Tolerans Geliştirenler (Grup2) n=20	12,43 (8,14 - 14,84)	1,10 (0,95 - 1,27)	
Kontrol Grubu (Grup3) n=25	10,19 (7,03 - 12,53)	1,11 (0,85 - 1,60)	

Grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmaları yapıldığında; aktif besin alerjisi olan grubun TOS değerinin; inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştirmiş olan gruba ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. İnek sütü alerjisine karşı tolerans geliştiren grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, TOS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen ($p:0,41$) inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştiren grubun TOS değeri, kontrol grubunun TOS değerinden yüksek bulunmuştur.

Gruplarda TAS değerleri karşılaştırıldığında ise yalnızca aktif besin alerjisi olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,052$).

TOS ve TAS değerleri hastaların diyet tiplerine göre de karşılaştırılmıştır. Bu amaçla, diyetle uyumun TOS ve TAS değerleri üzerine etkisini görmek için Tablo 22’de hastalar, doktorun önerdiği diyetle uyumlarına ve tam hidrolize mama kullanımlarına göre sınıflandırıldığında 3 ana gruba ayrılmıştır. İlk grupta tam hidrolize mama kullanımı ile beraber doktorun önerdiği diyetle uyan hastalar (grup 1) yer alırken ikinci grupta tam hidrolize mama kullanımı olmadan doktorun önerdiği diyetle uyan hastalar (grup 2) yer almaktadır. Üçüncü grupta ise tam hidrolize mama kullanmayıp doktorun önerdiği diyetle uymadığı söylenen hastalar (grup 3) bulunmaktadır.

Tablo 22. Tedaviye Uyuma Göre TOS ve TAS Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

	TOS Med (min-max)	TAS Med (min-max)	<i>p</i>
Diyete Uyum Sağlayıp Tam Hidrolize Mama Kullananlar n= 44 (grup 1)	14,12 (8,14 - 29,55)	1,07 (0,93 - 1,20)	<i>TOS 1-2 : 0,092</i> <i>TOS 1-3 : 0,009</i> <i>TOS 2-3 : 0,039</i> <i>TAS 1-2 : 0,901</i> <i>TAS 1-3 : 0,794</i> <i>TAS 2-3 : 0,956</i>
Diyete Uyum Sağlayıp Tam Hidrolize Mama Kullanmayanlar n= 39 (grup 2)	16,79 (8,22 - 71,14)	1,05 (0,80 - 1,56)	
Diyete Uyum Sağlayamayanlar n=7 (grup 3)	23,92 (16,15 - 49,72)	1,02 (0,81 - 1,22)	

Grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmaları yapıldığında Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0,009$) ve Grup 2 Grup ile 3 arasında ($p=0,039$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ($p=0,092$) tam hidrolize mama kullanan grubun TOS açısından medyan değeri sayısal olarak daha düşük saptanmıştır.

Veriler TAS değerleri açısından karşılaştırıldığında grupların medyan değerlerinin küçükten büyüğe sıralaması; Grup 3 (1,02), Grup 2 (1,05), Grup 1 (1,07) şeklinde olduğu görülmektedir. Bu durum diyetle uyum ve tam hidrolize mama kullanımının TAS değerini yükselttiğini göstermektedir. Buna rağmen grupların ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile çocukluk çağı besin alerjilerinde oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde besin alerjisi olan hastaların TOS değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Besin alerjisine karşı tolerans geliştirmiş olan hasta grubunun TOS değerleri de besin alerjisi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Tolerans grubunun TOS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yine de yüksektir ($p=0,41$). Bu durum tolerans gelişimi ile birlikte total oksidatif stres düzeyinin düştüğünü ancak yine de kontrol grubundan yüksek seviyede seyrettiğini göstermektedir.

Gruplar arasında TAS düzeyleri karşılaştırıldığında da TOS düzeylerinin karşılaştırmalarıyla örtüşen şekilde, en yüksek TAS düzeyi kontrol grubunda en düşük TAS düzeyi ise aktif besin alerjisi olan grupta saptanmıştır. İkili karşılaştırmalarda sayısal olarak fark olduğu görülmekle beraber, sadece aktif besin alerjisi olan grupla kontrol grubunun TAS değerleri arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0,052$).

Sağlıklı bir organizmanın total oksidan ve antioksidan düzeyleri denge halindedir. Oluşan ekzojen ve endojen oksidanların düzeyi antioksidanların düzeyini aşarsa oksidatif stres ortaya çıkar. Antioksidan sistemin kompanse edemeyeceği düzeyde yüksek miktarlara ulaşan serbest oksijen radikalleri; organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitlere zarar vererek kalıcı hasara yol açarlar (110). Alerjik hastalıklarda oksidatif stres parametreleri son zamanlarda sıklıkla literatürde yer almaya başlamıştır. Besin alerjisi olan çocuklarda serum selenyum ve çinko konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve glutatyon peroksidaz, superoksit dismutaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin benzer şekilde düştüğü gösterilmiştir. Eliminasyon diyeti sonrası bu değerlerin arttığı tespit edilmiştir (111). Sonuçlar besin alerjilerinde antioksidan savunma sisteminin zayıfladığını düşündürmektedir. Ancak oksidatif hasar mekanizmaları ile alerjik hastalıklar arasındaki sebep-sonuç ilişkisi açık şekilde ortaya konamamıştır. Hangisinin, diğerinin sonucu olarak oluştuğu net değildir ama sonuç olarak alerjik reaksiyonlar oluştuğunda organizmanın artmış oksidatif strese maruz kaldığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda çocukluk çağına görülen astımda ve alerjik rinitte, Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) çalışılmıştır. Bu çalışmalarda izlenen alerjik çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin yükselmiş olduğu sonucuna varılmıştır (8,9). Bir diğer çalışmada ise Ig E aracılıklı besin alerjileri ile Ig E aracılıklı olmayan besin alerjileri karşılaştırıldığında, total antioksidan stres (TAS) düzeylerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (10). Ancak literatürde çocukluk çağı besin alerjilerinde oksidatif stres parametrelerini; aktif besin alerjisi hastaları, besin alerjisine karşı tolerans geliştirmiş bireyler ve kontrol grubu arasında karşılaştırmalar yaparak inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu açıdan literatüre yeni veriler sunmaktadır.

Çalışmamız sonucunda elde edilen TOS verileri incelendiğinde; aktif besin alerjisi olan grubun TOS değerlerinin, besin alerjisine karşı tolerans geliştiren gruba ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (her iki karşılaştırma için de $p<0,001$). Bu durum diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjisinin de patogenezinde oksidatif mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Besin alerjisine karşı tolerans geliştiren hastalardan oluşan grubun TOS düzeylerinin, aktif hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olması ise tolerans geliştikçe oksidatif dengeye doğru gidildiğini göstermektedir. Tolerans geliştirenlerin bulunduğu grubun TOS düzeyleri ise kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, yüksek bulunmuştur. Bu düzeylerin prospektif olarak izlenmesiyle, tolerans geliştiren bireylerin ilerleyen dönemlerde ek bir alerjik hastalık geliştirme riskleri ile TOS düzeyleri arasında bağlantı kurulabilir. Ancak bu veriyi ulaşabilmek için prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Gruplar arası TAS düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Bu sonuçlar besin alerjilerinde antioksidan sistemin çok etkilenmediğini düşündürmektedir. Bununla beraber; TOS ve TAS düzeyleriyle ilgili veriler bir arada incelendiğinde, besin alerjisinin oluşumunda oksidatif stres dengesinin antioksidan sistem aleyhine doğru kaydığı söylenebilir. Benzer şekilde tolerans geliştikçe oksidatif dengeye yaklaşıldığı gözlenmektedir. Bu bilgiler oksidatif stres parametrelerinden sadece TOS düzeylerinin, hastalığın seyrini (tedaviye yanıtı, tolerans oluşumunu vb.) değerlendirmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak oksidatif stres parametrelerinin sigara maruziyeti, ilaç kullanımı gibi birçok faktörden kolayca etkileniyor olması prognoz belirteci olarak kullanılması konusunda soru işareti yaratmaktadır.

Bu çalışmada yer alan gruplar arasında cinsiyet dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ve dağılımın homojen olduğu görülmüştür ($p=0,767$). Besin alerjisi prevalansı çalışmalarında cinsiyet dağılımı Rance ve arkadaşlarının Fransa’da ilkökul çocuklarında yaptıkları çalışmada; erkeklerde %49,3 ve kızlarda %50,7 şeklinde saptanmıştır (112). Rona ve arkadaşlarının İngiltere ve İskoçya’da ilkökul çocuklarında yaptıkları çalışmada ise bu oranların; erkeklerde %51,8 ve kızlarda %48,2 şeklinde dağıldığı saptanmıştır (113). Dubakiene ve arkadaşlarının Litvanya’da 5–9 yaş ilkökul çocuklarındaki çalışmasında ise dağılım; erkeklerde %49,4 ve kızlarda % 50,6 olarak bildirildi (114). Diğer çalışmalarda da, çalışmamızda olduğu gibi cinsiyet dağılımları anlamlı farklar olmadığı görülmektedir. Erkek ve kızlarda oldukça yakın değerlerin bulunması besin reaksiyonlarında cinsiyetin belirleyici bir özellik olmadığı düşündürmektedir. Ayrıca gruplar arası cinsiyet dağılımlarının homojen olması, cinsiyet farkının oksidatif stres parametreleri üzerindeki olası etkisini ortadan kaldırmıştır.

Besin alerjilerine her yaş grubunda rastlanmakla beraber en sık olarak 0-3 yaş grubunda görülmektedirler. Pek çok küçük çocukta besin alerjisi birkaç yıl içinde kaybolur ve bu durum tolerans gelişimi olarak ifade edilir (2). Çalışma gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldığında inek sütü alerjisi olan hasta grubu, yumurta akı alerjisi olan hasta grubu, çoklu besin alerjisi olan hasta grubu ve kontrol grubunda yaş dağılımının benzer olduğu

görüldü. Tolerans grubunun yaş ortalaması ise geriye kalan gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti (diğer grupların her biriyle karşılaştırılması için $p<0,001$). Bunun sebebi besin alerjisine tolerans gelişiminin zaman içerisinde gerçekleşmesiyle açıklanabilir. Bu dağılıma rağmen çalışmaya dahil edilen tüm deneklerin 0-6 yaş arasında olması ile; oksidatif stres parametreleri üzerine etkili olduğu bilinen yaş faktörünün bu etkisi minimize edilmiştir.

Besin alerjisi gelişimi üzerinde yaşamın ilk döneminde bebeğin beslenme şeklinin etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Venter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, belli besin alerjenlerine yaşamının ilk 3-6 ayında maruz kalmayan bebeklerde sonraki dönemlerde besin alerjisine daha az rastlandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada; postnatal 16 haftalıktan sonra anne sütü almaya devam bebeklerde, 16 haftalıktan önce anne sütünden kesilen bebeklere göre daha az besin alerjisi görüldüğü saptanmıştır (115). Anne sütünün besin alerjisi gelişimi açısından koruyucu olduğu bir faktör olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır. Çok büyük bir kohort çalışma ile yaklaşık 70 yıl önce Grulee ve Sanford sadece anne sütü alan ve karışık beslenen bebekleri karşılaştırmıştır. Çalışma prospektif özellikte, henüz inek sütü alerjisi klinik olarak ortaya çıkmamış bebeklerde yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada normal inek sütü ile egzema riskinin 9 kat arttığını göstermiştir (95). Literatürde aktif besin alerjisi olan hasta grupları ile öncesinde besin alerjisi tanısı almış olup daha sonra besin alerjisine tolerans geliştirmiş olan hasta grupları arasında, infant dönemlerindeki diyet paternlerini karşılaştıran verilere rastlanmamıştır. Çalışmamızda aktif besin alerjisi grubu ile besin alerjisine tolerans geliştirmiş olan grubun infant dönemlerindeki beslenme özellikleri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Hastalar besin alerjisi semptomları geliştirmeye başladıkları dönemdeki beslenme paternlerine göre iki gruba ayrıldığında; tolerans geliştiren grupta, aktif besin alerjisi olan gruba göre anne sütüne ilaveten ek gıda ile beslendikleri dönemde şikayetlerin başlama oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Kesitsel olarak bakıldığında ek gıdaya geçilen döneme kadar besin alerjisi semptomu geliştirmeyen hastalarda tolerans gelişiminin daha hızlı olacağı düşünülebilir. Ancak aktif besin alerjisi grubundaki hastaların ilerleyen dönemde hangi oranda tolerans geliştireceğini bilmediğimiz için bu konuda yapılacak prospektif bir çalışma daha yararlı olacaktır.

Besin alerjisi etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlık besin alerjisi oluşumunda rol oynayan önemli faktörlerdendir. Yapılan çalışmalar; diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi, besin alerjilerinin de ailesinde atopik hastalık öyküsü olanlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir (116). Besin alerjisi olan çocukların annelerinde atopik hastalık görülme oranı babaların atopik hastalık görülme oranından yüksek saptanmıştır. Bu durum annede atopinin daha belirleyici bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (117). Literatürde, Latcham ve arkadaşlarının besin alerjilerinde ailesel atopi üzerine yaptığı bir başka çalışma daha bulunmaktadır. Bu çalışmada besin alerjisi olan çocukların %90'ında ailesel atopi saptanmış olup özellikle annede atopi olması ön plana çıkarılmıştır. Benzer şekilde annede otoimmün hastalık öyküsü olmasının da çocukta besin alerjisi gelişmesi açısından risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (118). Çalışmamızda yer verilen tüm deneklere uygulanan anket sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde hasta gruplarında hem annede

atopi hem de babada atopi görülme oranlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Annede atopi açısından istatistiksel anlamlılık babada atopi tablosunda elde edilene göre daha belirgindi (annede atopi için $p=0,028$ iken babada atopi için $p=0,043$). Bizim çalışmamızda da, literatürde yer alan benzer çalışmalara paralel şekilde, besin alerjisi gelişiminde annede atopi görülmesinin babada atopi görülmesine göre daha belirleyici olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sigara maruziyeti oksidatif stres parametreleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (119). Literatürde gebelikte ve infant döneminde sigara maruziyetinin besin alerjisi gelişimi içi risk faktörü olduğuna dair çalışmalar da vardır (118). Ancak sigara maruziyetinin tolerans gelişimi üzerine etkisi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda gebelikte annenin sigararaya maruz kalması açısından aktif besin alerjisi grubu ile tolerans grubu arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,612$). Çalışmada yer verilen grupların hamilelikteki sigara maruziyetlerinin açısından aralarında anlamlı fark olmaması, oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi açısından uygundur. Ancak erken dönemde sigara maruziyetinin tolerans gelişimine etkisi konusunda daha geniş bilgi sahibi olmak için; daha geniş hasta grubu ile prospektif şekilde düzenlenecek bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çocuklarda besin alerjisi atopik yatkınlığın bir göstergesidir. ‘Atopik yürüyüş’ terimi süt çocukluğu dönemindeki atopik dermatitin ileriki yaşlarda alerjik rinit ve alerjik astıma ilerlemesini tanımlar (3). Besin alerjisi olan infantlarda ilerleyen dönemlerde alerjik astım, alerjik rinit görülme riski belirgin şekilde artmıştır. Risk faktörünü araştırmak için yapılan birçok çalışmadaki verileri bir araya toplayan bir meta-analize göre besin alerji astım gelişimi ihtimalini 2,9 kat, alerjik rinit gelişimi ihtimalini ise 3,1 kat arttırmaktadır (120). Çalışmamızda aktif besin alerjisi olan grupla tolerans grubu ilave alerjik hastalık bulunma açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,801$). Bu durum çalışmamızın kesitsel nitelikte olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü besin alerjileri astım benzeri semptomlara yol açabilir. Bu yüzden tolerans geliştiren grupta artık besin tüketimi sonrası benzer semptomlar olmayacağı için ilave alerjik hastalık geliştirme oranının daha düşük saptanmasını beklenebilirdi. Ancak atopik yürüyüş kavramı artık besin alerjisi kaybolmuş olsa da bu grupta ilave alerjik hastalık geliştirme oranlarının benzer saptanmasını açıklamaktadır. Bu konuda daha anlamlı bilimsel verilere ulaşabilmek için besin alerjisi hasta grubunun uzun süreli prospektif izlemi ile elde edilecek bilgilere ihtiyaç vardır.

Diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjilerinde de serumda total Ig E ve kanda eozinofil değerlerinde yükselme gözlenir (5). Redding ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total Ig E değerlerinin alerjik hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin alerjene spesifik Ig E yüksekliği kadar anlamlı olmadığı gösterilmiştir (121). Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada yumurta akı alerjisi olan çocuklarda hem eozinofili (%28,1) hem de total Ig E yüksekliğinin (%53,9) kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (122). Kartasamita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise diğer çalışmalarla uyumlu şekilde; astımlı çocuklarda eozinofil ve total Ig E

düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında eozinofili görülme oranının ($p<0,001$), total Ig E yüksekliği görülme oranından ($p=0,01$) daha anlamlı olduğu görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda da hasta gruplarındaki eozinofili ve total IgE yüksekliği görülme oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (eozinofili için $p=0,022$; Ig E yüksekliği için $p=0,01$). Ancak her iki parametrenin istatistiksel olarak anlamlılıkları karşılaştırıldığında; Ig E yüksekliği tablosundaki dağılımın p değerinin daha küçük olduğu görülmektedir. Bu durum besin alerjilerinde, Ig E yüksekliğinin eozinofiliye göre daha belirleyici bir parametre olduğunu göstermektedir.

Anne sütü ile besleme, atopik hastalık gelişmesini önler. İnek sütü alerjisi bulgularının başlaması ve inek sütü alerjisi tanısı konulması durumunda; anne sütü yok veya yetersizse ise tam hidrolize veya amino asit esaslı elementer mamalar önerilir. Hidrolize olmayan veya az hidrolize mamalar atopi açısından risklidir (94). Yeni bir derlemede; ilk 6 ay tam hidrolize kazein içeren mama ile beslenen yüksek riskli bebeklerde hayatın ilk yılında atopik dermatit riskinin % 50 azaldığı görülmüştür (87). Ancak tam hidrolize mamaları alan alerjik bebeklerin % 10 kadarı bu mamaları tolere edemez (94). Çalışmamızda yer alan, öncesinde inek sütü alerjisi tanısı almış olup çalışma anında inek sütü alerjisine tolerans geliştirmiş durumda olan 20 çocuğun tolerans gelişim sürecindeki beslenmeleri incelendiğinde hepsinin doktorun önerdiği eliminasyon diyetlerine uyum gösterdikleri görüldü. Ancak bu 20 hastanın; 9 tanesinin tam hidrolize mama kullandığı, 11 tanesinin ise kullanmadığı öğrenildi. Bu hastaların tolerans geliştirme yaşlarının dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0,653$) ancak mama kullanmayan grupta geç dönemde tolerans geliştirenlerinin oranının daha yüksek olduğu görüldü. Bu bilgi tam hidrolize mama kullanımının besin alerjilerinde tolerans gelişimini hızlandırdığı fikrini desteklemektedir. Ancak bu fikre kanıt sunabilmek için daha geniş hasta grubu ile prospektif şekilde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada yer alan besin alerjisi tanısı almış çocuklar; eliminasyon diyetine uyumlarına sınıflandırılarak oksidatif stres düzeyleri karşılaştırıldığında ise; diyetle uyum gösteren gruplar ile diyetle uyum göstermeyen grubun TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmasa dahi; tam hidrolize kullanımıyla ve diyetle uyumla TOS değerlerinin düştüğü ve TAS değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir. Literatürde yer alan başka bir çalışmada; besin alerjisi olan çocuklarda serum selenyum ve çinko konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve glutatyon peroksidaz, superoksit dismutaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin benzer şekilde düştüğü gösterilmiştir. Eliminasyon diyeti sonrası bu değerlerin arttığı tespit edilmiştir (111). Bu veriler bizim çalışmamızla uyumludur. Bu bilgiler diyetle uyumun ve tam hidrolize mamanın antioksidan etki gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Prospektif çalışmalarla diyetle uyumun ve tam hidrolize mama kullanımının tolerans gelişimine etkisi ile ilgili daha kesin bilgiler elde edilebilir.

6. SONUÇLAR

1. Besin alerjisi alt gruplarında başlangıç şikayetlerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,024$). Besin alerjisi olan tüm hastalarda ve her bir grupta ayrı ayrı, en sık görülen başlangıç şikayetinin döküntü-kaşıntı olduğu görüldü.
2. Aktif besin alerjisi olan grupta henüz ek gıdaya geçmeden şikayetlerin başlama oranının tolerans grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Tolerans geliştirmiş olanların çoğunda şikayetlerin ek gıdaya geçiş sonrası başladığı görüldü.
3. Hasta gruplarında kontrol grubuna göre annede ve babada atopi görülme oranlarında anlamlı yükseklik tespit edildi (sırasıyla 0,028 ve 0,043). Besin alerjisi olanlarda annede atopi oranının babada atopi görülme oranına göre daha anlamlı olduğu saptandı.
4. Hamilelikte ilave yoğurt tüketim oranları incelendiğinde aktif besin alerjisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,071$).
5. Hamilelikte sigara maruziyeti oranları incelendiğinde aktif besin alerjisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,612$).
6. İlave alerjik hastalık geliştirme oranları incelendiğinde aktif besin alerjisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,801$).
7. Tolerans geliştirmiş olan hastalarda tam hidrolize mama kullanımına göre tolerans geliştirme zamanı gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen ($p=0,653$); tam hidrolize mama kullanmayan grupta geç dönemde tolerans geliştirme oranının daha yüksek olduğu görüldü.
8. Hasta gruplarında kontrol grubuna göre eozinofili ve IgE yüksekliği görülme oranlarında anlamlı yükseklik tespit edildi (sırasıyla 0,022 ve 0,01). Besin alerjisi olanlarda IgE yüksekliğinin eozinofiliye göre daha anlamlı olduğu saptandı.
9. TOS düzeyleri açısından, grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmaları yapıldığında; aktif besin alerjisi olan grubun TOS değerinin; inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştirmiş olan gruba ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. İnek sütü alerjisine karşı tolerans geliştiren grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, TOS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen ($p:0,41$) inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştiren grubun TOS değeri, kontrol grubunun TOS değerinden yüksek bulunmuştur.

10. TAS düzeyleri açısından, grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmaları yapıldığında yalnızca aktif besin alerjisi olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,052$).
11. Tedaviye uyuma göre TOS düzeyleri açısından, grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmaları yapıldığında sıkı diyet altında tam hidrolize mama kullanan grup ile diyetle uyum sağlamayan grup arasında ($p=0,009$) ve sıkı diyet altında tam hidrolize mama kullanan grup ile diyetle uyum sağlamayan grup arasında ($p=0,039$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sıkı diyet altında tam hidrolize kullanan ve kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ($p=0,092$) tam hidrolize mama kullanan grubun TOS açısından medyan değeri sayısal olarak daha düşük saptanmıştır.
12. Tedaviye uyuma göre TAS düzeyleri açısından, grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmaları yapıldığında anlamlı farka rastlanmamasına rağmen diyetle uyumla ve tam hidrolize mama kullanımıyla TAS değerlerinde yükselme olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında besin alerjisi gruplarında kontrol gruplarına göre oksidatif stresin arttığı saptanmıştır. Değerler incelendiğinde tedaviye uyum bozuldukça TOS düzeylerinin arttığı, TAS düzeylerinin azaldığı; tedaviye uyum arttıkça, tolerans geliştikçe TOS düzeylerinin azaldığı, TAS düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar; diğer çocukluk çağı alerjik hastalıklarında da olduğu gibi, çocukluk çağı besin alerjilerinin patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Jun;46(3):225-40
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):291-307
3. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 April;3(2):67-73.
4. Patel DA, Holdford DA, Edwards E, Carroll NV. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):110-115.
5. Sampson HA, Burks AW. Adverse Reactions to Foods. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*: 7th edition. China: Elsevier; 2009.1139-67.
6. Vickery BP¹, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy *Pediatr Clin North Am*. 2011 Apr;58(2):363-76
7. Winyard PG.,et al., Oksidative activation of antioxidant defense *Trends Biochem Sci*, 2005. 8:p. 453-461.
8. Emin O, Hasan A, Aysegul D, Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):188-92
- 9.Zeyrek D.,Cakmak A.,Atas A.,Koçyiğit A.,Erel O. DNA damage in children with asthma bronchiale ant its association with oxidative and antioxidative measurements. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:370-76
10. Kamer B¹, Kulig K, Lewkowicz P, Kamer-Bartosńska A, Tchórzewski H. Evaluation of TLR4 expression and chosen parameters of oxidative-antioxidative balance in young children with food allergy. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010 Sep 30;48(3):346-50
11. Prausnitz C, Küstner H. Studies on supersensitivity, *Centralbm Baktriol* 86:160-169,1921
12. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:500-15.
13. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, 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: 1-58.

14. Yıldırım M, Ergür AT, Saraçlar Y, Tuncer A. Sivas İl Merkezinde Çocuklarda Allerjik Hastalıkların Prevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 226-32.
15. Saraçlar Y, Yiğit Ş, Adalıoğlu G, Tuncer A, Tunçbilek E. Prevalence of allergic disease and influencing factors in primary-school children in the Ankara region of Turkey. J Asthma 1997; 34: 23-30.
16. Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. Clin Exp Allergy 2009; 39:1027-35.
17. Özdağlı U. Edirne il merkezindeki okullarda eğitim gören 1-5. sınıflardaki çocuklarda besin alerjisi prevalansı (Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2009.
18. Dubakiene R, Surkiene G, Stukas R, Vilesko JP, Kavaliunas A. Food allergies among 5th-9th grade schoolchildren in Vilnius (Lithuania). Ekologia 2008; 5: 1-4.
19. Steinke M, Fiocchi A, Kierchlechner V, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. Int Arch Allergy Immunol 2007; 143: 290-5.
20. Eggesbo M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalance of parentally percived adverse reactions to food in young children. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 122-32.
21. Rona RJ, Chinn S. Parent's perception of food intolerance in primary school children. Br Med J 1987; 294: 863-6.
22. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalance and main characteristic of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. Clin Exp Allergy 2005; 35: 167-72.
23. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 805-19.
24. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. NCHS Data Brief 2008; 10: 1-8.
25. Ross MP, Ferguson M, Street D, et al. Analysis of food allergic and 73 anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 166-71.
26. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1161-5.
27. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1016-8.

28. Bischoff SC, Sellge G: The immunological basis of IgE mediated reactions; in metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack Gideon (ed). Food Allergy. Wiley 2014
29. Chin S, Vickery BP. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12:621-9.
30. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. ESPGHAN Committee on nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 465-73.
31. Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. *Clinical and Experimental Immunology.* 2008;153(Suppl 1):3-6. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03713.x.
32. Berin MC. Pathogenesis of IgE-mediated food allergy. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:148-3.
33. Arias K, Baig M, Colangelo M et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:307–14, 314.e1–2.
34. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131:144–9.
35. Uzzaman A, Komarow HD: The immunological basis of non IgE mediated reactions; in Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack Gideon (ed). Food Allergy. Şehir. Wiley 2014.
36. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:317-27.
37. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF- α in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109, 150–154.
38. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829–835.
39. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Vanoli A, Corazza GR. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun Rev.* 2015;14:1161-9.
40. Schoemaker AA et al Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):963-72. doi: 10.1111/all.12630. Epub 2015 May 18
41. Deniz Özçeker, Zeynep Tamay Approach to cow's milk allergy in childhood FNG & Bilim Tıp Dergisi 2015;1(2):108-114 doi: 10.5606/fng.btd.2015.021

42. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann All. Asthma Clin Immunol* 2002;89:3-10
43. Goldman AS, Sellers WA, Halpern SR, et al. Milk Allergy II: Skin testing of allergic and normal children with purified milk proteins. *Pediatrics* 1963; 572-579
44. Goldman AS, Anderson DW, Sellers WA, et al. Milk Allergy I. Oral Challenge with milk and Proteins in allergic children. *Pediatrics* 1963 (425-443)
45. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, Jensen-Jarolim E, Mayer L. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008; 63: 882-890.
46. Kemp AS. Egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 696-702.
47. Tariq SM1, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000 Aug;11(3):162-7.
48. Scurlock AM, Laurie AM, Lee MD, Burks AW. Food allergy in children. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25: 369-88.
49. Gren TD, Labelle VS, Steele PH, et al. Clinical characteristic of peanut allergic children: Recent changes. *Pediatrics* 2007; 120; 1304-10.
50. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst A and Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clinical & Experimental Allergy* 2004, 34: 583-590.
51. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: Diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 851-6.
52. Trier JS. Celiac sprue. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds). *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 1078-96.
53. Marsh MN, Hindle J. Inflammatory component of celiac sprue mucosa. I. Mast Cells, basophils and eosinophils. *Gastroenterology* 1985; 89; 92-101.
54. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Allergy* 2001; 1: 243-8.
55. BE García, MT Lizaso Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21(3): 162-170
56. Breiteneder H, Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 261-7.

57. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy mechanism, diagnosis, and management in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 73-96.
58. Vieths S, Luttkopf D, Reindl J, et al. Allergens in celery and zucchini. *Allergy* 2002; 57: 100-5.
59. Cantani A, Lucenti P. Natural history of soy allergy and/or intolerance in children, and clinical use of soy-protein formulas. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 59-74.
60. Ortolani C, Ispano M, Scibilia J. Introducing chemists to food allergy. *J Pediatr* 2001; 56: 5-8.
61. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191–3.
62. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016–8.
63. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr allergy asthma* 2011;11:45-51.
64. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, Schoepfer AM, Simon D, Simon HU. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012 Apr;67(4):477-90.
65. Alfredo JL. et al. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2014; 113: 624-629.
66. Leung A et al. Dietary manipulations for infantile colic. *Paediatr Child Health*. 2003 Sep; 8(7): 449–452.
67. Critch J et al. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health*. 2011 Jan;16(1):47-9.
68. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Aug;18(8):595-607.
69. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Tripathi A, Commins SP. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 May;35(2):247-60.
70. Bock SA et al. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.

71. Kjaer HF et al. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Dec;20(8):726-34.
72. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000 Aug;11(3):162-7.
73. C. Ozdemir, S. Sel, I. Schöll, A. O. Yildirim, N. Bluemer, H. Garn, U. Ackermann, M. Wegmann, I. B. Barlan, H. Renz, S. Sel. CD4+ T cells from mice with intestinal immediate-type hypersensitivity induce airway hyperreactivity. *Clin Exp Allergy*. 2007 October; 37(10): 1419–1426.
74. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7: 4–7.
75. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner Syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(6):545-52.
76. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-25.
77. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II: Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 196-205.
78. Vandenplas Y et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Pediatr* 2015; 104: 334-9.
79. Vandenplas Y, Althera Study group, Steenhout P, Grathwohl D. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Med* 2014; 2: 2050312114523423.
80. Hyeon-Jong Yang et al. Agreement between the Skin Prick Test and Specific Serum IgE for Egg White and Cow's Milk Allergens in Young Infant with Atopic Dermatitis. *Allergology International* 2014; 63(2); 235–242.
81. Yazıcıoğlu M. Besin alerjilerinde klinik bulgular ve tanı. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 61: 4-14.
82. Castro AP et al. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: Results from a specific population. *Allergol Immunopathol* 2015; 43(1); 67-72.
83. Fiocchi A et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. 2010 Dec;126(6):1119-28

84. Keil T et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 65 2010:482–490.
85. Bock, S. A. and Sampson, H. A. General Approach to Diagnosis: IgE- and Non-IgE-Mediated Reactions, in *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 2008, Fourth Edition , Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK.
86. Güneşer Kendirli S. Besin alerjisinde tanı ve tedavi. *Astım Alerji İmmünoloji* 2004; 2 (2,1):133-136.
87. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012 Feb;8(1):19-24.
88. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-7.
89. Longo G et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *JACI* 2008; 121; 343-47.
90. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005 Oct;60(10):1320-2.
91. Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, Crisafulli G, Aversa T, Messina MF, Wasniewska M, Passalacqua G. Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Jun;24(4):376-81.
92. 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):1622-1624.
93. Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *The World Allergy Organization Journal*. 2015;8(1):20
94. van Odijk, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-843.
95. Grulee C, Sanford H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr*.1936;72:411-4.
96. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE associated eczema: a double blind randomized placebo controlled trial. *J allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-80.

97. Okayama Y et al. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Aug;4(4):517-9.
98. Montuschi p et al. Increased 8-isoprostane, as a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir* 1999; 160; 216-220.
99. Paredi P et al. Elevation of exhaled ethane concentration in asthma. *Am J Respir* 2000; 162; 1450-54.
100. Barnes PJ et al. Reactive oxygen species in asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 10; 240-243.
101. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M, Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006. 160:p.1-40.
102. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. MIMOZA Yayınları, Konya, 1995. p.3-24
103. Chu G, Biochemistry 201:DNA repair, [http://cmgm.stanford.edu/biochem201/Handouts/dnarepair .pdf](http://cmgm.stanford.edu/biochem201/Handouts/dnarepair.pdf)
104. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance J. *Free Radical Res*. 1992; 16: 75-87.
105. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet. Fak. Derg*. 2004. 15(12):p.91-96.
106. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 2005. 9:p.1-9.
107. Conner EM¹, Grisham MB, Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*. 1996 Apr;12(4):274-7.
108. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004. 37:p.112-119.
109. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 2000 .29:p.1106-1114.
110. Cavdar C et al. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk nefroloji ve transplantasyon dergisi* 1997; 3; 14-18.
111. Kamer B et al. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young children. *AMS* 2012; 8(6); 1083-88.

112. 78. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalance and main characterstic of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Esp Allergy* 2005;35:167– 72.
113. Rona R.J, Chinn S. Parent's perception of food intolerance in primary school children. *Br Med J* 1987;294:863–6.
114. Dubakiene R, Surkiene G, Stukas R, Vilesko JP, Kavaliunas A. Food allergies among 5th-9th grade schoolcildren in Vilnius (Lithuania). *Ekologia* 2008;5:1–4.
115. Venter C et al. Factor associated with maternal dietary intake, feding and weaning practices and the develeopment of food hypersensitivity in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Jun;20(4):320-7.
116. Neeland MR, Martino DJ. The role of gene-environment interactions in the development of food allergy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2015; 9:11.
117. Grimshaw K et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study *Clin Transl Allergy* (2016) 6:1
118. Latcham et al. A Consistent Pattern of Minor Immunodeficiency and Subtle Enteropathy in Children With Multiple Food Allergy. *Journal Pediatr* 2003; 143:39-47.
119. Mons U, Muscat JE. Effect of smoking reduction and cessation on the plasma levels of the oxidative stress biomarker glutathione - Post-hoc analysis of data from a smoking cessation trial. *Free Radic Biol Med.* 2016 Feb;91:172-7.
120. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ, Dharmage SC. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy* 2016; 71: 77–89
121. Redding GJ et al. Relationship between IgE and specific aeroallergen sensitivity in Alaskan native children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Aug;97(2):209-15.
122. Liu F et al. Laboratorial characteristics of patients with diarrhoea suffering from egg white allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014 May-Jun;42(3):180-5.
123. Kartasamita CB et al. Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of asthma, wheezing, or atopy in an urban community in Indonesia. The Respiratory Disease Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1994 Dec;94(6 Pt 1):981-8.

