



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

MUZ ALERJİLERİNDE ÇİFT KÖR PLASEBO KONTROLLÜ BESİN YÜKLEME TESTİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Dilara F. KOCACIK UYGUN

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

MUZ ALERJİLERİNDE ÇİFT KÖR PLASEBO KONTROLLÜ BESİN YÜKLEME TESTİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Dilara F. KOCACIK UYGUN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ayşen BİNGÖL

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŞEKKÜR

Tüm eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen değerli hocalarıma,

Çalışma arkadaşlarıma,

Eşim Vedat'a,

Anneme ve Babama

En içten teşekkürlerimi sunuyorum

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Besin Alerji Sıklığı	3
2.3. Risk Faktörleri	5
2.3.1. Prenatal faktörler	5
2.3.2. Postnatal faktörler	6
2.4. Patogenez	8
2.4.1. Mukozal immun regülasyon	8
2.4.2. Barsak ilişkili lenfoid doku	8
2.4.3. Postnatal immun gelişim	9
2.4.4. Epitelyal bariyerin işlevi	10
2.4.5. Emzirme ve mukozal immünite	12
2.4.6. Mukozal homeostazis ve alerji	13
2.4.7. Doğal bağışıklık ve homeostazis	15
2.4.8. Kommensal barsak bakterilerinin homeostazise etkisi	15
2.4.9. Diyet ve diğer etkenler	16
2.5. Latex - Meyva Sendromu	17
2.6. Oral Alerji Sendromu (OAS)	18
2.6.1. Bet v1 grubu	20
2.6.2. Profilin grubu	20
2.7. Muz Alerjisi	21
2.8. Tanı	22
2.8.1. Laboratuvar	22
2.9. Tedavi	27
2.9.1. Alerjen spesifik terapiler	27
2.9.2. Alerjen nonspesifik terapiler	28

3. HASTALAR VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Serum Total IgE ve Spesifik IgE	29
3.3. Alerji Deri Testi	30
3.4. Besin Karşılaştırma Testi	30
3.5. İstatistik	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APC	Antijen Sunan Hücre
CD	Diferansiyasyon (Farklılaşma) Demeti
DBPCFCT	Double Blind Plasebo Controlled Food Challenge Test
DC	Dendritik Hücre
EPT	Epidermal Prick Test
FoxP3	Forkhead Box Protein 3
GALT	Gut-associated Lymphoid Tissue
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
LPS	Lipopolisakkarit
MAMP	Microbe-associated Molecular Pattern
MLN	Mezenterik Lenf Nodu
NFkB	Nüklear Faktör kappa B
PAMP	Pathogen-associated Molecular Pattern
PRR	Pattern Recognition Reseptör
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TGF	Transforming Growth Faktör
TLR	Toll Like Reseptör

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Besin reaksiyonlarının sınıflandırılması	3
2.2. Besin alerjisi ile ilişkili risk faktörleri	7
2.3. İntestinal immun sistem	8
2.4. Oral tolerans ve immun hipersensitivite	11
2.5. T hücre aktivasyonu ve farklılaşması	14
2.6. Açık ya da kör OBKT protokolünün belirlenmesi	26

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Besin aşırı duyarlılığı	4
2.2. Lateks alerjisi ile ilişkili besin duyarlılıkları	17
2.3. Lateks alerjenleri ve çapraz reaktiviteleri	18
2.4. Sınıf 1 ve sınıf 2 besin alerji özellikleri	19
2.5. Polen ile çapraz reaksiyon veren sebze ve meyvalar	19
2.6. Major polen-lateks ve sınıf 2 besin alerjenleri	20
2.7. Besin prediktif değerleri	23
2.8. OBKT yapılması gereken durumlar	24
2.9. OBKT risk değerlendirmesi	25
2.10. Çocuklarda pozitif ya da negatif OBKT olasılıkları	26
3.1. Besin ve plasebo karışımlarının içerikleri	30
3.2. OBKT klinik izlem tablosu	31
3.3. Aktif ve plasebo besinin zaman dilimleri içinde verilmiş yolu	32
3.4. OBKT skora	33
4.1. Başvuru şikayetleri	35
4.2. Semptom birlikteliği	35
4.3. ÇKPKBKT yapılan tüm olguların özellikleri	37
4.4. ÇKPKBKT pozitif olguların laboratuvar verileri	38
4.5. ÇKPKBKT pozitif olguların özellikleri	38
4.6. ÇKPKBKT negatif olan ancak muza bağlı semptomu ve cross-reaktif alerjenlere karşı pozitif deri testi olan olgularımız	39
4.7. Spesifik IgE ve P+P test sensitivite, spesifite ve prediktif değerleri	40

BESİN ALERJİLERİ

1. GİRİŞ

Besin alerjisi, besin proteinlerine karşı gelişen anormal ya da abartılı immun yanıt olarak tanımlanmaktadır. Genetik nedenler dışında çevresel etkenlerin de rolü olduğu kompleks bir hastalık grubudur. İmmunolojik besin alerjisi IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Besin alımından sonra reaksiyon görülmesi nedeniyle öykü, IgE aracılı besin alerjilerinde tanı için önemlidir. Ancak bazı durumlarda besinler ve polenler arasında çapraz reaksiyonlar rol oynayabilir. Şüpheli besinin diyetten çıkarılması sonrasında semptomlarda gerileme olması tanıda önemlidir. Eğer eliminasyon diyeti başarılı ise besinle karşılaşım testi ile tanının doğrulanması gereklidir. Oral besin karşılaştırma testi spesifik besini tanımlamada anahtar rol oynar. En kesin tanı yöntemi çift kör plasebo kontrollü besin karşılaştırma testidir (ÇKPKBKT).

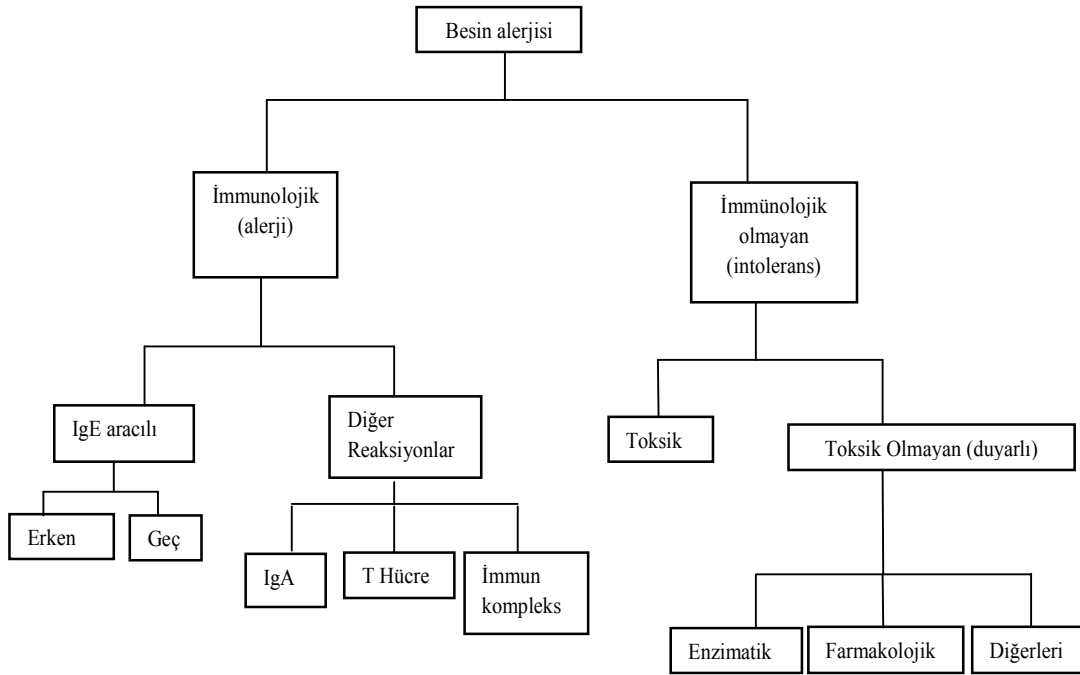
Bu çalışmada biz, muz spesifik IgE pozitifliği bulunan ve muz alımı ile semptom tarifleyen olgularımızda çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Besin alerjisi, besin proteinlerine karşı gelişen anormal ya da abartılı immun yanıt olarak tanımlanmaktadır. Besinlere karşı olan reaksiyonlar yaklaşık 2000 yıldan beri bilinmektedir. Hipokrat süte bağlı reaksiyonu 1. yüzyılda tanımlamıştır. Yumurta ve balığa bağlı anafilaktik reaksiyonlar 16-17.yüzyıldan önce tanımlanmıştır [1]. Besin alerjisi genetik nedenler dışında çevresel etkenlerin de rolü olduğu kompleks bir hastalık grubudur. Dünyada çocuk popülasyonunun %4-6 kadarında besin alerjisi olduğu bildirilmiştir [2]. Neden olan besinler kültür ve popülasyona göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)’nde toplumun yaklaşık %25’inin besinlere karşı alerjik olduğu ve en sık rastlanan besin alerjisi etkenlerinin süt, yumurta, yer fıstığı, soya, buğday, ağaç yemişi, balık ve kabuklu deniz ürünleri olduğu gösterilmiştir [3]. Avrupa ülkelerinde besin alerjisi tipi değişkendir. Rusya, Estonya ve Litvanya’da turunçgil, çikolata, elma, fındık, çilek, balık, domates, yumurta ve süt alerjisi sık rapor edilmiştir. Ancak İsveç ve Danimarka’da ağaç yemişleri, elma, armut, kiwi, sert çekirdekli meyvalar ve havuç en sık rapor edilen alerjik besinler arasındadır [3]. Ülkemizde Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada sığır eti (%31.8), inek sütü (%18.1), kakao (%18.1), yumurta (%13.6), kiwi (%13.6) en sık rastlanan besin alerjenleri arasında saptanmıştır [4]. Ülkemizden yapılan diğer bir çalışmada ise yumurta (%57.8), inek sütü (%55.9), fındık (%21.9), fıstık (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7.0), buğday (%5.7) ve sığır eti (%5.7) saptanmıştır [5]. Merkezimizde besin alerjisi nedeniyle takip edilen olgularda en sık inek sütü (%40.6), yumurta akı (%37.5), yumurta sarısı (%18.7), muz (%9.3), buğday (%6.2), ceviz (%3.1), domates (%3.1), sığır eti (%3.1) duyarlılığı saptanmıştır. Marul, lahana, şeftali, muz, kiwi, havuç, patates gibi besinlere karşı reaksiyonlara nadir olarak rastlanmaktadır. Bu besinler genelde polenlerle çapraz reaksiyon verebilen besinlerdir.

Besine bağlı anormal reaksiyonlar iki şekilde olabilmektedir: Besin intoleransı (immünolojik olmayan besin hipersensitivitesi) ve alerjik besin hipersensitivitesi (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Besin reaksiyonlarının sınıflandırılması [6].

İmmünojenik besin alerjisi IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Nonimmün aracılı besin aşırı duyarlılığında yan etkiler toksik olmayan metabolik bozukluk (laktaz eksikliği) gibi kişinin fizyolojik özelliklerine göre ortaya çıkmaktadır [1]. Toksik reaksiyonlar kabuklu deniz ürünlerinde bulunan histamin ya da bayat peynirdeki tiramine bağlı zehirlenmeler sonucu oluşabilir. Bu tür reaksiyonlar sağlıklı bireylerde bu maddeler ile yüksek oranda karşılaşım sonrası oluşabilmektedir [7]. Besin alerjisi immünojenik nedene bağlı olarak farklı şekillerde örneğin; ürtiker, anjioödem, oral alerji sendromu, kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgularla karşımıza çıkabilir [6] (Tablo 2.1.). Çocuklarda besin alerjisi anafilaksin ana nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Besin duyarlılığı atopik yürüyüşün (alerjik hastalıkların belli sıra ile ortaya çıkması) ilk basamağını oluşturmaktadır. Atopik çocuklarda besin duyarlılığı ve atopik dermatiti takiben alerjik rinit ve astım gelişebilmektedir.

2.2. Besin Alerji Sıklığı

Hayatın ilk 5 yılında besin alerjisi sık görülmektedir. 3 yaş altı tüm çocukların %6'sında besin alerjisi saptanmaktadır [8].

Tablo 2.1. Besin aşırı duyarlılığı [6].

Ig E Aracılı	
Gastrointestinal	Oral alerji sendromu, Gastrointestinal anafilaksi
Deri	Ürtiker, anjiödem, eksantema morbiliform, eritem
Solunum	Akut rinokonjonktivit, bronşial spazm
Yaygın	Anafilaktik şok
Karışık (mikst) : Ig E ve hücre aracılı	
Gastrointestinal	Eozinofilik alerjik özofajit, eozinofilik alerjik gastroenterit
Deri	Atopik dermatit
Solunum	Astım
Hücre aracılı	
Gastrointestinal	Enterokolit, proktokolit, besin ilişkili enteropatik sendrom, çölyak hastalığı
Deri	Kontakt dermatit, herpes benzeri dermatit
Solunum	Besin ilişkili pulmoner hemosiderosis (Heiner Sendromu)

Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki ailelerin %40-60'ı çocuklarında besine bağlı semptom olduğunu düşünmektedir, ancak gerçekte bunların yalnızca %4-8'i besin alımıyla ilişkili semptom geliştirmektedir [8-11]. Besin alerjisi prevalansı süt çocuğu ve oyun çocuğu dönemlerinde en fazla (%6-8) görülmekte, yaşla birlikte sıklığı azalmakta, on yaşına doğru sıklığı giderek azalış göstermekte, erişkinlerde ise yaklaşık %4 oranında görülmektedir [2, 12, 13]. Besin alerjisi, Amerika ve Avrupa ülkelerinde anafilaksi nedeniyle acil servis başvurularının sık nedenlerinden birini oluşturmaktadır. ABD'nde her yıl besin alerjisi ile ilişkili yaklaşık 30.000 anafilaktik reaksiyon, 2000 hastaneye yatış ve 200 ölüm görülmektedir [14]. Orta-şiddetli atopik dermatiti olan çocuklarda besin alerjisi prevalansına sıklıkla rastlanmakta, şiddetli atopik dermatitlerin ise %10-30 kadarının etyolojisini oluşturmaktadır [15-17]. Eozinofilik özofajitin %90'dan fazlasının nedeni besin alerjisidir. ABD'nde pediatrik popülasyonda en sık rastlanan besin alerjileri inek sütü, yumurta, fıstık, soya, buğday, balık ve kabuklu deniz ürünleri iken erişkinlerde fıstık, balık ve kabuklu deniz ürünleri daha sıklıkta görülmektedir [2, 10, 11, 18]. ABD ve İngiltere'de inek sütü alerjisi %2.5, yumurta alerjisi %1.6, fıstık alerjisi %0.8-1.5 oranında görülmektedir [19-21]. Süt çocuğu döneminde inek sütü ya da yumurta duyarlılığı bulunması çevresel alerjenlere duyarlılık ve astım riskinin artışı ile ilişkilidir. Çoğu çocukta non-IgE aracılı inek sütü alerjisi genellikle üç yaş civarında gerilemektedir. IgE aracılı inek sütü alerjisi olan olguların yaklaşık %10-25 kadarında duyarlılık devam

etmekte, olguların %50 kadarında da diğer besin alerjileri eklenmektedir [22, 23].

2.3. Risk Faktörleri (Şekil 2.2.)

2.3.1. Prenatal faktörler

2.3.1.1. Genetik yatkınlık

Ailede astımı ya da atopisi olan bireylerde normal popülasyona göre 4 kat fazla besin alerjisine rastlanmaktadır. Japonlarda IL10 polimorfizmi, Almanlarda ise IL13 polimorfizmi ile besin alerjisi arasında ilişki saptanmıştır [24-26]. Birçok gen besin alerjisi ile ilişkili bulunmuştur. İlişkili genler arasında HLA sınıf II gen ailesi (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1), CD14, forkhead box P3 (FOXP3), signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6), SPINK5, IL10, IL13, NLRP3 ve FLG genleri bulunmaktadır [24, 25, 27-34]. Genetik faktörlerin bazı besin alerjilerine yatkınlıkta rol oynadıkları bilinmektedir. Örneğin ailede fıstık alerjisi olması yatkınlığı 7 kat arttırmaktadır [35]. Fıstık alerjisi monozygotik ikizlerde %64, dizigotik ikizlerde %7 oranında ikizlerin her ikisinde görülebilmektedir [36]. STAT6 polimorfizmi ile ceviz alerjisi arasında ilişki gösterilmiştir [32].

2.3.1.2. İntrauterin duyarlanma

Gebeliğin 11.haftasından itibaren az miktarda IgE üretilmeye başlanır. Bazı olgularda doğumda umbilikal kord IgE düzeyleri yüksek olup (> 0.8 IU/mL) bu durum bireylerin yaşamları boyunca daha fazla alerji riskiyle ilişkilidir [37].

2.3.1.3. Gebelik sırasındaki diyet

Gebelik sırasında annenin uygulaması gereken diyet için farklı görüşler bulunmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Avrupa Klinik Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Topluluğu (ESPACI) değişik önerilerde bulunmaktadır. AAP, gebelikte fıstık haricinde belirli bir diyet önermemektedir. ESPACI ve Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji topluluğu aile bireylerinden en az birinde alerjisi bulunan gebeliklerde (özellikle süt proteinine karşı) farklı diyet programlarının alerjik besin hastalığı insidansını azalttığını belirtmektedir [35, 38].

2.3.1.4. Sezaryenle doğum

Sezaryen ile doğan bebeklerin barsak kolonizasyonundaki gecikme besin alerjisine neden olabilen faktörlerden biri olabilir [39, 40].

2.3.1.5. Erkek Cinsiyet

Erkek cinsiyette alerjik hastalıklar için risk faktörü olduğu düşünülmüş ancak besin alerjisine özgü bir ilişki saptanmamıştır [41].

2.3.2. Postnatal faktörler

2.3.2.1. Anne sütü alma süresi

Süt proteinlerine karşı alerji riski ya da üç yaşında besin alerjisi geliştirme riski, doğum sonrası ilk 3-6 ay sadece anne sütü alan bebeklerde daha az oranda saptanmaktadır [42, 43]. En az 6 ay anne sütü ile beslenmenin besin alerjisine karşı koruduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Doğum sonrası en az 3 ay sadece anne sütü almak atopik dermatit ve ilk 5 yaştaki tekrarlayan wheezing (hışiltı) ataklarına karşı koruyucudur [44].

2.3.2.2. Sütten kesilme zamanı

Anne sütünü 4-6. aylarda kesenler ile devam edenler karşılaştırıldığında, anne sütünü bu aylarda kesenlerde besin alerjisi sık görülmektedir [6]. AAP ve ESPACI katı gıdaya erken geçmenin riski artırdığını belirtmektedir. AAP, hayatın ilk yılında anne sütü ile beslenilmesi, ilk 6 aya kadar ek gıda başlanmaması, ilk 12 ay inek sütü verilmemesi, iki yaşına kadar yumurta ve yer fıstığı, üç yaşa kadar da ceviz ve balık verilmemesini önermekte iken, ESPACI anne sütünün 4-6 aya kadar verilmesini yeterli görmekte ve sütten kesmenin 5.ay sonrası uygulanmasını önermektedir [45].

Anne sütünün alerjiden koruyucu etkisine rağmen uzamış anne sütü alımının da besin duyarlılığını arttırdığı ve bunun IL12 reseptör beta 1 (IL12RB1), timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve toll benzeri reseptör 9 (TLR 9)'daki fonksiyonel genetik varyasyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [46].

2.3.2.3. Düşük doğum ağırlığı

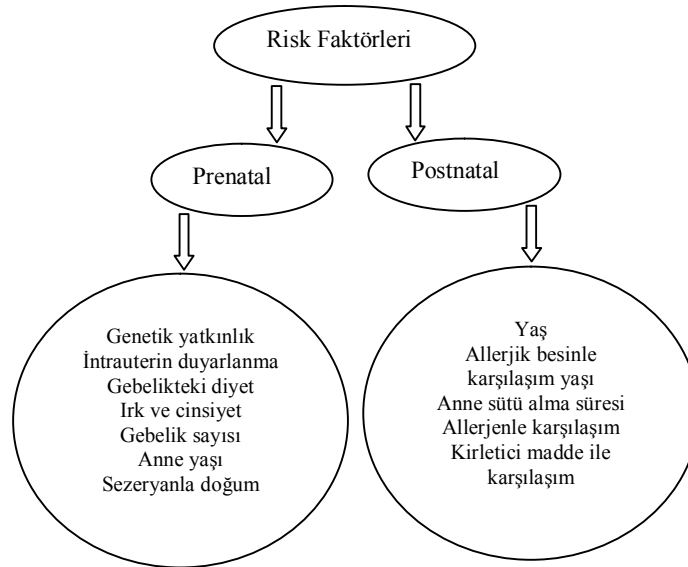
Düşük doğum ağırlığının alerji gelişimi riskini arttırdığı ileri sürülmüşse de bu konuyla ilgili detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [47]. Prematürite intestinal permeabilite artışı ve sonuçta besin alerjen alımının artışı ile ilişkilidir; bu durum IgE ilişkili besin alerji riskini arttırmaktadır [48-50].

2.3.2.4. Ev içi ve ev dışı alerjenle karşılaşım

Erken yaşta alerjenle karşılaşımın solunum alerjisi gelişme riskini (astım, alerjik rinit) arttırdığı bilinmektedir ancak besin alerji riski ile ilişkili yeterli veri bulunmamaktadır [26].

2.3.2.5. Çevresel kirleticilerle karşılaşım

Sigara dumanıyla karşılaşım alerjik hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Ebeveynlerin sigara içmesi de astım ve infantlarda wheezing riskini arttırmakla beraber besin alerjisi ile ilişkisi bilinmemektedir. Kulig ve ark. [51] pre ve postnatal dönemde sigara ile temasın hayatın ilk 3 yılında besin duyarlılığında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Raheison ve ark [52] ise maternal dönemde sigara ile karşılaşımın ev tozuna karşı duyarlılığın artışına ancak besin duyarlılığında bir farka neden olmadığını bildirmiştir.



Şekil 2.2. Besin alerjisi ile ilişkili risk faktörleri [6]

2.4. Patogenez

2.4.1. Mukozal immün regülasyon

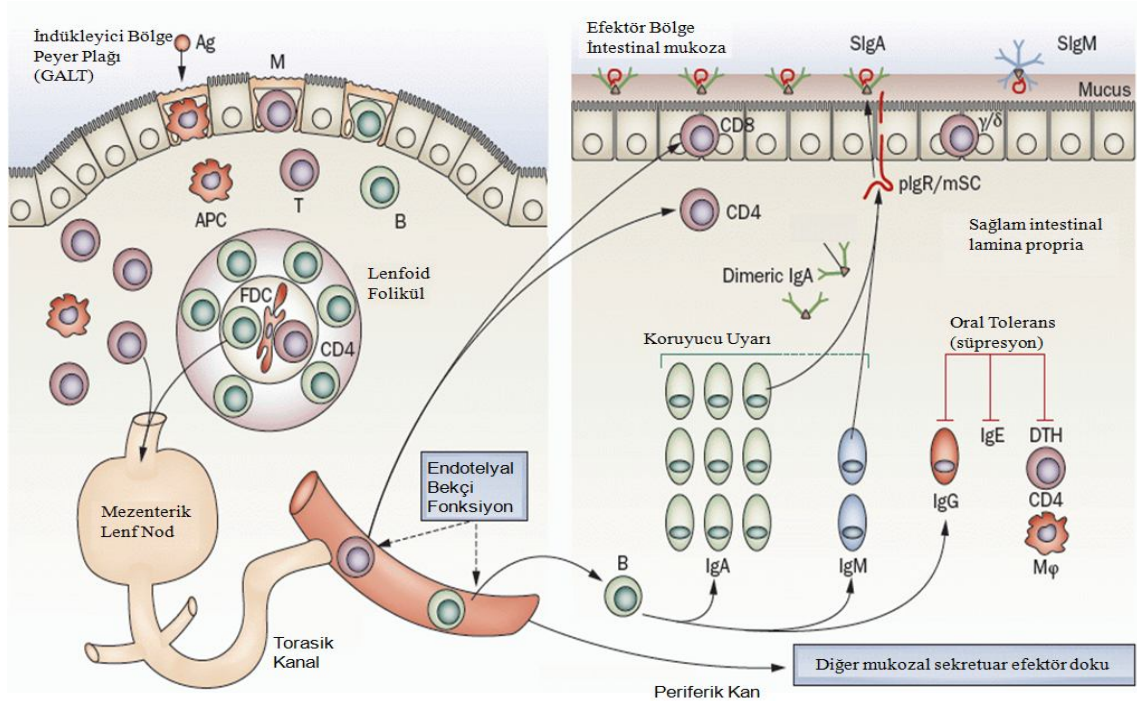
Çok sayıda gen doğal ve kazanılmış (adaptif) immüniteyi düzenler. Kirli çevrenin baskısı insan immunogenetiğini evrimleştirmiştir. Mukozal immün sistem üzerindeki evrim süreci iki antiinflatuar strateji ile açıklanabilir [53]:

1. İmmün dışlama; Sekretuar IgA (sIgA) mikroorganizmaların epitelyal kolonizasyonunu engeller.
2. Yanıtsızlık; Zararsız antijenlere karşı lokal ya da periferik hipersensitivitenin önlenmesi.

Bu iki strateji besin alerjilerinin görece olarak neden az sıklıkta görüldüğünü ve oral toleransı açıklamaktadır [54, 55].

2.4.2. Barsak ilişkili lenfoid doku (Gut-associated lymphoid tissue, GALT)

Barsakta immün sistem hücreleri 3 bölgede toplanmıştır ; barsak ilişkili lenfoid doku (Gut-associated lymphoid tissue, GALT), mukozal lamina propria ve mukozal yüzey epitel (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. İntestinal immün sistem [53].

GALT'ın içeriğini Peyer plakları, appendiks ve lenfoid folikülleri oluşturmaktadır. GALT oluşumları intestinal immun yanıtın indükleyici kısmını oluşturmakta, lamina propria ve epitelyal alanlar ise efektör kısmı oluşturmaktadırlar. GALT doğumda vardır ve doğumdan birkaç hafta önce aktifleşir. Bu aktivasyon germinal bölgelerin gelişimini sağlar. B hücre lenfoid folikülleri özelleşmiş epitelyal hücreleri tarafından çevrelenirler ve ikisi birlikte intraepitelyal dentritik hücreleri (DC) oluştururlar, bunlar antijenlerin barsak lümeninden lenfoid dokuya taşınmasında rol oynarlar. GALT yapı olarak lenf nodlarına benzer; interfoliküler T zon ve DC ve makrofajlar gibi değişik antijen sunan hücreleri (APC) içerirler. Ancak kapsüler yapısı yoktur ve afferent lenfatik kanal içermezler; antijenler doğrudan intestinal mukozal yüzeyden girebilir. Mukozal immünitenin başlama ve regülasyon süreci GALT ve mezenterik lenf nodlarında (MLN) gerçekleşir. B hücrelerinin farklılaşması ve antikor oluşturan plazma hücrelerine dönüşmesi ise lamina propriada gerçekleşir. Hayvan deneylerinde GALT dokusu yokluğunda da oral toleransın oluştuğu gösterilmiştir [56, 57]. Bu durum oral toleransın, antijenin DC ile MLN'ye transportuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Oral tolerans gelişimi peyer plaklarında indüklenmekte ve antijenin doz ve sıklığına bağlıdır [55, 58, 59].

Antijenler intraselüler işlemlerden geçirilerek APC'ler tarafından T hücrelerine sunulurlar. Aktive olan yardımcı T hücreleri (Th), transforming büyüme faktörü beta (transforming growth factor, TGF- β)'nın da içinde bulunduğu bazı sitokinler salgırlar. Salgılanan bu sitokinler GALT foliküllerinde B hücrelerinin IgM'den IgA üreten tipe dönüşümüne (izotip switch) sebep olurlar. Bellek ve efektör hücreler hızlı bir şekilde MLN'nin efektör lenfatik kanallarına göç ederler, B hücreleri ise dönüşüme devam edip plazmablast haline dönerler ve sonrasında torasik kanal aracılığı ile periferik kana karışıp efektör bölgeye sekrete edilirler (Şekil 2.3.).

2.4.3. Postnatal immun gelişim

Yenidoğanda kan dolaşımında çok az miktarda IgA⁺ plazmablast (< 8 milyon mononükleer hücre) bulunur. GALT'ın mikrobiyal uyarımının ardından 1.aydan sonra bu sayı giderek artış gösterir (~ 600 milyon mononükleer hücre) [60]. Özellikle intaruterin enfeksiyona maruz kalan prematüre bebeklerde dolaşımdaki plazmablastlar (daha çok IgM⁺ fenotipte) erken dönemde artış gösterirler. Bu nedenle mukozal immun hücreler en azından son trimestrde immünkompetandır. Ancak APC'lerin aktivasyonu

için mikrobiyal faktörler gereklidir ve bu aktivasyon farklılaşmamış (naive) T hücrelerini uyaran eş uyaranların (co-stimulasyon) oluşumuna sebep olur. Kommensal barsak bakterileri bu açıdan önem taşırlar. Mikropsuz (germ-free) farelerin barsak bakterileri ile karşılaşımından 4 hafta sonra IgA⁺ plazma hücrelerinin sayısının normalleşmesi bunu desteklemektedir [61]. *Bacteroides* ve *Escherichia coli* immunstimülatör gibi görünmektedir, aynı zamanda laktik asit üreten bakteriler de katkı sağlamaktadır [62, 63].

2.4.4. Epitelyal bariyerin işlevi

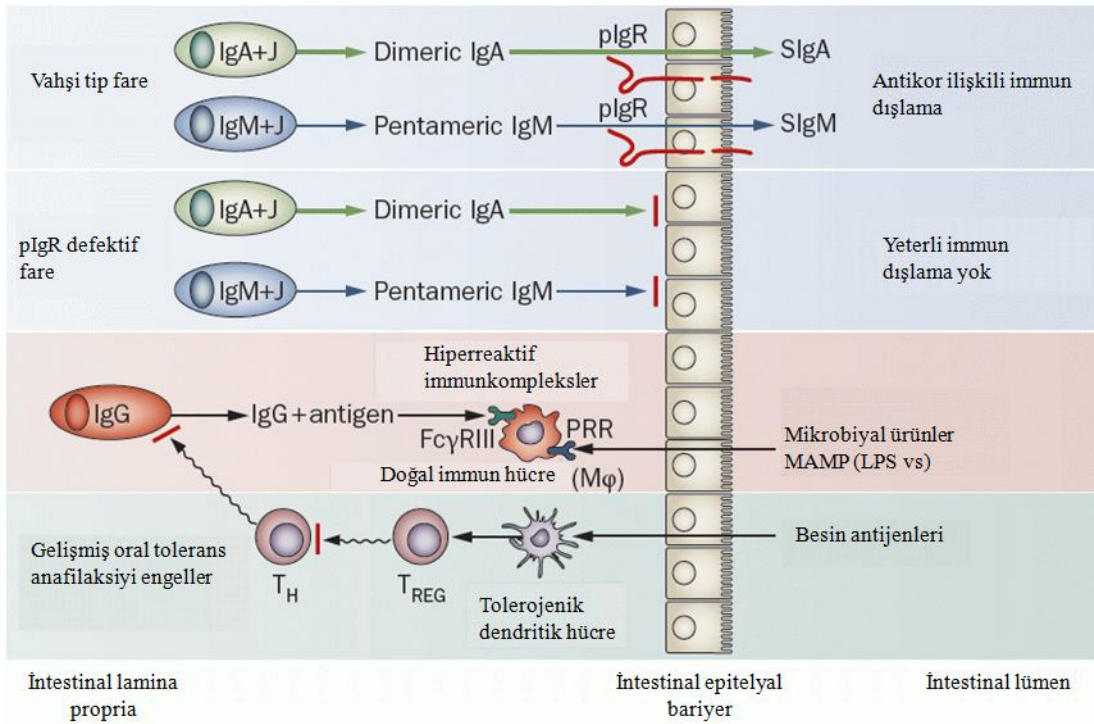
2.4.4.1. Sekretuar antikorlar

Erişkinlerde intestinal mukoza %80 oranında dimerik IgA ve birleşim bölgesi (joining, J) üreten plazma hücresi içermektedir [64, 65]. Bu ürün epitelyal polimerik Ig reseptörü (pIgR) (aynı zamanda membran sekretuar komponent, mSC olarak da bilinir) ile birleşerek salgısal (sekretuar, SIgA) IgA'ya dönüşür. Az miktarlarda J zincir içeren pentamerik IgM reseptörü ile birleşerek SIgM oluştururlar ancak bu SIgA kadar stabil değildir. Mukus salgısı, defensinler ve peristaltizmi içeren doğal savunma ile birlikte intestinal mukozal yüzey bariyerindeki immun dışlama esas olarak SIgA tarafından gerçekleştirilir. SIgA, mSC'ye bağlanması sebebi ile mukofilitir; bununla birleşerek bakterinin tutulmasını sağlar ve intestinal epitelyumda biyofilm oluşturarak bakterilerin ve diğer antijenlerin uzaklaştırılmasında rol oynar.

Yenidoğanlarda ve selektif IgA eksikliği olanlarda SIgM'nin mukozal savunmadaki rolü daha fazladır. Hayatın ilk 10 gününde mukozada IgA saptanamaz ve ilk 1 ayda IgM⁺ plazma hücreleri baskındır. IgA⁺ plazma hücreleri hızlı bir şekilde artış göstererek 1 yıldan sonra IgM⁺ plazma hücrelerinin yerini almaktadır. Postnatal dönemde intestinal mukozada çok az miktarda SIgA ve SIgM bulunmaktadır, ancak sıklıkla bir miktar IgG bulunabilir. Yenidoğanda intestinal lamina propriada tespit edilen IgG, özellikle 34. gestasyon haftasından sonra anne kaynaklı maternal IgG'dir. Gelişmekte olan ülkelerde mikrobiyal yükün fazla olmasına bağlı olarak SIgA'ya bağlı immünite daha hızlı gelişmektedir.

pIgR eksikliği olan SIgA ve SIgM düzeyi düşük farelerde barsak mukozasının bozuk olması, besin antijenlerinin ve bakterilerin alımının artışıyla sonuçlandığı gösterilmiştir [66, 67]. Bu farelerde hücresel NFkB transkripsiyon yolağının aşırı aktivasyonu ile yaygın hipersensitivite reaksiyonu olduğu ve bu durumun IgG aracılı

aşırı duyarlılık sonrası %50 olasılıkla anafilaktik ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir. Bununla beraber, bu hayvanlarda oral toleransın da arttığı saptanmıştır. Ovalbumin ile beslenmenin ardından IgG1 antikör üretimi ve T hücre aracılı hipersensitivite kontrol edilmiş ve bu da anafilaksiden korumuştur (Şekil 2.4.). Bu gözlem yetersiz intestinal yüzey bariyerinin besin alerji riskini arttırmasına rağmen, antijenlerin barsakta devamlı bulunmasının mukozal aracılıklı toleransı da arttırabileceği anlamına gelebilir.



Şekil 2.4. Oral tolerans ve immün hipersensitivite [53].

Eğer gastrointestinal bariyer solunum yolu ya da deri gibi başka bir yoldan atlanıp alerjenle karşılaşılırsa duyarlaşma kolaylaşabilir. Oral alerji sendromunda, alerjen içeren meyvenin gastrointestinal sistem enzimlerince kolayca yıkılmasıyla iyi tolere edilebilecek iken (polen-besin ilişkili sendrom) alerjenin respiratuar yoldan alınması, polen alerjeni ve alerjen içeren meyvenin çapraz reaksiyonu sonucu oral toleransın atlanmasına yol açmaktadır. Örneğin huş ağacı poleni Betv 1 ile elma proteini Mal d1 arasında benzerlik bulunmaktadır ve çapraz reaksiyon oluşturabilmektedir.

2.4.4.2. Kommensal barsak bakterilerinin rolü

Fare deneyleri kommensal barsak bakterilerinin pIgR gösteriminin (ekspresyon) artışı ve intestinal yüzey bariyerinin regülasyonunda kritik rol oynadığını göstermiştir [68, 69]. Bu bakteriler etkilerini barsak epitel yüzeyinde eksprese olan, özellikle toll benzeri algaçlar (TLR)'dan oluşan patern tanıyan algaçlar (pattern recognition receptor, PRR) aracılığı ile gerçekleştirirler. Mikrobiyal ligandlar, daha önce patojen ilişkili moleküler yapılar (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) olarak bilinen, mikrop ilişkili moleküler yapılar (microbe-associated molecular pattern, MAMP) olarak adlandırılırlar. Bakteri invazyonu ardından oluşan PRR sinyalleri NFkB aktivasyonuna ve salınan epitelyal defensinlerle infeksiyonla savaşmayı sağlar. Bariyer ilişkili denge, epitel (sitokinler ve diğer faktörler) ve DC, makrofaj ve T hücrelerini içeren lamina propria arasındaki etkileşime bağlıdır. İmmun regülasyon düzgün bir şekilde organize edilirse, lamina propriaya ulaşan ufak miktarlardaki antijenlerin DC, makrofajlar, sitokin üretimi ve Treg hücreler aracılığı ile üstesinden gelinebilir. Eğer antijenik uyarım fazla ya da immunregülasyon bozuk ise, hipersensitivite reaksiyonları gerçekleşmekte, proinflamatuvar sitokin salınımı ve epitelyal hücre apoptozisinin gerçekleştiği tehlike döngüsü oluşmaktadır. Fetal hayatta barsak epitel hücreleri lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünlere hassastırlar. Çünkü MAMP olarak adlandırılabilen bu ürünler TLR4 adı verilen PRR eksprese ederler. Doğum sırasında vajinal kanaldaki lipopolisakkaritlerle karşılaşım geçici olarak neonatal barsak epitelinin aktivasyonuna sebep olur, böylece süprese TLR sinyali nedeniyle MAMP'lara yanıtız hale geçer. Buna zıt olarak epitelyal bu denge sezeryanla doğum yapan fare modellerinde gösterilememiştir. Bu deneyler, genetik olarak atopi yatkınlığı olan ve aynı zamanda sezaryenle doğan çocuklardaki besin alerjisinin sık olduğu görüşünü desteklemektedir [39, 40].

2.4.5. Emzirme ve mukozal immünite

2.4.5.1. İmmün disfonksiyonun önlenmesi

Besinlere karşı alerji gelişiminde duyarlılıkla ilgili tek yapının SIgA olduğu görülmektedir [53]. Alerjik reaksiyon gelişimi intestinal bariyerdeki SIgA üretimi ve fonksiyonlarındaki yetersizlikle ilişkili gibi durmaktadır [59]. İlk 4 ayda sadece anne sütü ile beslenmek alerji yatkınlığı olan ve olmayan ailelerde alerjiyi önleyici etki göstermektedir. Anne sütünün içerdigi bağışıklık dizgesi hücreleri, sitokinler ve

büyüme faktörleri infantın barsak mukozası üzerinde biyolojik etki göstermektedir. Anne sütü ile 8 aydan uzun süreli beslenmenin sekretuar immüniteyi arttırıcı etkisi bulunmaktadır [59, 70, 71].

2.4.5.2. Anne sütü ve oral tolerans gelişimi

Genetik, yaş, postnatal antijenle karşılaşım dozu ve zamanı, antijenik yapı ve içerik, barsak epitelyum bariyer sağlamlığı ve beraberindeki lokal immun yanıtın derecesi (lokal sitokin profili ve APC üzerindeki eş uyaran moleküller tarafından oluşturulur) oral toleransın gelişiminde etkilidir. Mukozal immun aktivasyonun erken dönemde kırılması (örneğin, APC üzerindeki B7 eş uyaran ekspresyonunun, yani CD80-CD86 gösteriminin azalması) ve maternal SIgA'nın koruyucu etkisi kommensal bakteriler ve besinle alınan antijenlere karşı sistemik düzeyde bir yanıtsızlığa katkıda bulunabilir. Anne sütünde besin alerjenlerine karşı gelişmiş SIgA bulunmaktadır ve inek sütü alerjisi, inek sütü proteinlerine karşı anne sütünde düşük düzeyde antikor bulunan annelerin çocuklarında daha sıklıkla gelişmektedir [72, 73]. Anne sütünde bulunan TGF- β ve IL10 immünsüpresif etkileri nedeniyle oral toleransı ve aynı zamanda mukozal IgA üretimini indüklemektedir [59, 64, 70, 74]. TGF- β 'nın intestinal epitelyal bariyer fonksiyonları üzerine arttırıcı etkisi de bildirilmiştir. Sonuç olarak anne sütü ile beslenme infantı besin alerjisi, atopik dermatit ve astım gibi alerjik hastalıklardan koruyucu etki göstermektedir. Anne sütünün aniden kesilmesinden ziyade, anne sütü ve ek gıdaların 4. aydan sonra başlanması besin proteinlerine toleransı arttırmaktadır [53].

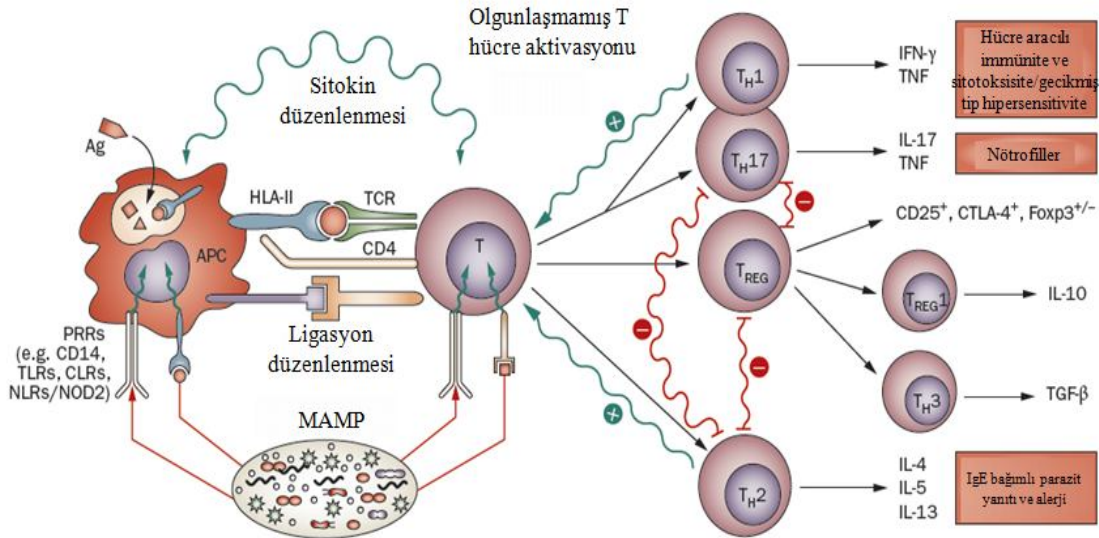
2.4.6. Mukozal homeostazis ve alerji

2.4.6.1. Diyet antijenlerine tolerans

Oral tolerans, T hücre anerjisi, klonal delesyon ya da Treg hücre indüksiyonu gibi T hücre olayları ile açıklanabilir. Sağlıklı insanların barsak mukozası hiperaktivasyon oluşturmayan T hücresi içerirler. Bu insanlarda besin antijenlerine karşı proinflamatuvar IgG üretimi ve serum IgG düzeyi düşüktür. Yaşla birlikte besin antijenlerine karşı sistemik IgG yanıtında azalma görülür.

2.4.6.2. Mikrobiyal tanınma ve Treg hücrelerin indüksiyonu

Diyetle alınan vitamin A'nın retinoik aside dönüşümü Treg gelişimini indükler. Bu dönüşümde intestinal DC, makrofajlar, epitelyal hücreler ve MLN stromal hücrelerinde eksprese olan retinal dehidrojenaz (RALDH) rol oynar [75-79]. Retinoik asit dışında Treg hücrelerin indüksiyonunda IL2, TGF- β ve IL10 yer alır. MLN'da tolerans MAMP (kommensal barsak bakteri hücre duvarı yapıları, parazitler vs.)'ların APC tarafından algılanması ile tetiklenir. Lipopolisakkaritler (LPS) immün sistemin erken programlanmasında önem taşır. LPS ve diğer MAMP'ları tanıyan PRR (CD14, TLR2, TLR4 ve NOD)'lerin polimorfizmlerinin besin ve solunum alerjileri ile ilişkili oldukları çalışmalarda gösterilmiştir [80]. Hijyen hipotezine göre suboptimal PRR stimülasyonu mukozal immün sistemin gecikmiş matürasyonuna, Treg hücrelerin baskılanmasına, Th2 yanıtında artışla birlikte alerji sıklığında artışa, aynı zamanda Th1 ve Th17 hücrelerinde de artışa sebep olmaktadır. Evrimleşme sürecinde Th2 yanıtı parazitlere karşı korumada önemli rol oynar. Th1 ve Th17 yanıtı ise infeksiyonlara karşı savunmada etkilidirler (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. T hücre aktivasyonu ve farklılaşması [53].

2.4.7. Doğal bağışıklık ve homeostazis

Mikroorganizmalar 2.5 milyar yıldan beri dünya üzerinde yaşamaktadır. Evrim sürecinde immün sistem ve barsak bakterilerinin milyar yıl boyunca mutualistik yaşamı immün sistemin gelişimini sağlamaktadır. Geniş yüzey alanı (erişkinde 300 m²), çok sayıda bakteriyel içerik nedeniyle barsağın mukozal dengesi önem taşır. Barsak mikroçevresi yaklaşık 10¹⁴ bakteri (vücut hücrelerinden 10 kat fazla) içermektedir. Hijyen hipotezine göre gelişmiş ülkelerde alerji sıklığında artış, erken bebeklik döneminde azalmış ya da sapsmış mikrobiyal karşılaşım ile ilişkilidir [81]. Azalmış immün uyarı Th1 yanıtında azalmaya karşın Th2’de artışa sebep olur. Mikropların tetiklediği immunolojik denge Treg hücrelerin uyarılması için önemlidir. MAMP’lar yenidoğanlarda sadece intestinal epitelyum bariyer fonksiyonlarını düzenlemekle kalmaz aynı zamanda doğal ve edinsel bağışıklığın aktivasyonunda da önem taşırlar. İmmün sistemin dengesi , APC (doğal immünite) ve T hücre (edinsel immünite) arasındaki etkileşime bağlıdır. Çevresel faktörlere bağlı olarak (epigenetik) DNA yeniden programlanması (alterne metilasyon vs) ve regülasyonu immün sistem dengesi ya da disregülasyonunda etkilidir. Treg hücreler ve Th1/Th2 dengesi bu süreçte önemlidir. Hayatın ilk 1 yılı immün sistemin programlanmasında anahtar süreci oluşturmaktadır. Yabancı antijenlerle perinatal karşılaşım, mikroplar ve diyetle alınan maddeler gen ekspresyonunu ve klinik fenotipi etkilerler [82]. İmmün sistemin yeniden programlanması yaşam boyunca olan bir süreçtir.

2.4.8. Kommensal barsak bakterilerinin homeostazise etkisi

Genetik yatkınlığı olan bireylerde özellikle sezeryanla doğumlarda barsak bakterileri (baskın olarak laktik asit üreten bakteriler) tarafından normal kolonizasyonun erken postnatal dönemde olmaması besin alerjisi riskinde artışa neden olmaktadır [39, 83, 84]. Hücre kültür çalışmaları probiyotiklerin IL12, IL18, ve IFN üreten Th1 yanıtı üzerinde immunmodülatör etkisi olduğunu göstermektedir [85, 86]. *E.coli*, APC ve Treg hücrelerde IL10 sekresyonunu güçlü bir şekilde uyarmaktadır. Treg hücreleri Foxp3 transkripsiyon faktörü eksprese ederler. Foxp3’ün defektif ekspresyonu immundisregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati ile seyreden X geçişli sendroma (IPEX) neden olur. Bu hastalarda organ spesifik otoimmün hastalıkların yanı sıra IgE serum artışı ile seyreden besin alerjisi, atopik dermatit ve enterokolit görülebilir.

2.4.9. Diyet ve diğer etkenler

Diyetle alınan birtakım besin maddelerinin immun sistem üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır [87]. Vitamin D'nin immun yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri önem taşımaktadır; dendritik hücreler üzerine tolerojenik etki, T regülatuar hücrelerin farklılaşması, B hücrelerin IL10 üretimine etkisi ve IgE üretiminin azalmasına yol açmaktadır [88-91]. Yetersiz UV ile karşılaşım aktif vitamin sentezinde azalmaya yol açmaktadır. Vitamin D'nin rolü indirekt olarak geografik çalışmalarda gösterilmiştir; ekvator bölgelerinde yaşayanlarda alerjik hastalık prevalansında artış saptanmıştır [92-96]. ABD'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme Sürveyans Çalışması (NHANES) artmış serum 25(OH)D düzeyinin aeroalerjen ve besin alerjenlerine (süt ve yumurta) duyarlılık artışı ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Aksine, NHANES 2005-2006 raporları 25(OH)D eksikliğinin (<15 ng/mL) fındık, polen ve meşe poleni duyarlılığı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [97, 98]. Nwaru ve ark. gebelikte annenin vitamin D alımı ile çocukta besin alerjisi gelişiminin ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır [99]. Bununla birlikte, Gale ve ark [100] geç gebelik dönemindeki maternal 25(OH)D alımının 9 ay-9 yaş arasındaki çocuklarda egzema ve astım artışı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu karşıt görüşler iki farklı hipotezi desteklemektedirler: D vitamini Th1/Th2 dengesini Th2 yönünde değiştirip alerji riskini arttırdığı veya D vitaminin intestinal bariyeri güçlendirip alerjiyi azalttığı ileri sürülmüştür [101-104].

Diyetle alınan yağlar immun sistem düzenlenmesinde rol alan diğer önemli besinsel faktörü oluşturmaktadır. W6 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LC-PUFA) PgE2 üretiminde rol alır ki bu Th1 sitokin üretimini inhibe ederken Th2 sitokin üretimini arttırmaktadır. Ters olarak w3 yağ asitleri PgE2 sentezini inhibe eder. w3 ya da w3/w6 oranında azalma alerjik hastalık prevalansını arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir [105, 106]. Gebelikte w3 yağ asidi desteğinin fetusta Th2 ilişkili moleküllerin mRNA düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [107].

Vitamin C, E ve beta karoteni içeren antioksidanların da alerji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [87]. Beta karoten alımının total IgE düzeyinde ve alerjik duyarlanmada azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [108]. Anne sütünde yüksek konsantrasyonlarda vitamin C infantlarda atopi riskini azaltmaktadır [109]. Erken vitamin desteğinin besin alerjisi riskini azalttığı bildirilmiştir [110].

Diğer diyet faktörleri, vitamin A, çinko ve Akdeniz diyetinin astıma karşı koruyucu olduğu ancak bazı çalışmalarda da annenin folik asit desteğinin atopi, astım ve besin alerjisine etki etmediği gösterilse de diyet faktörleri ile besin alerjisi ilişkisini içeren ileri çalışmalar gerekmektedir [111-113].

2.5. Lateks - Meyva Sendromu

IgE aracılı lateks alerjisi son yıllarda önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Birçok çalışmada solunum alerjenleri ile besinler arasında çapraz reaksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Lateks meyva sendromu olarak adlandırılan bu durum lateks ile taze sebze ve meyvalar arasındaki çapraz reaksiyonları tanımlar. Lateks alerjisi olan hastaların %20-60 kadarında özellikle meyvalar olmak üzere besinlerle IgE aracılı reaksiyonlar tanımlanmaktadır. Muz, avokado, kestane ve kiwi en sık karşılaşılan besinler arasında yer almaktadır. Oral alerji sendromundan şiddetli anafilaksiye kadar değişik klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Sınıf 1 kitinaz N-terminal hevein benzeri bölge çapraz reaksiyondan sorumlu ana lateks alerjenidir. M'Raihi ve ark. [114] lateks ile muz arasında çapraz reaksiyon olduğunu tanımlamıştır. Kısa bir süre sonra Lavaud ve ark. [115] lateks, avokado ve muz alerjisi olan olgu bildirmişlerdir. Lateks alerjisi olan hastaların %52'sinde muz alımı sonrasında semptom olduğu ve muz prick to prick (P+P) testinin %35'inde pozitif olduğu bildirilmiştir [116]. Bir başka çalışmada lateks alerjisi olan olguların %50'sinde muz alımı sonrasında semptom bildirilmiş, bu olguların %36'sında P+P test pozitifliği saptanmıştır [117]. Lateks alerjisi ile ilişkili besin duyarlılıkları beş kategoride incelenebilir (Tablo 2.2.) [118].

Tablo 2.2. Lateks alerjisi ile ilişkili besin duyarlılıkları.

Grup	Tanım	Besin
I	Sık ve önemli ilişki	Muz, avokado, kiwi, kestane
II	Önemli ilişki ancak sadece bazı çalışmalarda tanımlanmış	Patates, kabuklu deniz ürünleri
III	Sıklıkla ilişkili ancak tanımlanan olgu sayısı anlamlı değil	Papaya, domates, ananas, mango, incir, badem, fındık, şeftali, kiraz, kayısı, kavun, elma
IV	Az sıklıkta ilişki	Balık, havuç, armut, çilek, fıstık, biber, üzüm
V	İlişkisi bildirilenler	Hindistan cevizi, adaçayı, dereotu, süt, ıspanak, pancar, yenidünya

Birçok protein doğada yaygın olarak bulunmakta ve birbirleriyle akraba olmayan bitki grupları arasında IgE çapraz reaksiyonuna neden olabilmektedir, bu durum panalerjen teorisi olarak adlandırılmaktadır.

Lateks ve meyvalar arasındaki çapraz reaksiyona neden olan alerjenler immunblot yöntemi ile gösterilmiştir (Tablo 2.3.) [118].

Tablo 2.3. Lateks alerjenleri ve çapraz reaktifleri.

Alerjen	Tanımlama	kDa	Alerjenite	Çapraz reaktivite / homoloji
Hev b1	Rubber elongasyon factor (REF)	14.6/58	Major	Papain
Hev b2	Beta-1,3-Glucanase	34-36	Minör	Diğer glukanaazlar
Hev b3	REF homolog	24-27	Major	
Hev b4	Microhelix protein	50-57	Minör	
Hev b5	Asidik protein	16	Major	Kiwi asidik protein
Hev b6	Prohevein/hevein	20/4.7	Major	CBP 20 – PRP 4A Win1, Win2 Sınıf 1 kitinaz
Hev b7	Patatin homolog	43	Minör	Patatin
Hev b8	Profilin	14	Minör	Panalerjen
Hev b9	Enolase	51	Minör	
Hev b10	SO-dismutase	26	Minör	
-	Hevamine	29	Minör	Lizozim

Lateks alerjisi ile ilişkili besin hipersensitivitesinde tanı öykü ve deri testi ile konulmaktadır. Taze meyva ile yapılan P+P testi %80 oranında tanıya yardımcı olmaktadır. Ticari preparatlarla yapılan deri testinin duyarlılığı genellikle %40'tan azdır. Klinik öykü ve P+P testi ile birlikte değerlendirildiğinde meyva spesifik IgE duyarlılığı yaklaşık %37 oranında olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Tanısal duyarlılık avokado spesifik IgE için %80 iken, muz için %50, kestane için %25, kiwi için %20 olduğu belirtilmektedir [119].

2.6. Oral Alerji Sendromu (OAS)

Oral alerji sendromu ağız mukozasında IgE ilişkili alerjik belirtilerin oluşmasıyla karakterizedir. Dudak, dil, damak ve farinkste ani başlangıçlı, kaşıntı, ağrı ve vasküler ödem oluşur. Genellikle belirtiler kendiliğinden geriler. Huş ağaç polenine karşı alerjisi olan bireylerin Rosaceae ailesinden, elma, kiraz, şeftali gibi besinleri yemesi sonrası tipik belirtiler meydana gelmektedir. Polen antijenleri ile meyva ya da

sebze antijenleri arasında çapraz reaksiyon olması sonucunda besin alerjisinin gelişmesi nedeniyle oral alerji sendromuna aynı zamanda daha spesifik bir tanımlama olan polen-besin alerji sendromu (PBAS)'da denilmektedir. Besin alerjenleri oral kaviteden hızlı bir şekilde emilmekte ve sindirim sistemi enzimleri tarafından hızlıca yıkılmaktadır. Sınıf 1 besin alerjenleri olarak adlandırılan bu besin alerjenleri sindirim sistemi enzimlerine dirençli olan ve Sınıf 2 besin alerjisi olarak adlandırılan alerjenlerden farklılık göstermektedir. Sebze ve meyva gibi Sınıf 2 alerjenler polen alerjenleri ile çapraz reaksiyon gösterebilirler (Tablo 2.4. ve 2.5.) [120].

Tablo 2.4. Sınıf 1 ve sınıf 2 besin alerji özellikleri.

	Sınıf 1	Sınıf 2
Alerjiye duyarlanma	Gastrointestinal kanal	Solunumsal karşılaşım
Görölme yaşı	Erken çocukluk	Okul çocukluğu dönemi
Semptomlar	Hızlı başlangıçlı GİS yanıt (bulantı, kusma, karın ağrısı, kramp, ishal) ; sıklıkla diğer hedef organ yanıtı (deri, solunum vb)	Dudak, damak, tonsil ve orofarenkste hafif kaşıntı, karıncalanma ya da anjioödem; sistemik belirtiler nadirdir
Tipik besinler	Yumurta, süt, buğday, fıstık, balık	Sebze, meyva
Tanı	Öykü ve pozitif FPT Oral karşılaşım testi pozitif	Öykü ve pozitif P+P test Pişmemiş besin ile oral karşılaşım testi pozitif ancak pişmiş besinle negatif
Tedavi	Eliminasyon diyeti	Eliminasyon diyeti Pişirilerek yedirilebilir Polenin tetiklediği rinitte immunoterapi PBAS'nu iyileştirebilir

Tablo 2.5. Polen ile çapraz reaksiyon veren sebze ve meyvalar.

Polen	Besin
Huş Ağacı	Rosaceae (elma, armut, kiraz, şeftali, erik, kayısı, badem), Apiaceae (kereviz, havuç), Solanaceae (patates), Actinidiaceae (kiwi), Betulaceae (fındık), Anacardiaceae (mango), acı biber vs.
Japon Sediri	Solanaceae (domates)
Pelin	Apiaceae (kereviz, havuç), Anacardiaceae (mango), baharat vs.
Otlar	Cucurbitaceae (kavun, karpuz), Solanaceae (domates, patates), Actinidiaceae (kiwi), Rutaceae (portakal), Fabaceae (fındık) vs.
Ragweed	Cucurbitaceae (kavun, karpuz, kabak, salatalık), Musaceae (muz) vs.
Çınar Ağacı	Betulaceae (fındık), Rosaceae (elma), marul, mısır, Fabaceae (fıstık, nohut)

Avrupa ülkelerinde %70'den fazla hasta polen ilişkili besin alerjenlerine bağlı bulgu vermektedirler. Bu bulgulardan major alerjenler sorumludur. En sık Bet v1 ile ikinci sıklıkta ise Bet v2 (profilin) ile benzerlik görülmektedir (Tablo 2.6.) [120].

Tablo 2.6. Major polen-latex ve sınıf 2 besin alerjenleri.

Polen-Latex Alerjenleri	Sınıf 2 Besin Alerjenleri
Bet v1 homologları Aln g1 (akça ağaç) Bet v1(huş ağacı) Car b1 (gürgen) Cas s1(kestane) Cor a1 (findık) Que a1 (akmeşe)	Api g1 (kereviz) Ara h8 (fıstık) Cor a1 (findık ağacı) Dau c1 (havuç) Fra a1 (çilek) Gly m4 (soya) Mal d1 (elma) Pur ar 1 (kayısı) Pur av1 (kiraz) Pyr c1 (armut) Sol t1 (patates) Vig r1 (fasulye)
Profilin Art v4 (pelin) Bet v2 (huş) Cyn d12 (Bermuda otu) Hel a2 (ayçiçeği) Ole e2 (zeytin) Phl p12 (çayır otu) Hev b8 (latex)	Ana c1 (ananas) Ara h5 (fıstık) Api g4 (kereviz) Cap a2 (dolmalık biber) Cit s2 (portakal) Cor a2 (findık ağacı) Cuc m2 (kavun) Dau c4 (havuç) Gly m3 (soya) Lit c1 (Liçi) Lyc e1 (domates) Mal d4 (elma) Mus xp1 (muz) Pru av4 (kiraz) Pru p4 (şeftali) Pyr c4 (armut)

2.6.1. Bet v1 grubu

Bet v1 (PR-10), patojen ilişkili proteinlerden biridir. Bitkinin strese girdiği durumlarda artış gösterir. Birçok besin bu proteini içermekte ve yüksek oranda çapraz reaksiyon verebilmektedir. IgE bağlama aktivitesi ısıtma ya da enzimatik yollarla kaybedilebilir. p-loop (AA41-52) bölgesi önemli bir IgE epitopu olarak bildirilmiştir [121].

2.6.2. Profilin grubu

Profilinler bitki ve polenler arasında çapraz reaksiyon veren önemli bir alerjen grubunu oluşturmaktadır. Örneğin, huş ağacı / pelin poleni-kereviz-baharat, ot poleni-kereviz-havuç ve ağaç poleni-findık arasındaki çapraz reaksiyonlardan sorumludur. Bitki ve polenler arasında yaygın olarak bulunmakta ve polen besin alerji sendromuna neden olan önemli alerjenler arasında olup besinin ısıtılması ya da bir takım işlemlere tabi tutulması ile bulgu vermemektedir [122].

Profilinler tüm ökaryotik hücrelerde bulunan ufak (12-15kDa) moleküllerdir. Ökaryotik hücrelerde profilin hücre motilitesi ile ilişkilidir ve mikrofilament polimerizasyonu ve aktine bağlanmasında rol almaktadır. Bitki hücrelerinde profilin

sitoplazmik yapıda, hücre hareketinde, polen tüplerinin ve köklerin gelişiminde rol oynamaktadır. Polenlerle bitkiler arasında çapraz reaksiyona neden olan önemli moleküllerden biridir. Alerjenik profilinler ağaç, ot, yabani ot polenlerinde, sebze ve meyvalarda ve latexte tespit edilmiştir. Profilin duyarlılığı çoklu polen ve besin alerjenlerine karşı alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Profilinler ısı ile denatürasyona ve gastrik enzimlere karşı duyarlıdır ve gastrointestinal yolda duyarlanma oluşturmazlar. Bu nedenle reaksiyonlar genellikle oral kavite ile sınırlıdır. Bu tür özellikleri olan proteinlere sınıf 2 alerjenler denilmektedir. Polen ile ilişkisiz sınıf 1 alerjenlerin yol açtığı reaksiyonlar erken çocuklukta görülürken sınıf 2 alerjenlerin yol açtığı reaksiyonlar daha ileri yaş grubunda ve polen ile duyarlanma sonrasında görülmektedir. Ragweed, kavun ve muz (Amb a 8, Cuc m 2, Mus xp 1) arasındaki çapraz reaksiyon profilin duyarlılığından meydana gelmektedir. Akdeniz ülkelerinde sık görülen kavun, karpuz, domates, muz, ananas ve portakal alerjileri profilin duyarlılığından meydana geldiği bilinmektedir. Birçok profilin duyarlı olgu semptom göstermezler, bu olguların izlemi, çapraz reaksiyonlar ile gerçek duyarlanmanın ayrımının yapılması önem taşımaktadır [123].

2.7. Muz Alerjisi

Muz alerjisine neden olan 5 alerjen tanımlanmıştır. Mus a 1 profilin, 14 kilodalton (kDa) ağırlığında aktin bağlayan protein olup tüm ökaryotik hücrelerde bulunur; polen ve bitkilerle çapraz reaksiyona neden olur. Muz alerji şüphesi olan olguların %44'ünde immunblot yöntemi ile IgE reaktivitesi tespit edilmiştir. Mus a 2, sınıf 1 kitinaz patojen ilişkili protein ailesi 3 (PR-3) üyesidir. Muz alerjisi olan olguların %50'sinden fazlasında deri testi pozitifliğine neden olur. Ayrıca bitki kaynaklı besin sınıf 1 kitinazı lateks meyva sendromuna neden olan en önemli panalerjendir. Major ve minör alerjenler akraba olmayan bitki türleri arasındaki çapraz reaksiyonlardan sorumlu olabilir. Doğada yaygın olarak bulunan birçok minör alerjenik molekül panalerjen olarak tanımlanmaktadır.

Besin duyarlılığı olmadan lateks alerjisine neden olmadığını gösteren veriler bulunmaktadır. Mus a 3 (non spesifik lipid transfer protein), Mus a 4 (thaumatin like protein) ve Mus a 5 (β -1,3 glukanaaz) IUIS Alerjen Nomenclature Sub committee tarafından son yıllarda bildirilmiştir. Mus a 4 ve Mus a 5, İspanya'da muz alerjisi olan

çocuklarda gösterilmiş, yüksek IgE (%83) bağlama oranına sahip olduğu belirtilmiştir. Muz alerjisi olan 12 çocuğun 6'sında Mus a 4 deri testinde pozitifleşmeye neden olmuş iken Mus a 5 sadece 1 olguda testte pozitifliğe neden olmuştur [124]. Muz çapraz reaktifleri kiwi, avokado, kavun, polenler ve latekstir.

2.8. Tanı

Besin alımından sonra reaksiyon görülmesi nedeniyle öykü, IgE aracılı besin alerjilerinde tanı için önemlidir. Besine bağlı enterokolitli olgularda ise besinle karşılaşımından saatler ya da günler sonrasında (3-4 saat, 3-4 hafta) bulgular gelişmesi nedeniyle öykü ile tanı zordur. Öyküde göz önünde bulundurulması gerekenler;

1. Reaksiyon tekrarlıyor mu? Semptom besinin her alımından sonra geliyor mu?
2. Reaksiyonun zaman aralığı nasıl? Hipersensitivite reaksiyonları genellikle dakikalar içerisinde ve özellikle ilk 2 saat içerisinde gelişir. Miks tip ya da T hücre aracılı reaksiyonlar geç başlangıçlı olabilir. İlk ve son reaksiyon şiddetinin artış ya da azalış göstermesi önem taşır. Tanısal karşılaşım (challenge, provakasyon) testlerinin hangisinin yapılacağına karar vermede de önemlidir.

2.8.1. Laboratuvar

2.8.1.1. Deri testi

Deri testi (epidermal prick test-EPT) besin proteinine spesifik IgE'yi belirlemede önem taşır. Deri testinin pozitif prediktif değeri %50 ancak negatif prediktif değeri %95'tir [125]. Endurasyonun genişliği besine reaksiyon olabileceğini düşündürür. Ancak oluşan endurasyon reaksiyonun şiddeti hakkında bilgi vermez.

2.8.1.2. Spesifik IgE

Besin proteinlerine spesifik IgE'nin invitro metotlarla (FEIA-CAP ya da RAST test) belirlenmesi diğer bir tanısal yöntemi oluşturmaktadır. Dermografizmi olan, şiddetli egzeması olan ve H1 antihistaminik ihtiyacı gerektiren olgularda tedavi kesilemediği durumlarda bu invitro test kullanılabilir. Deri testlerinde olduğu gibi prediktif değerleri besine göre farklılık göstermektedir. Süt, yumurta, fıstık, susam ve balık için prediktif değerler bulunmaktadır. Ancak soya ve buğday için belirlenmemiştir (Tablo 2.7.).

2.8.1.3. Prick to Prick (P+P) Test

Bazı sebze ve meyvalar ticari ekstralarının oluşturulması sırasında geçirilen işlemler sebebi ile protein denatürasyonuna uğrayabilmekte ve doğal alerjenitelerini kaybedebilmektedirler. Bu nedenle P+P tekniği taze sebze ve meyvalar için kullanılmaktadır. Ticari preparatlardan daha güvenilir, kolay ulaşılabilir ve kullanışlı bir tanı yöntemidir. P+P basit bir teknikle yapılabilmektedir. Taze sebze ya da meyvaya lanset batırılır ardından deriye batırılır. Ya da sebze-meyva deri yüzeyine yerleştirilir, ardından lansetle deri delinir ya da tersi yapılarak öncelikle deriye lanset batırılır ardından sebze-meyva deri üzerine yerleştirilir [126].

Tablo 2.7. Besin prediktif değerleri [3].

Besin	Spesifik IgE (kU/L)	Endurasyon Çapı
Yumurta	7 (> 2 yaş)	13 mm
Yumurta	2 (<2 yaş)	6 mm
Yumurta	17.5	5 mm
Fıstık	15	8 mm
Fıstık	15	8 mm
Süt	32	12.5 mm
Süt	-	6 mm
Soya, Buğday	-	-

Non-IgE aracılı besin alerjisinde çok az laboratuvar testi bulunmaktadır. Eozinofilik özofajit, besin ilişkili enterokolit ve atopik dermatitte atopi yama (patch) testten yararlanılabilir. Deri testi ile karşılaştırıldığında atopi yama testi spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi daha düşüktür. Negatif prediktivitesi %90 olup, süt için bu değer %6'lardadır [127-130]. NonIgE aracılı besin alerjilerinde atopi yama testi yardımcıdır ancak diyet planlaması için karar verici değildir. Kan ya da gaitada eozinofil saptanabilir ancak nonspesifiktir. Alerjen spesifik IgG serum düzeyleri yardımcı değildir. Endoskopik biyopsi tanıda önemlidir. Spesifik besinle karşılaşım testi tüm olgular için gereklidir. Hastaların reaksiyon şiddetini ya da anafilaksiyi öngören herhangi bir test yoktur.

2.8.1.4. Oral Besin Karşılaştırma Testi (OBKT)

Şüpheli besinin diyetten çıkarılması sonrasında semptomlarda gerileme olması tanıda önemlidir. Eğer eliminasyon diyeti başarılı ise besinle karşılaşım testi ile tanının doğrulanması gereklidir. Gastrointestinal hastalıklarda besin eliminasyonu ile biyopsi bulgularının normalleşmesi, diyetin açılması ile inflamatuvar bulguların tekrarlaması şüpheli besini tanımlamada önemlidir. Oral besin karşılaştırma testi spesifik besini tanımlamada anahtar rol oynar. En kesin tanı yöntemi çift kör plasebo kontrollü besin karşılaştırma testi (ÇKPKBKT) (double blind plasebo controlled food challenge; DBPCFC)'dir. Ancak tek kör (hasta) ve açık karşılaşım testi ise pratik olması nedeniyle tanıda kullanılabilir yöntemlerdir.

2.8.1.4.1. Oral besin karşılaştırma testi endikasyonları

OBKT besin ya da besin katkı maddesine karşı alerjiyi ya da yan etkiyi tespit etmede kullanılan bir yöntemdir. Hastanın tıbbi öyküsüne, yaşına, geçmişte yaşadığı besin reaksiyonlarına, deri testi ve serum besin spesifik IgE sonuçlarına ve ek besin alerjisi olup olmadığına göre değerlendirilerek OBKT kararı verilmektedir. OBKT kararını besinsel değer, etnik diyetteki yeri, aile ve hastanın tercihi etkilemektedir (Tablo 2.8.). OBKT hayatı tehdit eden anafilaksiye yol açabilecek besin alerjilerinin açıklığa kavuşmasında rol oynamaktadır.

Tablo 2.8. OBKT yapılması gereken durumlar [131].

OBKT Endikasyonları
• Başvuruda besin alerjisine bağlı akut reaksiyonların belirlenmesi ve izlemde belirtilerde gerileme olup olmadığının takibinde • Atopik dermatit ve kronik eozinofilik gastrit gibi kronik reaksiyonlara yol açabilecek besin alerjilerinin ayırıcı tanısında • Başağrısı gibi subjektif yakınmaların olduğu birçok besine karşı diyet uygulayan bireylerde diyetin açılmasında • Çapraz reaksiyon veren besinlerin saptanmasında • Polen-besin alerjisi bulunan bireylerde besinin pişirilerek verilip besine karşı toleransın artırılmasında • Besin alerjisinin kesin tanısında

2.8.1.4.2. Oral besin karşılaştırma testinin risk ve yararları

OBKT sonunda klinik reaksiyon görülürse test pozitif ya da başarısız, eğer klinik reaksiyon görülmezse negatif ya da başarılı olarak adlandırılır. OBKT testi akut alerjik reaksiyonlara, hayatı tehdit edebilen anafilaksiye, atopik dermatitin alevlenmesine, özellikle ileri yaş çocuklarda ya da adolesanlarda emosyonel strese neden olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde OBKT'nin yol açtığı anafilaksi mortalite ile sonuçlanabilmektedir [131]. Pozitif OBKT besin alerjisinin saptanmasında, yanlışlıkla karşılaşım sonucu oluşabilecek reaksiyonların önlenmesinde, tam olarak bilinmeyen bir alerjiye karşı oluşan anksiyetenin önlenmesinde katkı sağlar. Negatif OBKT ise çocuğun gereksiz yere diyet uygulamasını engelleyerek yaşam kalitesinin arttırılmasında rol oynamaktadır.

2.8.1.4.3. Oral besin karşılaştırma testinin ertelenmesinin nedenleri

Besin reaksiyon öyküsü olan bireylerde testin yüksek olasılıkla reaksiyon vereceği düşünülüyorsa, serum spesifik IgE düzeyi, EPT sonucu ve hastanın yaşına bağlı olarak test ertelenebilir (Tablo 2.9. ve 2.10.). Şiddetli anafilaktik reaksiyon ve stabil olmayan astımlı hastalarda OBKT kontrendikedir.

Tablo 2.9. OBKT risk değerlendirmesi [131].

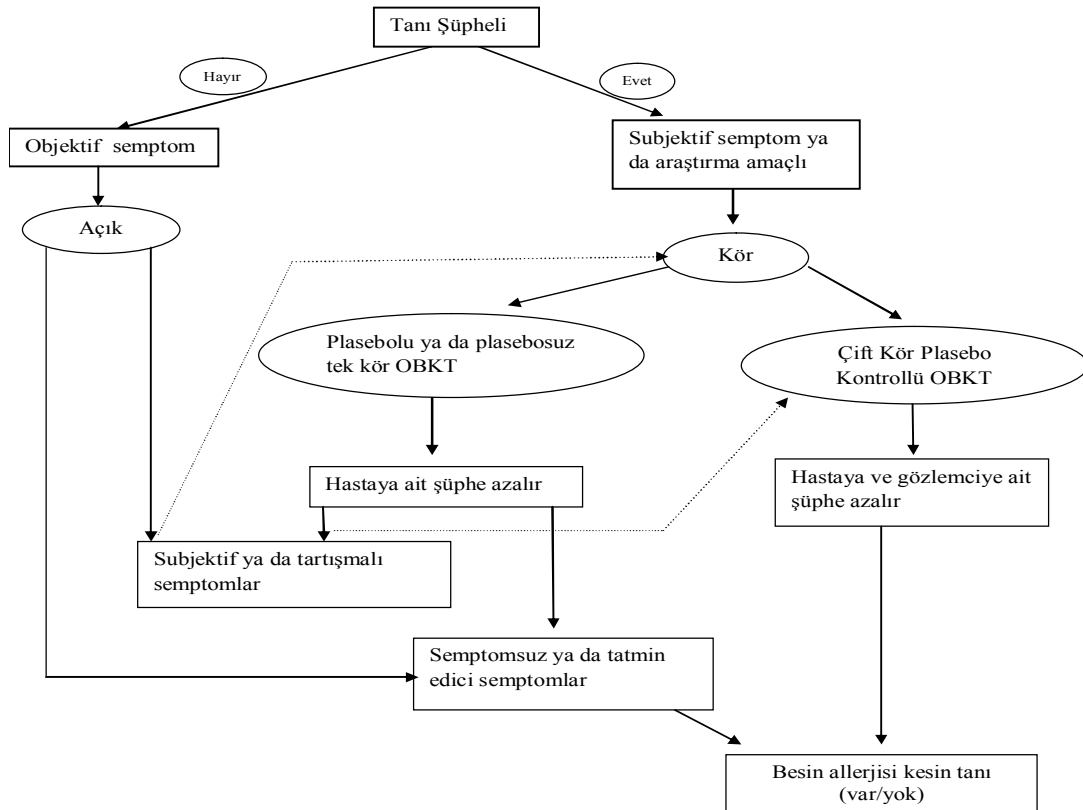
Düşük Riskli Reaksiyon	Yüksek Riskli Reaksiyon	Düşük Riskli Şiddetli Reaksiyon	Yüksek Riskli Şiddetli Reaksiyon
Kaza ile az miktarda besinle karşılaşım sonrası klinik semptom olmaması	Son 6-12 ayda besinle reaksiyon görülmesi	Geçmişte şiddetli reaksiyon yok	Geçmişte şiddetli reaksiyon var
		Besin ile şiddetli anafilaksinin genellikle görülmemesi	Az miktarda besinle şiddetli reaksiyon olması
Uygun test sonucu (Tablo 2.10.)	Diagnostik ya da yüksek pozitif test sonucu (Tablo 2.10.)	Astım olmaması	Besin ile fatal ya da fatale yakın anafilaksi görülmesi
			Şiddetli Astım
			Resüsitasyon ihtiyacının olması

Tablo 2.10. Çocuklarda pozitif ya da negatif OBKT olasılıkları [131].

Besin	Besin Spesifik IgE (kU/L)		Epidermal Prick Test (mm)	
	%95 Pozitif	%50 Negatif	%95 Pozitif	%50 Negatif
İnek Sütü	≥ 15 1 yaş altı için ≥ 5	≤ 2	≥ 8	
Yumurta Beyazı	≥ 7 2 yaş altı için ≥ 2	≤ 2	≥ 7	≤ 3
Fıstık	≥ 14	≤ 2 ile reaksiyon olması ve ≤ 5 reaksiyon öyküsünün olmaması	≥ 8	≤ 3
Balık	≥ 20			

2.8.1.4.4. Oral besin karşılaştırma testi tipleri

Değişik tiplerde OBKT hastanın kliniğine göre yapılabilir. Açık, tek kör, çift kör plasebo kontrollü besin karşılaştırma testi yapılması kliniğe göre değerlendirilir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Açık ya da kör OBKT protokolünün belirlenmesi [131].

2.8.1.4.4a. Açık besin karşılaşım testi

Açık besin karşılaşım testi, besinin gizlenmeyip doğal hali ile verilmesidir. Tarama amaçlı kullanılabilir. Besinle kademeli olarak karşılaştırılır ve 2 saat gözlenir. Negatif olması besin alerjisini dışlatır ancak pozitif saptanması tanı koydurucu değildir; kör OBKT ile doğrulanması gerekmektedir.

2.8.1.4.4b. Kör besin karşılaşım testi

Kör besin karşılaşım testinde şüpheli besin bir başka besin içinde gizlenerek verilir. Yanlış pozitiflik oranı açık karşılaşımına göre azdır. Tek körde, hasta test edilen besini bilmez, çift körde hasta ve gözlemci verilen besini bilmez. Şüpheli reaksiyonların yanlış değerlendirilme oranı düşüktür.

2.9. Tedavi

Besin alerjilerinin uzun dönem remisyonda tutan ya da kür sağlayan tedavisi henüz bulunmamaktadır. Besinin diyetten çıkarılması günümüzdeki tek tedavi yöntemidir. Değişik tedavi yöntemleri araştırılmaktadır [132].

2.9.1. Alerjen spesifik terapiler

2.9.1.1. Alerjen immunoterapisi

İmmunoterapi, alerjenle tekrarlayan karşılaşımalar sonucunda yanıtıslığı ve toleransın tetiklenmesini sağlamayı amaçlar. İmmunoterapinin etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Mast hücre ve bazofillerin desensitizasyonu, alerjen spesifik T hücre yanıtının değişimi ve Treg hücrelerin tetiklenmesine neden olarak etki ettiği düşünülmektedir [133]. IgE ilişkili besin alerjilerinde oral, sublingual ve epikutanöz immunoterapi yeni tedavi yöntemleri arasındadır. Doğal besin ile ya da fıstık ekstrelerinde olduğu gibi rekombinant elde edilen besin proteinleri ile yapılabilmektedir. Desensitizasyon ile tolerans indüksiyonu özellikle süt alerjisi olan ve spontan tolerans geliştirmeyen olgularda alternatif tedavi yöntemidir. Ünitimizde de spontan tolerans geliştiremeyen inek sütü alerjisi olan olgulara desensitizasyon protokolü uygulanmaktadır. Toplam 5 olguya uygulanmış ve eliminasyon diyeti başarılı bir şekilde açılmıştır.

Modifiye rekombinan aşılalar, peptit immunoterapisi, protein immunoterapisi ile konjuge immunostimülatör diziler (CpG oligonükleotidleri gibi), plazmid DNA

immunoterapisi ise araştırılma aşamasında olan alerjen spesifik tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

2.9.2. Alerjen nonspesifik terapiler

2.9.2.1. *Anti-IgE*

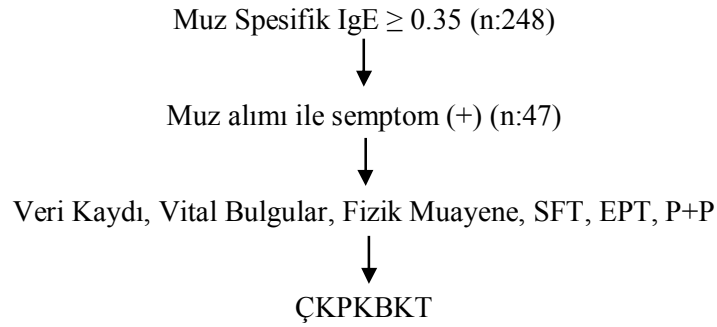
Rekombinan monoklonal anti-IgE, astımlı olgularda dolaşımdaki serbest IgE düzeyini azaltarak erken ve geç faz reaksiyonları engellemektedir. Fıstık alerjisi olan olgularda denenmiş ve plaseboya göre fıstıkla karşılaşım sonrası semptomlarda belirgin azalma saptanmıştır [134].

Bitkisel içerikli tedaviler, rekombinan üretilen sitokin/anti-sitokin tedaviler, toll benzeri reseptörlerin uyarılmasına ilişkin tedaviler de alerjen nonspesifik tedaviler arasında araştırılan diğer tedavi yöntemleridir [135-137].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

2004-2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji bölümüne başvuran, bilgi işlem verilerine dayalı olarak muz spesifik IgE pozitifliği tespit edilen olguların dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Toplam 248 olguda spesifik IgE pozitifliği tespit edildi. Tüm olgular telefon ile aranarak besine yönelik reaksiyon soruldu. Reaksiyon tarifleyen olgular çift kör plasebo kontrol besin karşılaştırma (ÇKPKBKT) testi için polikliniğimize çağrıldı. Hiçbir olgu anafilaksi tanımlanamamaktaydı. Toplam 47 olgu test için başvurdu. Tüm olgulara aydınlatılmış onam imzalatıldı. Polikliniğimize başvuran olgular için hasta kayıt formu (Tablo 3.2.) oluşturularak verileri kaydedildi. Test aşağıda belirtilen şemaya göre yapılmıştır.



3.2. Serum Total IgE ve Spesifik IgE

Hastaların dosya verileri incelendi. Total IgE ve spesifik IgE (ImmunoCAP, Pharmacia, Uppsala, İsveç) değerleri kaydedildi.

3.3. Alerji Deri Testi (Epidermal Prick Test, EPT)

Tüm olgulara alerji deri testi yapıldı. Besin alerjenleri (yumurta beyazı, yumurta sarısı, kakao, inek sütü, buğday unu, domates, fıstık, çilek, muz, ceviz, sığır eti, tavuk eti, balık, dil balığı, fındık, portakal, soya), solunum alerjenleri (ot, ot-tahıl, yabani ot, ağaçlar, olea, pinus, akasya) ve latex ile deri testi, armut, kiwi, avokado ve muz ile prick to prick testi yapıldı. Besin alerjenleri, solunum alerjenleri ve latex deri testleri için Allergopharma (Reinberk, Germany) standart solüsyonları kullanıldı. Pozitif kontrol olarak histamin dihidroklorid (10 mg/mL), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Histamin 10. dakikada, alerjenler 15. dakikada değerlendirildi. Endürasyon (kabarıklık) olan en geniş çap ve onu dik kesen çap ölçüldü. Negatif kontrole göre 3 milimetre (mm)' den daha büyük endürasyonlar pozitif olarak değerlendirildi.

3.4. Besin Karşılaştırma Testi

Besin spesifik IgE ve/veya alerjen deri testi pozitif olan olgulara 15 günlük besin eliminasyonu sonrası ÇKPKBKT yapıldı. Test sırasında her çocuk için besin ve plasebo ayrı ayrı ve taze olarak hazırlandı. Testte karışıklığa yol açmaması ve olası reaksiyon sırasında müdahalede risk oluşturmaması açısından en az 2 saatlik açlık sağlandı. Kullanılan besin ve plasebo karışımlarının içerikleri Tablo 3.1.'de görülmektedir. Çalışmada besin ve plasebo teknisyen tarafından hazırlandı. Tat ve kokularının benzerliği bir doktor tarafından test edildi. Hasta ve gözlemi yapan doktor ise değerlendirmenin doğruluğu açısından kördü.

Tablo 3.1. Besin ve plasebo karışımlarının içerikleri [138].

Aktif besin		Plasebo	
Muz (püre halinde)	100 gr	Armut (püre halinde)	100 gr
Şeker	13 gr (1 kaşık)	Şeker	13 gr (1 kaşık)
Buğday unu	11 gr (1 kaşık)	Buğday unu	11 gr (1 kaşık)
Nane şurubu	12 mL (1 kaşık)	Nane şurubu	12 mL (1 kaşık)
Kahve	50 mL	Kahve	50 mL
Safran	Bıçak ucu kadar	Safran	Bıçak ucu kadar

Tablo 3.2. OBKT klinik izlem tablosu [131].

OBKT Hasta Kayıt Formu			
Hasta Adı Soyadı:.....Dosya No:.....OFC Tarihi:.....			
DT:..... Cins:..... Tel:.....			
Velisinin Adı Soyadı:..... İmzası:			
Hekim Adı Soyadı:..... İmzası:			
Karşılaşım yapılacak besin :			
Daha önce aynı besinle reaksiyon→ Var / Yok		Son reaksiyonun tarihi:	
Muz Spesifik IgE :	Deri testi:	Prick to prick :	Provakasyon:
Gelişen Semptomlar:			
Karşılaşma yolu→ Oral / Kontakt / İnhalasyon		Reaksiyona neden olan besinin miktarı:	
Oral alım ile semptom ortaya çıkışı arasındaki zaman:			
Tedavi → Epinefrin:	Antihistaminik süsp:	Antihistaminik enj:	Kortizon krem: Kortizon enj:
Besin karşılaşımı ile anafilaksi öyküsü→ Var/ Yok Varsa tarih:			
EPT → Tarihi:	Sonuç:	Prick to prick→ Tarihi:	Sonuç:
Kiwi :	Avokado:	Latex:	Polen:
Besin spesifik IgE→ Tarihi:		Sonuç :	
Kiwi :	Avokado:	Latex:	Polen:
Total IgE→ Tarihi:		Sonuç:	
Başka besin allerjisi öyküsü:		Ailede Atopi :	
Astım ☐ AD ☐ AR ☐ Kronik Ürtiker ☐ Konjunktivit ☐ Latex alerjisi ☐ İlaç alerjisi ☐			
Oral alerji sendromu ☐ Diğer inhalan alerjen duyarlılığı ☐ Gis Alerjisi ☐			
Kullandığı ilaçlar/doz/süre:			
Son doz antihistaminik/β-agonist /inhale steroid veya diğer ilaçlar:			
Son yemek saat önce			
Karşılaşım yapılacak besini ne zamandır yemiyor?.....hafta/ ay / yıl			
Ek hastalık var mı? Ateş.....ASYE.....Wheezing.....Diğer.....			

Fizik Bulgular:			
Boy:	Kilo:	KTA:/dk	SS:/dk TA:mmHg
PaO ₂ :	FEV1:	FEV1/FVC:	

Bulgular	Normal	Anormal	Anormal Bulguları Tanımlayınız	Kaçıncı Dakikada ?
Genel				
Deri				
Baş-boyun				
Solunum				
Kalp				
Karın				
Nörolojik				
Ekstremiteler				
Karşılaşım sonrası medikal tedavi ihtiyacı oldu mu ? İlaç: Doz: Veriliş yolu : Tedavi ihtiyacı karşılaşımın kaçınıcı saatinde oldu ? Tedavi ihtiyacı ne kadar miktar besin alımından sonra gerçekleşti ?				

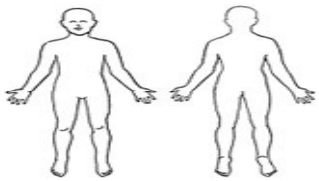
Aktif ve plasebo besin aynı gün protokolüne göre verildi. Doz aralıkları 15 dakika olarak ayarlandı. Aktif ve/veya plasebo verilışinden itibaren 2 saat süreyle gözleme alındı. Kümülatif doz 100 gram (gr) olacak şekilde artan dozlarda besin verildi (Tablo 3.3). Plasebo ile başlandı ise 2 saatlik gözlem sonrasında aktif besin, aktif besin ile başlandı ise 2 saatlik gözlem sonrasında ise plasebo besin verildi. Hangisinin verildiği hasta ve gözlemi yapan doktordan gizli tutuldu.

Tablo 3.3. Aktif ve plasebo besinin zaman dilimleri içinde veriliş yolu.

00 dk	Aktif/Plasebo	2,5 gr
15 dk	Aktif/Plasebo	5 gr
30 dk	Aktif/Plasebo	7,5 gr
45 dk	Aktif/Plasebo	10 gr
60 dk	Aktif/Plasebo	12,5 gr
75 dk	Aktif/Plasebo	15 gr
90 dk	Aktif/Plasebo	22,5 gr
105 dk	Aktif/Plasebo	25 gr
120 dk	Aktif/Plasebo	100 gr
2 saat gözlem		
00 dk	Plasebo/Aktif	2,5 gr
15 dk	Plasebo/Aktif	5 gr
30 dk	Plasebo/Aktif	7,5 gr
45 dk	Plasebo/Aktif	10 gr
60 dk	Plasebo/Aktif	12,5 gr
75 dk	Plasebo/Aktif	15 gr
90 dk	Plasebo/Aktif	22,5 gr
105 dk	Plasebo/Aktif	25 gr
120 dk	Plasebo/Aktif	100 gr
2 saat gözlem		

Test bağımsız farklı bir kişi tarafından OBKT skorumasına göre değerlendirildi (Tablo 3.4.). Reaksiyon olan olgunun testi sonlandırıldı, reaksiyona neden olan besin miktarı kaydedildi ve önerilerde bulunuldu. Reaksiyon olmayan olgulara açık besin verildi.

Tablo 3.4. OBKT skoruması [131].

OBKT Skoruması Şeması Pozitif Reaksiyon I.Deri Eritematöz Döküntü (%): Bakınız vücut yüzey alanı diagramı Kaşıntı : 0: Yok 1: Hafif, arasıra meydana geliyor 2: Orta, kaşıntı 2 dakikadan uzun süre 3: Şiddetli, yoğun devamlı kaşıntı Ürtiker/Anjioödem: 0: Yok 1: Hafif, 3 taneden az 2: Orta, 3-10 arasında 3: Şiddetli, yaygın tutulum Rash: 0: Yok 1: Hafif, çok az bir alanda, belirsiz 2: Orta, eritematöz alan yaygın, maküler ve papüler rash 3: Şiddetli, > %50 eritematöz alan, > %25 papüler rash, vezikül ve/veya piloereksiyon																							
II. Üst Solunum Yolu Hapşırık/Kaşıntı: 0: Yok 1: Hafif, arasıra meydana geliyor 2: Orta, aralıklı burun/göz kaşıntı 3: Şiddetli, yoğun devamlı burun/göz kaşıntı Nazal Konjesyon 0: Yok 1: Hafif, arasıra nefesi engelliyor 2: Orta, burunda tıkanıklık hissi, nefes alımı ağızdan 3: Şiddetli, burun tamamen tıkalı Rinore: 0: Yok 1: Hafif, arasıra burun çekiyor 2: Orta, sık sık burun çekiyor 3: Şiddetli, şiddetli burun akıntısı Laringeal Semptomlar 0: Yok 1: Hafif, arasıra öksürük 2: Orta, boğulma hissi, sık öksürük 3: Şiddetli, inspiratuar stridor		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>>2Yaş</th><th><2Yaş</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baş</td><td>%4,5</td><td>%8,5</td></tr> <tr> <td>Boyun</td><td>%1</td><td></td></tr> <tr> <td>Gövde</td><td>%18</td><td>%18</td></tr> <tr> <td>Sırt</td><td>%18</td><td>%18</td></tr> <tr> <td>Bacak</td><td>%18</td><td>%14</td></tr> <tr> <td>Kol</td><td>%9</td><td>%9</td></tr> </tbody> </table>		>2Yaş	<2Yaş	Baş	%4,5	%8,5	Boyun	%1		Gövde	%18	%18	Sırt	%18	%18	Bacak	%18	%14	Kol	%9	%9
	>2Yaş	<2Yaş																					
Baş	%4,5	%8,5																					
Boyun	%1																						
Gövde	%18	%18																					
Sırt	%18	%18																					
Bacak	%18	%14																					
Kol	%9	%9																					
III. Alt Solunum yolu Weezing 0: Yok 1: Hafif, oskültasyonla duyulan ekspiratuar weezing 2: Orta, dispne, inspiratuar ve ekspiratuar weezing 3: Şiddetli, yardımcı solunum kasları kullanımı, işitebilen stridor																							
IV. Gastrointestinal Subjektif Semptomlar 0: Yok 1: Hafif, kaşıntılı ağız mukozası, bulantı, karın ağrısı, aktiviteyle değişmiyor 2: Orta, bulantı ve ağrı daha sık, aktiviteyle azalıyor 3: Şiddetli, ağlıyor, ayağa kalkamıyor, sıkıntılı Objektif Semptomlar 0: Yok 1: Hafif, 1 epizot kusma ve/veya ishal 2: Orta, 2-3 epizot kusma ve/veya ishal 3: Şiddetli, >3 epizot kusma ve/veya ishal																							
V. Kardiyovasküler 0: Yok, vital bulgular normal 1: Hafif, renk değişimi, subjektif yanıt (halsizlik, sersemlik hissi), mental durum değişikliği, taşikardi 2: Orta, bazale göre kan basıncında > % 20 düşüş 3: Şiddetli, kardiyovasküler kollaps, bradikardi																							

3.5. İstatistik

MedCalc (versiyon 11.2.1.0 Belçika) kullanıldı. ÇKPKBKT testi altın standart olarak alındığında IgE, P+P testlerinin tanı testi performanslarının değerlendirilmesinde ROC analizi yapıldı. Analiz sonucunda duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif olabilirlik oranı (likelihood ratio-LR), pozitif-negatif kestirim değerleri (predictive value-PV) hesaplandı.

4. BULGULAR

Toplam 248 olgu ile görüşüldü. Olguların 47'si ÇKPKBKT için başvurdu. ÇKPKBKT yapılan tüm olguların muz EPT'leri negatifti ancak muz P+P pozitifliği bulunan 5/47 (%11) olgu vardı. Olguların 19/47 (%40)'sinde muz ya da muz çapraz reaktiflerine karşı en az bir pozitif test göstermekteydi.

Ortalama yaş 6.2 (± 2.1) yıl olarak saptandı. Olguların %66'sı (31/47) erkek, %34'ü (16/47) kızdı. Olguların %87 (41/47)'sinde atopi, %70 (33/47)'inde ailede atopi öyküsü bulunmaktaydı. En sık başvuru şikayeti %60 (28/47) oranında wheezingdi. Atopik dermatit (AD) %23 (11/47), alerjik rinit (AR) %15 (7/47), astım %13 (6/47), ürtiker %9 (4/47), gastrointestinal semptomlar (GİS) %6 (3/47) olguda vardı (Tablo 4.1). Wheezing ve AD birlikteliği %11 (5/47), astım ve AR birlikteliği %9 (4/47), wheezing ve AR birlikteliği %4 (2/47), AR ve AD birlikteliği %2 (1/47), GİS semptomlar ile astım ve AR birlikteliği ise %2 (1/47) olguda bulunmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Başvuru şikayetleri.

Şikayet	Olgu Sayısı	%
Wheezing	28	60
Atopik Dermatit	11	23
Alerjik Rinit	7	15
Astım	6	13
Ürtiker	4	9
GİS Semptom	3	6

Tablo 4.2. Semptom birlikteliği.

Komorbidite	Olgu Sayısı	%
Wheezing+AD	5	11
Astım+AR	4	9
Wheezing+AR	2	4
AR+AD	1	2
GİS+Astım+AR	1	2

Olguların 42/47'sinde total IgE ve mutlak eosinofil sayıları değerlendirildi. Total IgE için ortanca 271 (min-max :34.4-5000) kU/L, mutlak eosinofil sayısı ortalama $415 \pm 309/\text{mm}^3$ saptandı. Tüm olguların muz spesifik IgE değerlendirildi. Ortalama 0.81 ± 0.53 kU/L bulundu.

ÇKPKBYT yapılan olguların %13'ünde (6/47) reaksiyon saptandı:

- Bir hastada 5. dozdan sonra 5. dakikada (18.75 gr aktif besin) ürtiker olması sebebi ile teste devam edilmedi. Bu hastanın muz ve lateks EPT'si negatif iken muz, kiwi, avokado ile yapılan prick to prick testinde pozitiflik saptandı. Ot ve ot-tahıl polenlerine karşı EPT'si pozitifliği.
- Diğer 5 hastada 100 gr doza ulaşıldıktan sonra ilk 1 saat içinde reaksiyon görüldü.
- Ortalama reaksiyon süresi 35 dk. saptandı.
- Bir hastada karşılaşımından sonraki yarım saatte hışıltı gelişti. Bu hastanın muz ve lateks EPT'si, muz, kiwi, avokado ile P+P testi ve polen EPT'si negatifti. Sadece muz spesifik IgE pozitifliği mevcuttu.
- Bir hastada karşılaşımından sonraki yarım saatte ürtiker gelişti. Bu hastanın da muz ve lateks EPT'si, muz, kiwi, avokado ile P+P testi negatif, pinusa karşı EPT'si pozitifliği. Muz spesifik IgE pozitifliği mevcuttu.
- Bir hastada karşılaşımından sonraki yarım saatte anjioödem gelişti. Bu hastanın muz ve lateks EPT'si negatif iken muz, kiwi, avokadoya yönelik yapılan P+P testi ise pozitifliği, yabancı ot ve ağaç polenlerine karşı EPT'si pozitifliği.
- Bir hastada karşılaşımının 1. saatinde kaşıntı ve atopik dermatit bulgularında aktifleşme görüldü. Bu hastanın muz, lateks ve polen EPT'si negatif, muz, kiwi, avokadoya karşı P+P negatif saptandı.
- Bir hastada da karşılaşımından sonra 1. saatte karın ağrısı ve ishal bulguları belirdi. Bu hastanın da muz, lateks ve polen EPT'si negatif, muz, kiwi, avokadoya karşı P+P negatif saptandı.
- Muz P+P pozitif saptanan bir olgunun beraberinde ot, ot-tahıl polenleri, ağaçlar ve yabancı otlara karşı EPT'si pozitifliği ancak ÇKPKBYT testi negatif saptandı. Ayrıca balığa karşı EPT'sinde pozitiflik vardı.
- Muz, kiwi, avokado P+P'si pozitif saptanan diğer bir olgunun lateks EPT, ot, ot-tahıl, yabancı ot, ağaçlar, olea ve pinusa karşı EPT'si pozitif saptandı ancak karşılaşım testi negatifti. Bu olgunun aynı zamanda yumurta beyazı, inek sütü, buğday unu ve fıstığa karşı EPT'sinde pozitiflik mevcuttu.
- Muz, kiwi, avokado P+P pozitif saptanan bir diğer olgunun ot, ot-tahıl, yabancı ot ve ağaçlara karşı EPT'si pozitif olup bu olgunun da karşılaşım testi negatif saptandı. Olguların özellikleri Tablo 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6'da verilmektedir.

Tablo 4.3. ÇKPKBKT yapılan tüm olguların özellikleri.

	YAŞ-yıl	CİNS	ŞİKAYET	EOS %	AES (mm ³)	IgE (kU/L)	EPT	EPT	EPT	EPT	P+P	P+P	P+P	P+P	Spesifik IgE (kU/L) MUZ	ÇKPKBKT
							Polen	Muz	Diğer	Latex	Muz	Kiwi	Avokado	Armut		
1	9	K	Astım	2	200	233	-	-	-	-	-	+	-	-	1	-
2	6	E	AD	5	620	182	-	-	-	-	-	-	-	-	2.87	-
3	5	E	Wheezing, AD			137	-	-	-	-	-	-	-	-	1.43	-
4	2	K	Wheezing	6	530	322	-	-	-	-	-	-	-	-	1.74	-
5	3	E	Wheezing	5	470	88	p	-	ç	-	-	-	-	-	0.47	-
6	4	E	Wheezing	2	180	139	-	-	s	-	-	-	-	-	0.79	-
7	4	E	Wheezing	4	640	5000	-	-	-	-	-	-	-	-	0.67	-
8	3	E	Wheezing	6	540	334	-	-	ç	-	-	-	-	-	0.44	-
9	10	K	Astım+AR	16	1000	1660	o,ot,yo,ak	-	b	-	+	-	-	-	0.38	-
10	5	E	Wheezing	5	445	142	-	-	-	-	-	-	-	-	0.69	-
11	4	E	AD	4	400	316	-	-	-	-	-	-	-	-	0.42	+
12	5	E	Wheezing	7	600	34.4	-	-	-	-	+	-	-	-	1.51	-
13	12	K	Astım+AR	12	1500	1443	o,ot,yo	-	-	-	-	-	-	-	0.37	-
14	7	K	AD	3	300	277	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2	-
15	6	E	Wheezing	8	840	407	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44	-
16	6	E	Urtiker	1	100	214	p	-	-	-	-	-	-	-	0.62	+
17	4	E	Wheezing	3	200	99.7	-	-	-	-	-	-	-	-	0.53	-
18	5	E	Wheezing, AD	2	200		ot	-	-	-	+	+	+	+	0.66	+
19	6	E	Wheezing, AD	3	300		o,ot,yo,z	-	-	-	-	-	-	-	1.32	-
20	5	E	Wheezing	9	850	96.8	-	-	-	-	-	-	-	-	0.68	-
21	4	E	Wheezing	5	500	219	-	-	-	-	-	-	-	-	0.74	-
22	6	K	Wheezing			137	-	-	-	-	-	-	-	-	1.07	+
23	10	K	Wheezing	1	60	790	yo,ak	-	k	-	+	+	+	+	0.55	+
24	5	E	Wheezing	2	200	265	-	-	-	-	-	-	-	-	0.51	-
25	7	K	AD	4	400	580	ot	-	-	-	-	+	-	-	0.40	-
26	7	K	Wheezing	3	300	240	o,ot	-	-	-	-	-	-	-	0.42	-
27	5	K	Urtiker	3	420	257	-	-	-	-	-	-	-	-	0.48	-
28	5	E	Wheezing	1	106	296	-	-	-	-	-	-	-	-	0.40	-
29	7	E	GIS Semptom	4	450	2000	-	-	-	-	-	-	+	-	0.968	-
30	5	K	AD, Wheezing	7	980		o,ot,yo,ak,z,p,a	-	yb,is,bu,f	+	+	+	+	+	1.24	-
31	7	E	Wheezing	2	192	113	-	-	-	-	-	+	-	-	0.37	-
32	10	K	Astım+AR	2	150		o,ot,yo,z	-	-	-	-	+	+	+	0.56	-
33	6	E	Wheezing				-	-	-	-	-	-	-	-	0.36	-
34	8	K	Urtiker	1	70	441	-	-	-	-	-	-	-	-	1.65	-
35	5	E	Wheezing	3	400	43.8	-	-	-	-	-	-	-	-	0.49	-
36	8	E	AR+AD	5	300	1113	-	-	-	-	-	-	-	-	0.78	-
37	7	E	AD, Wheezing			79.4	o,ot	-	-	-	-	-	-	-	0.38	-
38	7	K	Wheezing, AR	1	132	435	-	-	-	-	-	-	-	-	1.060	-
39	6	E	GIS Semptom, Astım+AR	5	500	254	-	-	-	-	-	-	-	-	0.35	+
40	7	K	Wheezing	3	276	286	o,ot	-	-	-	-	-	-	-	1.17	-
41	8	K	AD	2	180	433	-	-	-	-	-	-	-	-	1.76	-
42	6	E	Wheezing	4	600	72	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44	-
43	6	E	AR			779	o,ot,yo,ak	-	-	-	+	+	+	-	1.88	-
44	4	E	GIS Semptom	1	84	36.6	-	-	-	-	-	-	-	-	0.38	-
45	6	E	Wheezing, AR	12	910	2000	-	-	-	-	-	-	-	-	0.68	-
46	9	E	Urtiker	2	200	538	-	-	-	-	-	-	-	-	0.65	-
47	10	E	Astım	10	110	439	p	-	-	-	-	-	-	-	0.44	-

a: akasya, ak: ağaç karışımı, o: ot, ot: ot-tahıl, p: pinus, yo: yabani ot, z: zeytin, b: balık, bu: buğday unu, ç: çilek, f: fındık, is: inek sütü, k: kakao, s: soya, yb: yumurta beyazı

Tablo 4.4. ÇKPKBKT pozitif olguların laboratuvar verileri.

	EOS %	AES (mm ³)	IgE (kU/L)	EPT	EPT	EPT	EPT	P+P	P+P	P+P	P+P	Spesifik IgE (kU/L)	ÇKPKBKT
				Polen	Muz	Diğer	Latex	Muz	Kiwi	Avokado	Armut	MUZ	
11	4	400	316	-	-	-	-	-	-	-	-	0.42	+
16	1	100	214	p	-	-	-	-	-	-	-	0.62	+
18	2	200		ot	-	-	-	+	+	+	+	0.66	+
22			137	-	-	-	-	-	-	-	-	1.07	+
23	1	60	790	yo,ak	-	k	-	+	+	+	+	0.55	+
39	5	500	254	-	-	-	-	-	-	-	-	0.35	+

ak: ağaç karışımı, o: ot, p: pinus, yo: yabani ot, k: kakao

Tablo 4.5. ÇKPKBKT pozitif olguların özellikleri.

	YAŞ- yıl	CİNS	ŞİKAYET	Atopi	ÇKPKBKT	Reaksiyon Zamanı-dk	Reaksiyon Şiddeti	Tedavi İhtiyacı
11	4	E	AD	+	+	60	AD	+
16	6	E	Ürtiker	+	+	30	Ürtiker	+
18	5	E	Wheezing, AD	+	+	5	Ürtiker	+
22	6	K	Wheezing	+	+	30	Wheezing	+
23	10	K	Wheezing	+	+	30	Anjioödem	+
39	6	E	GİS Semptom, Astım+AR	+	+	60	GİS Semptom	+

Tablo 4.6. ÇKPKBKT negatif olan ancak muza bağlı semptomu ve cross-reaktif alerjenlere karşı pozitif testi olan olgularımız.

	YAŞ- yıl	CİNS	ŞİKAYET	EOS %	AES (mm ³)	IgE (kU/L)	EPT	EPT	EPT	EPT	P+P	P+P	P+P	P+P	Spesifik IgE (kU/L) MUZ	ÇKPKBKT
							Polen	Muz	Diğer	Latex	Muz	Kiwi	Avokado	Armut		
1	9	K	Astım	2	200	233	-	-	-	-	-	+	-	-	1	-
5	3	E	Wheezing	5	470	88	p	-	ç	-	-	-	-	-	0.47	-
9	10	K	Astım+AR	16	1000	1660	o,ot,yo,ak	-	b	-	+	-	-	-	0.38	-
12	5	E	Wheezing	7	600	34.4	-	-	-	-	-	+	-	-	1.51	-
13	12	K	Astım+AR	12	1500	1443	o,ot,yo	-	-	-	-	-	-	-	0.37	-
19	6	E	Wheezing, AD	3	300		o,ot,yo,z	-	-	-	-	-	-	-	1.32	-
25	7	K	AD	4	400	580	ot	-	-	-	-	+	-	-	0.40	-
26	7	K	Wheezing	3	300	240	o,ot	-	-	-	-	-	-	-	0.42	-
29	7	E	GİS Semptom	4	450	2000	-	-	-	-	-	-	+	-	0.968	-
30	5	K	AD,Wheezing	7	980		o,ot,yo,ak,z,p,a	-	yb,is,bu,f	+	+	+	+	+	1.24	-
31	7	E	Wheezing	2	192	113	-	-	-	-	-	+	-	-	0.37	-
32	10	K	Astım+AR	2	150		o,ot,yo,z	-	-	-	-	+	+	+	0.56	-
37	7	E	AD,Wheezing			79.4	o,ot	-	-	-	-	-	-	-	0.38	-
40	7	K	Wheezing	3	276	286	o,ot	-	-	-	-	-	-	-	1.17	-
43	6	E	AR			779	o,ot,yo,ak	-	-	-	+	+	+	-	1.88	-
47	10	E	Astım	10	110	439	p	-	-	-	-	-	-	-	0.44	-

a: akasya, ak: ağaç karışımı, o: ot, ot: ot-tahıl, p: pinus, yo: yabani ot, z: zeytin, b: balık, bu: buğday unu, ç: çilek, f: fıstık, is: inek sütü, yb: yumurta beyazı

ÇKPKBKT altın standart olarak alındığında muz spesifik Ig E'nin cut-off değeri 0.66 saptanmış olup, sensitivitesi %83, spesifitesi %51 saptandı. Spesifik IgE için pozitif prediktif değeri %20 iken, negatif prediktif değeri %96 saptandı. Muz P+P için sensitivite %33, spesifite ise %93 saptandı. Pozitif prediktif değer %40 iken, negatif prediktif değer %91 saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Spesifik IgE ve P+P test sensitivite, spesifite ve prediktif değerleri.

		%Sensitivite	95% CI	%Spesifite	95% CI	+LR	+%PV	-%PV
Muz Spesifik IgE (kU/L)	<=0,66 *	83	35,9 - 99,6	51	35,1 - 67,1	1,71	20	96
Muz P+P	+	33	4,3 - 77,7	93	80,1 - 98,5	4,56	40	91

* Spesifik IgE için cut-off değeri 0.66 alındığında

5. TARTIŞMA

Besin alerjisi diyetteki proteinlere karşı anormal immünolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Besin ile ilişkili reaksiyonlar deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemi içerir. Besin alerjisi anafilaksinin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Tanı basamakları; dikkatli öykü alınması, deri testleri, spesifik IgE ölçümü ve besin karşılaşım testini içerir. Tanı için altın standart, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testidir.

Besin alerjisinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Türkiye'deki yapılmış en geniş prevelans çalışması olan Orhan F. ve ark. [4] yaptıkları çalışmada, 6-9 yaş grubu okul çocuklarında IgE aracılı besin alerji karakteristiklerini ve prevelansını saptanması hedeflenmiştir. Karadeniz bölgesinde yaşayan 6-9 yaş grubu 3500 okul çocuğu deri testi ve besin karşılaşım testi ile değerlendirilmiştir. IgE aracılı besin alerjisi olduğu düşünülen olgulara besin ve solunum alerjenleri ile deri testi yapılmış, pozitif deri testi olan tüm olgulara ÇKPKBKT testi uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda muz spesifik IgE pozitifliği ve besin alımından sonra şüpheli semptom tanımlayan olgularda ÇKPKBKT uygulanmıştır. Bu çalışma Türkiye'de muz alerjisi tanısında ÇKPKBKT testinin kullanımına ait tek çalışmadır. Muza karşı alerjik reaksiyon nadir olarak raporlanmıştır. IgE aracılı muz alerjisi sıklıkla sınıf 2 besin alerjisine sebep olur [139]. Muz alerjisinde klinik genellikle orta derecede lokal semptomlar (oral alerji sendromu) şeklinde bildirilmekte ancak bazı raporlarda anafilaksiye kadar gidebilen şiddetli semptomlar da bildirilmiştir [140]. Bizim çalışmamızda karşılaşım testi pozitif saptanan hiçbir olguda anafilaksiye rastlanmazken ürtiker, anjioödem, wheezing, atopik dermatit bulgularında aktifleşme, gastrointestinal semptom gözlenmiştir. OAS ise gözlemlenmemiştir.

Lateks duyarlı hastalarda, muz önemli bir besin alerji nedenidir. Grob ve ark.'nın [141] yaptığı çalışmada muza karşı alerjik reaksiyon öyküsü ve IgE yanıtı olan ancak latekse karşı yanıtı olmayan olgular alınmış, muz alımı sonrası şikayeti olan 4 olguya solunum alerjenleri, lateks, muz, avokado ve kiwi ile deri testi yapılmış. Tüm hastalarda muz deri testi ve ağaç spesifik IgE pozitif saptanmış. İki hasta aynı zamanda lateks, avokado, kiwi ve huş ağacına hem deri testi hem spesifik IgE pozitifliği vermiş. Her iki hastaya da ÇKPKBKT yapılarak muz alerjileri doğrulanmış.

Üçüncü hastada aynı zamanda avokado duyarlılığı varmış ancak lateks ve polen duyarlılığı saptanmamış. Dördüncü hastada huş poleni, rBet v 1 ve rBet v 2 duyarlılığı varmış ancak lateks saptanmamış. Bu hastanın immunblot tetkikinde muz profilinine karşı bant pozitif bulunmuş. Bu hastada saptanan profilin çapraz reaktif alerjen olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise muz spesifik IgE pozitifliği ve şüpheli öykü ile başvuran hiçbir olguda ticari preparatla yapılan EPT’de pozitiflik saptanmadı. Bu durum literatürde de belirtildiği gibi preparatın hazırlanması aşamasındaki işlemler sırasında proteinin alerjenitesini yitirmesinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde EPT negatif olan muz anafilaksi olgusu bile bildirilmiştir [140]. Olgularımızın spesifik IgE’lerinin pozitif iken deri testlerinin negatif olması büyük ölçüde duyarlı oldukları Mus a proteinine de bağlı olmuş olabilir. Çalışmalarda Mus a 5’e bağlı deri test pozitifliğinin az olduğu ancak bu proteinin yüksek IgE bağlama özelliğine sahip olduğu belirtilmektedir [124]. P+P testindeki pozitiflik ise muzun kendisi ile yapıldığından tüm muz proteinlerini içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Bizim bulgularımız ticari preparatlarla yapılan EPT’nin muz alerjisinde değerli olmadığını bir kez daha göstermektedir. P+P testi muz alerjisinin değerlendirmesinde daha değerli bir testtir.

Püre halindeki gıdalar, puding, patetes, armut, nane şurubu, kahve plasebo besin olarak kullanılabilen maddelerdir. Çalışmamızda plasebo besin olarak armut kullanılmıştır. Armut kullanımı daha önceki çalışmalara göre belirlenmiş ve hiçbir olguda reaksiyon saptanmamıştır.

Bizim olgularımızın %11 (5/47)’inde muz ile yapılan P+P testinde pozitiflik saptandı, bunların ise 3/5 tanesinde aynı zamanda kiwi ve avokado ile yapılan P+P testinde de pozitiflik vardı. Sadece 1/5 olguda lateks EPT pozitifliği ve hepsinde (5/5) polen EPT pozitifliği bulunmaktaydı. Muz P+P pozitifliği bulunan 5 olgudan 2’sinde ÇKPKBKT pozitifliği. ÇKPKBKT pozitif saptanan diğer 4 olgunun sadece 1’inde polen duyarlılığı saptanırken diğer tüm testleri negatifti. Bizim olgularımızdaki bu değişken durum olguların duyarlılık gösterdikleri Mus proteinlerinin farklılığına bağlı olabilir. Çalışmamızda ÇKPKBKT polen mevsimi dışında ve muz tüketiminin az olduğu dönemde yapıldı. Dolayısıyla polen duyarlı olgular mevsim dışı olması sebebi ile muza reaksiyon göstermemiş ancak polen mevsimine ait şüpheli reaksiyon öyküsü vermiş olabilirler.

Profilin, ökaryotik hücrelerde bulunan ubiquitöz proteindir. Polen, lateks, meyva alerjenlerinde tanımlanmıştır. Alerjik semptomlara ve çapraz reaksiyonlara yol açan profilin alerji tanısında önemli role sahiptir. Profilinin yol açtığı IgE çapraz bağlanma çoklu polen duyarlılığı ile ilişkilidir ve polen-besin sendromunda rol oynar. Polen duyarlılığı olan bireylerde alerjen saptanmadığı durumlarda profilin duyarlılığı tanımlanmıştır. Besin alerjisi olarak profilin genelde oral alerji sendromu gibi orta derecede reaksiyona yol açar. Muz, kavun, karpuz, domates, turuncgiller ve cennet meyvası gibi bazı meyvalarda alerji oluşumunda önemli role sahiptir. Doğal ve rekombinant profilin invitro ve in vivo alerji testlerinde tanısal açıdan yardımcı olur [142]. Bizim ÇKPKBKT pozitifliği saptadığımız olguların 3/6'sında polen ve besin testlerinde pozitiflik saptanmamış olması belki de profilin duyarlılığı ile açıklanabilir. Ancak bu olguların 3'ü de atopik olup ileri yaşlarda alerjenlerde pozitifleşme gösterebilirler.

Hauswirt ve ark [140] muz alımı sonrası anafilaksi gösteren ve deri testi negatif olan bir olgu bildirmişlerdir. Muz sonrası anafilaksi tanımlanan ilk vaka olan bu olgu 7 aylık atopik dermatit nedeniyle takipte olan ve öyküsünde inek sütüne karşı anafilaksi tanımlanan bir olgudur. Muz alımından iki saat sonra başlayan yaygın ürtiker, anjioödem, kusma, solunum bulguları ile başvurmuş, muz ile çapraz reaksiyon verebilen diğer besinlere ve latekse karşı reaksiyon öyküsü bulunmamaktaydı. Deri testi negatif iken, prick to prick test 20x20 mm pozitif ve spesifik IgE değeri 4.70 kU/L bulunmuş. Bizim olgularımızın hiçbirisinde anafilaksi saptanmadı ve benzer şekilde deri testleri negatif iken spesifik IgE pozitifliği, iki olguda da P+P test pozitifliği bulunmaktaydı. Bu nedenle besin alerjisi tanısında sadece deri testi yapılması tanının atlanmasına neden olabilir.

Bugüne kadar muz spesifik IgE için pozitif prediktif değer henüz tanımlanmamıştır. Daha önce bildirilen vakalarda muz alımı sonrası semptomları olan iki olgunun spesifik IgE değerleri 5.21 kU/L ile 5.24 kU/L bulunmuş [141]. Bizim muz sonrası semptomu olan olgularımızın en düşük spesifik IgE değeri 0.42 kU/L iken en yüksek 1.07 kU/L saptanmıştır. Bu bize spesifik IgE değeri ya da deri testlerinin tek başına anlamlı olmadığını mutlaka besin karşılaştırmaları ile semptomların doğrulanması gerektiğini göstermektedir. Subjektif semptomların ortadan kaldırılması için çift kör besin yükleme testi altın standarttır. Pratikte taşıyıcı besinin oluşturulmasında sorunlar olabilir. Besinin gizlenmesi ve plasebo ile aynı tat

ve kokuda olması önem taşımaktadır. Çalışmamızda negatif ÇKPKBKT saptanan hiçbir olgumuzda besinin açık verilmesinden sonra da reaksiyon saptanmamıştır.

ÇKPKBKT altın standart olarak alındığında muz spesifik Ig E 'nin cut-off değeri 0.66 kU/L saptanmış olup sensitivitesi %83, spesifitesi %51 saptandı. Spesifik IgE için pozitif prediktif değeri, %20 iken, negatif prediktif değeri %96 saptandı. Muz P+P için sensitivite %33 spesifite ise %93 saptandı. Pozitif prediktif değer %40 iken negatif prediktif değer %91 saptandı. Bugüne kadar literatürde muz için bir cut-off değer bildirilmemiş olup, çalışmamızdaki değerler ilk kez bildirilmektedir.

Alerjik hastalıklara yatkınlıkta genetik önemli rol oynamaktadır. ÇKPKBKT yapılan olgularımızın % 70 (33/47)'inde ailede alerjik hastalık öyküsü mevcuttu. ÇKPKBKT pozitif saptanan olguların ise tümünde ailesinde alerji öyküsü mevcuttu. Besin alerjilerinde de genetik faktörler önemli rol oynamaktadırlar. Benze şekilde kişinin besinin hangi protein yapısına karşı reaksiyon vereceği genetikle ilişkili olabilir. Bu konuda bilgilerimiz sınırlıdır. İleride çalışmalarda besinin alerjen proteinlerine karşı ayrı ayrı testlerin oluşturulması ve buna karşı çapraz reaktivitelerin tespit edilmesi ya da kişiye özel deri testleri uygulanması gerekecektir. Bu tür çalışmalar yürütülmektedir. Bizim olgularımızdaki çapraz reaktif alerjenlerle görülen reaksiyonlar da bu çalışmalarla açıklanabilir.

Bir hasta şüpheli muz alerjisi tarifliyorsa epidermal prick testine bakılmaksızın prick to prick testi yapılmalıdır. Ayrıca spesifik IgE ölçümleri ve ÇKPKBKT yapılarak gerçek tanı ortaya konmalıdır.

Literatürde tanımlanan muz alerjisi olguları nadirdir. Lateks meyva sendromuna neden olmasından dolayı önem taşımaktadır. Ülkemizde muz alerjisine yönelik yapılan tek ÇKPKBKT testi bizim çalışmamızdır. Ancak muzun alerjen proteinlerinin detaylı analizi ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. Ortalama yaş 6.2 (± 2.1) yıl olarak saptandı. Olguların %66'sı (31/47) erkek, %34'ü (16/47) kızdı. Olguların %87 (41/47)'sinde bireysel atopi, %70 (33/47)'inde ailede atopi öyküsü bulunmaktaydı. En sık başvuru şikayeti %60 (28/47) oranında wheezingdi. Atopik dermatit (AD) %23 (11/47), alerjik rinit (AR) %15 (7/47), astım %13 (6/47), ürtiker %9 (4/47), gastrointestinal semptomlar %6 (3/47) olguda vardı.
2. Total IgE için ortanca 271 (min-max : 34.4-5000) kU/L, mutlak eosinofil sayısı ortalama $415 \pm 309/\text{mm}^3$ saptandı. Muz spesifik IgE için ortalama değer 0.81 ± 0.53 kU/L bulundu.
3. ÇKPKBYT yapılan olguların %13'ünde (6/47) reaksiyon saptandı.
4. Muz spesifik Ig E'nin cut-off değeri 0.66 kU/L saptanmış olup sensitivitesi %83, spesifitesi %51 saptandı. Spesifik IgE için pozitif prediktif değeri %20 iken, negatif prediktif değeri %96 saptandı. Muz P+P için sensitivite %33, spesifite ise %93 saptandı. Pozitif prediktif değer %40 iken negatif prediktif değer %91 saptandı.

7. ÖZET

MUZ ALERJİLERİNDE ÇİFT KÖR PLASEBO KONTROLLÜ BESİN YÜKLEME TESTİ

Besin alerjisi, besin proteinlerine karşı gelişen anormal ya da abartılı immün yanıt olarak tanımlanmaktadır. Genetik nedenler dışında çevresel etkenlerin de rolü olduğu kompleks bir hastalık grubudur. İmmünolojik besin alerjisi IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Besin alımından sonra reaksiyon görülmesi nedeniyle öykü, IgE aracılı besin alerjilerinde tanı için önemlidir. Ayrıca bazı durumlarda besinler ve polenler arasında çapraz reaksiyonlar rol oynayabilir. Şüpheli besinin diyetten çıkarılması sonrasında semptomlarda gerileme olması tanıda önemlidir. Eğer eliminasyon diyeti başarılı ise besinle karşılaşım testi ile tanının doğrulanması gereklidir. Oral besin karşılaştırma testi spesifik besini tanımlamada anahtar rol oynar. En kesin tanı yöntemi çift kör plasebo kontrollü besin karşılaştırma testidir (ÇKPKBKT). Biz çalışmamızda muz ile reaksiyon tarifleyen ve spesifik IgE pozitifliği olan olgularımıza ÇKPKBKT yapmayı amaçladık. ÇKPKBKT yapılan olguların %13'ünde reaksiyon saptandı. Muz spesifik Ig E'nin cut-off değeri 0.66 kU/L saptanırken testin sensitivitesi %83, spesifitesi %51 bulundu. Spesifik IgE için pozitif prediktif değeri %20 iken negatif prediktif değeri %96 saptandı. Muz P+P için sensitivite %33, spesifite ise %93 saptandı. Pozitif prediktif değer %40 iken, negatif prediktif değer %91 saptandı. Bu çalışma Türkiye'de muz alerjisi tanısında ÇKPKBKT kullanan tek çalışmadır. Bugüne kadar muz spesifik IgE için pozitif prediktif değer henüz tanımlanmamıştır. Çalışmamız spesifik IgE değeri ya da deri testlerinin tek başına anlamlı olmadığını mutlaka besin karşılaşım testleri ile semptomların doğrulanması gerektiğini göstermiştir. Subjektif semptomların besinle ilişkisini ortaya koymak ve çapraz reaksiyonların saptanabilmesi için çift kör besin yükleme testi ile tanının doğrulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Alerji, besin, karşılaşım testi, muz.

8. ABSTRACT

DOUBLE BLINDE PLASEBO CONTROLLED FOOD CHALLENGE TEST ON BANANA ALLERGY

Food allergy is defined as an abnormal or an exaggerated immune response against food proteins. Genetical and environmental factors play major role in this complex disease group. Immunological food allergy is derived from the mechanisms which may or may not be mediated by IgE. Story of the allergy developed after the food ingestion is important for the diagnosis of the IgE mediated food allergies. However there may be a cross reaction between foods and pollens. After eliminating the food suspected for allergy, withdrawal of the symptoms is valuable for the diagnosis. If elimination is succesful, diagnosis should be confirmed by challenge test. Oral food challenge test is the key for defining the specific food. Double-blind placebo controlled food challenge (DBPCFC) is required for definitive diagnosis. In our study, we aimed to study DBPCFC in the patients who describe reaction with banana and have high level of banana specific IgE . We determined reactions in the 13% of DBPCFC patients. Cut-off value was determined as 0,66 kU/L for banana specific IgE and sensitivity and specificity was 83% and 51%, respectively. Positive predictive value for specific IgE was 20%, while it was 96% for negative predictive value. Sensitivity and specificity for banana P+P was 33% and 93%, respectively; positive predictive value was 40% and 91% for negative predictive value. This is the firs study using the DBPCFC test to diagnose the banana allergy. Up to now, positive predictive value was not defined for banana specific IgE. Our study showed that, specific IgE or skin tests alone are not adequate for the diagnosis of food allergy, and to define subjective symptoms related with food and to determine cross reactions, DBPCFC tests should be done for confirmation.

Key words : Allergy, food, challenge test, banana.

9. KAYNAKLAR

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-728.
2. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-165.
3. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int* 2009;58:457-466.
4. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1027-1035.
5. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:47-55.
6. Hidalgo-Castro EM dR-NB, Sienna-Monge JJ. Risk factors of food allergy. *Revista alergologia Mexico* 2009;56:158-164.
7. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-819; quiz 820.
8. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-688.
9. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1534-1541.
10. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-1124.
11. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356-363.
12. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008;63:354-359.
13. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-892.

14. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452-456.
15. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8.
16. Forbes LR, Saltzman RW, Spergel JM. Food allergies and atopic dermatitis: differentiating myth from reality. *Pediatr Ann* 2009;38:84-90.
17. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-931.
18. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561-567.
19. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-644.
20. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:784-789.
21. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001;56:403-411.
22. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:23-28.
23. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-875.
24. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:716-721.
25. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:489-495.
26. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-1336.

27. Howell WM, Turner SJ, Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study. *Clin Exp Allergy* 1998;28:156-162.
28. Senechal H, Geny S, Desvaux FX, Busson M, Mayer C, Aron Y, et al. Genetics and specific immune response in allergy to birch pollen and food: evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II allele HLA-DR7. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:395-401.
29. Woo JG, Assa'ad A, Heizer AB, Bernstein JA, Hershey GK. The -159 C-->T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:438-444.
30. Bottema RW, Kerkhof M, Reijmerink NE, Koppelman GH, Thijs C, Stelma FF, et al. X-chromosome Forkhead Box P3 polymorphisms associate with atopy in girls in three Dutch birth cohorts. *Allergy* 2010;65:865-874.
31. Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007;132:1705-1717.
32. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun* 2002;3:220-224.
33. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:779-785 e776.
34. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-667.
35. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ* 1996;313:518-521.
36. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:53-56.
37. Kaan A, Dimich-Ward H, Manfreda J, Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. Cord blood IgE: its determinants and prediction of development of asthma and other allergic disorders at 12 months. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:37-42.
38. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291-307.

39. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:420-426.
40. Lotz M, Gutle D, Walther S, Menard S, Bogdan C, Hornef MW. Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. *J Exp Med* 2006;203:973-984.
41. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-593.
42. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15 Suppl 16:4-5, 9-32.
43. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149-161.
44. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002;91:275-279.
45. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:10-20; quiz 21, 77.
46. Hong X, Wang G, Liu X, Kumar R, Tsai HJ, Arguelles L, et al. Gene polymorphisms, breast-feeding, and development of food sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:374-381 e372.
47. O'Connell EJ. Pediatric allergy: a brief review of risk factors associated with developing allergic disease in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:53-58.
48. Weaver LT, Laker MF, Nelson R. Intestinal permeability in the newborn. *Arch Dis Child* 1984;59:236-241.
49. Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, Levinsky RJ. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:369-372.
50. McNeish AS. Enzymatic maturation of the gastrointestinal tract and its relevance to food allergy and intolerance in infancy. *Ann Allergy* 1984;53:643-648.
51. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54:220-228.

52. Raheison C, Penard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopferschmitt C, et al. Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:351-357.
53. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:380-400.
54. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:65-80.
55. Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev* 1998;56:S5-18.
56. Kraus TA, Brimnes J, Muong C, Liu JH, Moran TM, Tappenden KA, et al. Induction of mucosal tolerance in Peyer's patch-deficient, ligated small bowel loops. *J Clin Invest* 2005;115:2234-2243.
57. Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med* 2006;203:519-527.
58. Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1996;778:1-27.
59. Calder PC. Nutrition and immune function. *Frontiers in nutritional science*. New York: CABI Pub. in association with the Nutrition Society; 2002. pp x, 426 p.
60. Nahmias A, Stoll B, Hale E, Ibegbu C, Keyserling H, Innis-Whitehouse W, et al. IgA-secreting cells in the blood of premature and term infants: normal development and effect of intrauterine infections. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:59-69.
61. Crabbe PA, Nash DR, Bazin H, Eyssen H, Heremans JF. Immunohistochemical observations on lymphoid tissues from conventional and germ-free mice. *Lab Invest* 1970;22:448-457.
62. Lodinova R, Jouja V, Wagner V. Serum immunoglobulins and coproantibody formation in infants after artificial intestinal colonization with *Escherichia coli* 083 and oral lysozyme administration. *Pediatr Res* 1973;7:659-669.
63. Moreau MC, Ducluzeau R, Guy-Grand D, Muller MC. Increase in the population of duodenal immunoglobulin A plasmocytes in axenic mice associated with different living or dead bacterial strains of intestinal origin. *Infect Immun* 1978;21:532-539.
64. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009;70:505-515.
65. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005;206:32-63.
66. Johansen FE, Pekna M, Norderhaug IN, Haneberg B, Hietala MA, Krajci P, et al. Absence of epithelial immunoglobulin A transport, with increased mucosal leakiness, in

- polymeric immunoglobulin receptor/secretory component-deficient mice. *J Exp Med* 1999;190:915-922.
67. Sait LC, Galic M, Price JD, Simpfendorfer KR, Diavatopoulos DA, Uren TK, et al. Secretory antibodies reduce systemic antibody responses against the gastrointestinal commensal flora. *Int Immunol* 2007;19:257-265.
 68. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881-884.
 69. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkappaB-alpha ubiquitination. *Science* 2000;289:1560-1563.
 70. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr* 2010;156:S8-15.
 71. Hanson LA. Session 1: Feeding and infant development breast-feeding and immune function. *Proc Nutr Soc* 2007;66:384-396.
 72. Savilahti E, Tainio VM, Salmenpera L, Arjomaa P, Kallio M, Perheentupa J, et al. Low colostral IgA associated with cow's milk allergy. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1207-1213.
 73. Jarvinen KM, Laine ST, Jarvenpaa AL, Suomalainen HK. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000;48:457-462.
 74. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135:1-4.
 75. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-698.
 76. Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, Wahl B, Kremmer E, Forster R, et al. Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. *J Exp Med* 2008;205:2483-2490.
 77. Sakaguchi S, Wing K, Yamaguchi T. Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg. *Eur J Immunol* 2009;39:2331-2336.
 78. Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Immunity* 2009;31:401-411.
 79. Horwitz DA, Zheng SG, Gray JD. Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)CD4(+) CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends Immunol* 2008;29:429-435.
 80. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol* 2009;2:187-196.

81. Bjorksten B. The hygiene hypothesis: do we still believe in it? Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2009;64:11-18; discussion 18-22, 251-257.
82. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:378-388.
83. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Samuelson SO, Brunekreef B, Magnus P. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. Allergy 2005;60:1172-1173.
84. Koplin J, Allen K, Gurrin L, Osborne N, Tang ML, Dharmage S. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:682-687.
85. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. Infect Immun 1998;66:6058-6062.
86. Hesse C, Hanson LA, Wold AE. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. Clin Exp Immunol 1999;116:276-282.
87. Hong X, Wang X. Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. Semin Immunopathol 2012.
88. Szeles L, Keresztes G, Torocsik D, Balajthy Z, Krenacs L, Poliska S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype. J Immunol 2009;182:2074-2083.
89. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;120:86-95.
90. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. Eur J Immunol 2009;39:3147-3159.
91. Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zugel U, Zuberbier T, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. Eur J Immunol 2008;38:2210-2218.
92. Camargo CA, Jr., Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. J Allergy Clin Immunol 2007;120:131-136.
93. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA, Jr. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103:488-495.
94. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA, Jr. Regional variation in infant hypoallergenic formula prescriptions in Australia. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:e413-420.

95. Wjst M, Dharmage S, Andre E, Norback D, Raheison C, Villani S, et al. Latitude, birth date, and allergy. *PLoS Med* 2005;2:e294.
96. Rudders SA, Espinola JA, Camargo CA, Jr. North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:413-416.
97. Wjst M, Hypponen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1085-1086.
98. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195-1202.
99. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:29-37.
100. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
101. Wjst M. Allergy risk of vitamin D supplements has been described in various settings. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1065-1066; author reply 1066.
102. Wjst M, Dold S. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* 1999;54:757-759.
103. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031-1035.
104. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G208-216.
105. Betz M, Fox BS. Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *J Immunol* 1991;146:108-113.
106. Snijdwint FG, Kalinski P, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML. Prostaglandin E2 differentially modulates cytokine secretion profiles of human T helper lymphocytes. *J Immunol* 1993;150:5321-5329.
107. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del Carmen Ramirez-Tortosa M, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:464-470 e466.
108. Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy* 2009;64:1766-1772.

109. Hoppu U, Rinne M, Salo-Vaananen P, Lampi AM, Piironen V, Isolauri E. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:123-128.
110. Marmsjo K, Rosenlund H, Kull I, Hakansson N, Wickman M, Pershagen G, et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1693-1698.
111. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-733 e721-730.
112. Bekkers MB, Elstgeest LE, Scholtens S, Haveman-Nies A, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy, and childhood respiratory health and atopy. *Eur Respir J* 2012;39:1468-1474.
113. Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW, Bracken MB. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:72 e71-77.
114. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:129-130.
115. Lavaud F, Cossart C, Reiter V, Bernard J, Deltour G, Holmquist I. Latex allergy in patient with allergy to fruit. *Lancet* 1992;339:492-493.
116. Makinen-Kiljunen S. Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex: characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:990-996.
117. Delbourg MF, Guilloux L, Moneret-Vautrin DA, Ville G. Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens of 33 and 37 kD. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:321-326.
118. Blanco C. The Latex Fruit Syndrome : A Review on Clinical Features. Internet Symposium on Food Allergens 2000.
119. Sanchez-Monge R, Blanco C, Perales AD, Collada C, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:190-195.
120. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009;58:485-491.
121. Mirza O, Henriksen A, Ipsen H, Larsen JN, Wissenbach M, Spangfort MD, et al. Dominant epitopes and allergic cross-reactivity: complex formation between a Fab fragment of a monoclonal murine IgG antibody and the major allergen from birch pollen Bet v 1. *J Immunol* 2000;165:331-338.

122. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033-1037.
123. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1.
124. Aleksic I, Popovic M, Dimitrijevic R, Andjelkovic U, Vassilopoulou E, Sinaniotis A, et al. Molecular and immunological characterization of Mus a 5 allergen from banana fruit. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:446-453.
125. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-191.
126. Cantani A, Micera M. The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:115-120.
127. Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:213-217.
128. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:509-511.
129. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-1325.
130. Niggemann B. Atopy Patch Test (APT)--its role in diagnosis of food allergy in atopic dermatitis. *Indian J Pediatr* 2002;69:57-59.
131. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-383.
132. Wang J, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy Asthma Immunol Res* 2009;1:19-29.
133. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-791.
134. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Jr., Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-993.
135. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, Li JH, Zhang L, Wallenstein S, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:171-178.

136. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-1319.
137. Zhu FG, Kandimalla ER, Yu D, Agrawal S. Oral administration of a synthetic agonist of Toll-like receptor 9 potentially modulates peanut-induced allergy in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:631-637.
138. Noe D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998;53:75-77.
139. Palacin A, Quirce S, Sanchez-Monge R, Bobolea I, Diaz-Perales A, Martin-Munoz F, et al. Sensitization profiles to purified plant food allergens among pediatric patients with allergy to banana. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:186-195.
140. Hauswirth DW, Burks AW. Banana anaphylaxis with a negative commercial skin test. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:632-633.
141. Grob M, Reindl J, Vieths S, Wuthrich B, Ballmer-Weber BK. Heterogeneity of banana allergy: characterization of allergens in banana-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:513-516.
142. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191-204.