

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**IgE ARACILI BESİN ALERJİLİ ÇOCUK HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ
DR. EDA ZEYNEP BÜYÜKKAYA**

UZMANLIK TEZİ



KONYA, 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**IgE ARACILI BESİN ALERJİLİ ÇOCUK HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EDA ZEYNEP BÜYÜKKAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ŞÜKRÜ NAİL GÜNER

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam Sayın Doç.Dr. Şükrü Nail Güner'e,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli olmak üzere, Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine;

Hasta yaklaşımına, bilgisine ve insanlığına hayran olduğum, adeta öz ablam gibi desteğini esirgemeyen Aylin Ablama;

Asistanlık dönemimde iyi ve kötü her anı paylaştığımız başta eş kıdemlim Saniye Yasemin Doğan olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda hissettiğim sevgili can dostlarım Müge Armutçu, Emel Habibe Koyuncu ve Melike Geyik Bayman'a;

Ablaları olmamın getirdiği her türlü çileyi sessizce göğüsleyen kardeşlerime ve her an yanımda olup öpülesi ellerini hiç üzerimden çekmeyen anneciğim ve babacığma teşekkür ederim.

Aralık, 2019

Dr. Eda Zeynep Büyükkaya

ÖZET

IgE ARACILI BESİN ALERJİLİ ÇOCUK HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EDA ZEYNEP BÜYÜKKAYA

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2019

Besin alımını takiben ortaya çıkan immünolojik reaksiyonlar besin alerjisi olarak adlandırılır. Besin alerjisi prevalansı gittikçe artan, çocuk ve yetişkinleri etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanların yaşam kalitesi ve morbidite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu çalışmada hastanemize başvuran 5 yaş ve altındaki IgE aracılı besin alerji tanılı hastaların demografik özellikleri, tolerans gelişimine etki eden faktörleri ve tanıda kullanılan belirteçlerin değerliliğinin gösterilmesi hedeflendi.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015- Aralık 2018 arasında besin alerjisi şikayetleri olan 430 vaka tarandı. Tüm hastalar cinsiyet, yaş, özgeçmiş ve soy geçmiş, klinik bulgular, laboratuvar bulgular, aldıkları diyet ve yanıtları değerlendirildi. Bu değerlendirme sonrasında IgE aracılı besin alerjisi tanısı alan kayıtlarına ulaşılabilen 289 vaka çalışmaya dahil edildi.

Toplam 289 hastanın %36,5'unda sadece süt, %22,2'sinde sadece yumurta %36,5'unda süt ve yumurta birlikte, %2,1'inde kuruyemiş %2,6'sında ise çoklu besin alerjisi olduğu belirlendi. Hastaların yaş ortalaması $14,54 \pm 12,32$ ay ve ortancası 10 ay (1-60) olarak belirlendi. Hastaların 109'u (% 37,7) kız, 180'i (% 62,3) erkekti. Bunların 259'unda (%90) tolerans geliştiği gözlemlendi. Takip süreleri ortalama $11,93 \pm 12,45$ ay olarak saptandı.

Sonuç olarak 5 yaş altı hastalarda besin alerjisinde etken olarak süt ve yumurta ön planda düşünülmelidir. Besin alerjilerinde tanı anı total IgE değeri tolerans gelişimini öngörmeye yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: besin alerjileri, cilt prick testi, spesifik IgE değerleri, süt alerjisi, yumurta alerjisi

ABSTRACT
RETROSPECTIVE EVALUATION OF CHILDREN WITH IgE-MEDIATED
FOOD ALLERGY

DR. EDA ZEYNEP BÜYÜKKAYA
DİSSERTATION, KONYA, 2019

Immunological reactions which occur following ingestion of foods are called food allergy. Food allergy is confronted as an important public health issue, whose prevalence is getting increased and which affects children and adults. It has an important effect on individuals' quality of life and morbidity. In this study, it was aimed to demonstrate demographical characteristics, factors influencing development of tolerance and valuableness of markers used for diagnosis of patients at and under 5 years of age who admitted to our hospital and diagnosed with IgE-mediated food allergy.

430 cases complaining of food allergy which admitted to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Division of Pediatric Allergy and Immunology between January 2015 and December 2018 were reviewed. All patients were evaluated in regard to gender, age, background, family history, clinical findings, laboratory findings, the diet they followed and their responses. After this evaluation, 289 cases which were diagnosed with IgE-mediated food allergy and whose records were reached were included in the study.

Of a total of 289 patients; 36.5% were determined to have cow's milk allergy alone, 22.2% egg allergy only, 36.5% concomitant cow's milk and egg allergy, 2.1% nut allergy and 2.6% multiple food allergies. It was determined that patients' mean age was 14.54 ± 12.32 months and the median was 10 months (1-60). Of the patients; 109 (37.7%) were female and 180 (62.3%) were male. Of these; 259 (90%) were observed to develop tolerance. Median duration of follow-up was determined to be 11.93 ± 12.45 months.

In conclusion, cow's milk and egg should be considered at the forefront as an agent of food allergy in patients under 5 years of age. Total IgE levels on admission may be helpful in predicting development of tolerance in food allergies

Keywords: food allergies, skin-prick test, specific IgE levels, Cow's milk allergy, egg allergy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. BESİN ALERJİSİNİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	11
2.2. BESİN ALERJİSİNDE PATOFİZYOLOJİ	12
2.2.1. Mukozal bariyer.....	14
2.2.2. Oral tolerans	15
2.3. BESİN ALERJİSİNDE KLİNİK	16
2.3.1. Ig E aracılı Besin Reaksiyonları.....	16
2.3.2. Ig E aracılı olmayan Besin Reaksiyonları	17
2.3.3. Mikst tip Besin Reaksiyonları.....	19
2.4. BESİN ALERJİSİNDE TANI	20
2.4.1. Öykü.....	20
2.4.2. Fizik Muayene	22
2.4.3. Tanısal Testler	23
2.4.3.1. Cilt Prick Testleri.....	23
2.4.3.2. Serumda spesifik IgE.....	24
2.4.3.3. Yama Testi.....	24
2.4.3.4. Eliminasyon Diyeti	25
2.4.3.5. Provakasyon Testleri	25
2.5. BESİN ALERJİLERİNDE TEDAVİ.....	26
2.5.1. Akut reaksiyonların tedavisi.....	26
2.5.2. Diyet ve Beslenme Önerileri	27
2.5.3. İmmünoterapi	28
2.6. BESİN ALERJİSİNDE İZLEM.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma Şekli.....	30
3.2. İstatistiksel Analiz.....	30
3.3. Etik Kurul.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Genel Özellikler.....	32
4.2. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

CPT: Cilt prick testi

ÇKPKBYT: Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

SIgE: Spesifik IgE



TABLÖLAR

Tablo 1. Ters Besin Reaksiyonları.....	10
Tablo 2. İmmunolojik mekanizmaya göre görülen klinikler.....	16
Tablo 3. Cilt prick testi ve spesifik IgE değerlerinin kestirim değerleri.....	24
Tablo 4.1. Hastaların başvuru anı şikayetlerinin popülasyondaki dağılımı ve cinsiyete göre karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.2. Hastaların cilt prick testi sonuçlarına göre alerjenlerin sıklığı.....	34
Tablo 4.3. Hastaların başvuru ay IgE ve spesifik IgE düzeylerinin cinsiyete göre özellikleri.....	35
Tablo 4.4. Hastaların başvuru anı şikayetlerinin popülasyondaki dağılımı ve tolerans yönünden karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.5. Hastaların başvuru ay IgE ve spesifik IgE düzeylerinin; remisyona girme ve devam etmelerine göre özellikleri.....	38
Tablo 4.6. Süt ve yumurta alerji tanımlı hastaların tolerans gelişimi ve başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	40
Tablo 4.7. Total IgE ROCK analiz.....	41

ŞEKİL

Şekil 1. Ani Hipersensivite Reaksiyonu.....13

Şekil 2. T hücre aracılı doku hasarı mekanizması.....14



GİRİŞ

Alerji ve alerjik hastalık terimleri; immunolojik reaksiyonlar ile ortaya çıkan klinik durumlarda kullanılmaktadır (Boyce ve ark,2010).Gelişmiş ülkelerde toplumun %25'inden fazlasını etkileyen alerjik hastalıklar, pediatristler ve birinci basamak doktorları tarafından en sık görülen sorunlar arasındadır (Cover ve ark,2013). Besin alımı sonrası gelişen immunolojik reaksiyonlar besin alerjisi olarak tanımlanır. Besin alerjisi gittikçe prevalansı artan, çocuk ve yetişkinleri etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yapılan çalışmalarda ailelerin 1/3 ü çocuklarında besin ilişkili reaksiyonlar geliştiğini düşünmektedir. Ancak doğrulanabilir besin alerjisi sıklığı daha düşüktür. Oluşan reaksiyonların çoğu immünolojik olmayan mekanizmalar ile gerçekleşmektedir (Boyce ve ark,2010).

Besin alerjileri küçük çocukların %5-10 unda görülmektedir (Boyce ve ark,2010). Bu durum en sık 0-2 yaş arası çocuklarda tespit edilmektedir. En yüksek prevalans ise yaklaşık % 6-8 ile 1 yaş civarındadır (Keet and Wood,2019).

Besin alerjilerinin, genetik faktörler ve çevresel maruziyet arasındaki etkileşim ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Muraro ve ark,2014). Alerjik reaksiyonlar; en sık süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünlerine karşı görülmektedir(Sampson 1999).Bunlar içinde inek sütü ve yumurta alerjileri, çocukluk ve adölesan dönemde daha sıktır (Sicherer ve ark,2010).

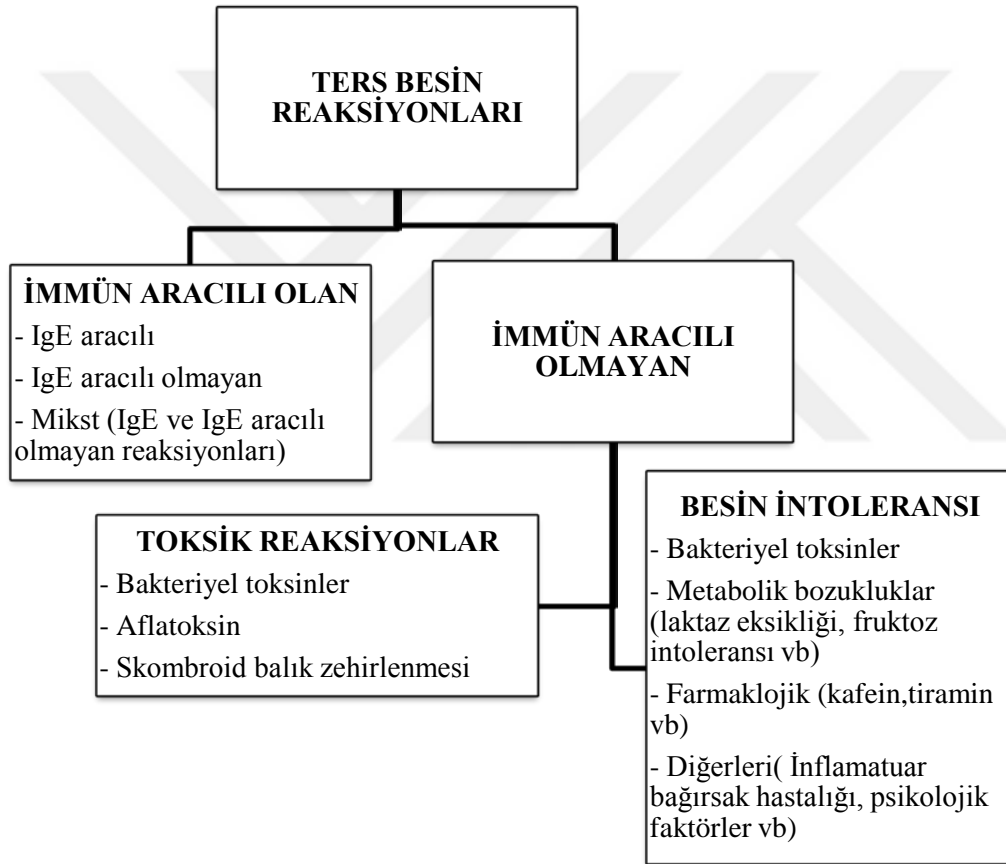
Olası besin alerjisinin değerlendirilmesinde; öykü, fizik muayene, cilt prick testi, in vitro testler, gastroenterolojik testler, eliminasyon testleri ve besin provokasyon testi tanı amaçlı kullanılır(Burks,2019). Besin alerjisinin bilinen tek tedavi yöntemi besini diyetten çıkarma ve alımı durumunda ortaya çıkan belirtilerin tedavisidir (Boyce ve ark,2010).

Bu çalışmada 5 yaş altı çocuklarda retrospektif olarak besin alerjisi etkeninin belirlenmesi; hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ile prognoz arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Besinle temas sonrası oluşan anormal tüm yanıtlar; ters besin reaksiyonları (besin advers reaksiyon) olarak adlandırılır. Ters besin reaksiyonları; besin alerjisi ve intoleransı olarak ikiye ayrılır (Anderson and Sogn 1984, Sampson and Burks 1996). Besin intoleransı; besine karşı gelişen immunolojik olmayan reaksiyonlardır. İmmünolojik mekanizmalar ile gerçekleşen reaksiyonlar ise besin alerjisi olarak tanımlanır (NICE Guideline). İmmün aracısız besin reaksiyonlar ise metabolik, farmakolojik, toksik veya diğer mekanizmalarla oluşabilir ve besin intoleransı olarak tanımlanır.(Tablo1)

Tablo 1. Ters Besin Reaksiyonları



Alerjinin kliniği hafif ile şiddeti arasında değişebilmekte olup bazen anafilaksiye de yol açabilir. Ciddi alerjik reaksiyon riskine rağmen besin alerjisinin güncel bir tedavisi

yoktur; bu hastalığın yönetimi alerjiden kaçınma ve semptomların tedavisidir(Boyce ve ark,2010).

Besin alerjileri insanların yaşam kalitesi ve morbidite üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Hastaneye sık başvuru ve tedavi gereksinimi sebebiyle maliyetli olabilmektedir.

2.1.BESİN ALERJİSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Besin alerjisi sıklığını saptamak için yapılan çalışmalarda yaş, grup, yer, kullanılan yöntemler, araştırılan besinler farklılık göstermektedir. Nüfusu temel alan çalışmalarda anket yöntemi, cilt prick testleri, spesifik IgE ölçümleri kullanılmaktadır. Besin provakasyon testleri; tanıda altın standart olmasına rağmen çalışma ekibi ve hasta uyum zorlukları sebebiyle daha nadir kullanılmaktadır(Mustafayev ve ark,2013).

Ülkeden ülkeye besin alerjisi prevalansı ve bundan sorumlu besinler değişim göstermektedir.Ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinde 6-9 ve 6-13 yaş aralıklarında anket yöntemi kullanılarak besin alerjisi sıklığı %5,7 - %11,2 olarak bildirilmiştir (Orhan ve ark,2009). Adana’da yaptıkları kohort çalışmasında besin alerjisini bir yaş altı çocuklarda %2,4 saptamışlardır (Doğruel ve ark,2016).Diğer bir çalışmada Türkiye’nin beş ilinde (Ankara, Antalya, Manisa, Trabzon, Van) besin alerjisi veya semptomu olan hastalar telefon anketi yöntemi ile taranmıştır. Hastalar provakasyon testleri yapmak için kliniğe davet edilmiştir. Sonuç olarak ergenlik çağındaki çocuklarda doğrulanmış besin alerjisi prevalansı %0,16 saptanmıştır (Mustafayev ve ark,2013).

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılmış bir çalışmada besin alerjisi sıklığı 1-5 yaş arasında %4,2, 6-19 yaş arasında %3,8, 60 yaş üzerinde %3,1 olarak bulunmuştur.(.) Almanya’da 2004 yılında yapılan bir çalışmada çift kör plasebo kontrollü provokasyon testi(ÇKPKPT) ile doğrulanmış besin alerjisi prevalansı erişkinde %3,7, çocuklarda %4,2 olarak saptanmıştır (Worm ve ark,2015).

Dünya Alerji Örgütü’nün (WAO) 89 ülkede anket üzerinden yaptığı çalışmada 5 yaş altında besin alerji sıklığının Kanada, Finlandiya ve Avusturalya’da en yüksek, Tayland ve İzlanda’da en düşük olduğu görülmektedir (Prescott ve ark,2013).

ABD’de 5 yaş altı çocuklarda en sık inek sütü (%2,5), yumurta (%1,3), yer fıstığı (%0,8), fındık (%0,2), kabuklu deniz ürünleri (%0,1),yetişkinlerde ise kabuklu deniz ürünleri (%2), yer fıstığı (%0,6), fındık (%0,5), balık (%0,4), inek sütü (%0,3), yumurta (%0,2) olarak bildirilmiştir (Sampson,2005).

Yapılan son çalışmalar besin alerjisinin pediatrik popülasyonun önemli bir bölümünü etkilediğini göstermektedir. İnek sütü alerjisi yaşamın ilk yılında yeni doğan bebeklerin %2,5'ini etkilemektedir (Höst ve ark,2003).Birçok infantta 3 yaş civarı tolerans gelişmektedir. Bununla birlikte IgE aracılı süt alerjisi olanların %15'inde 10 yaşına kadar ilgili besine duyarlılığın devam ettiği bildirilmektedir (Croner ve ark,1990).

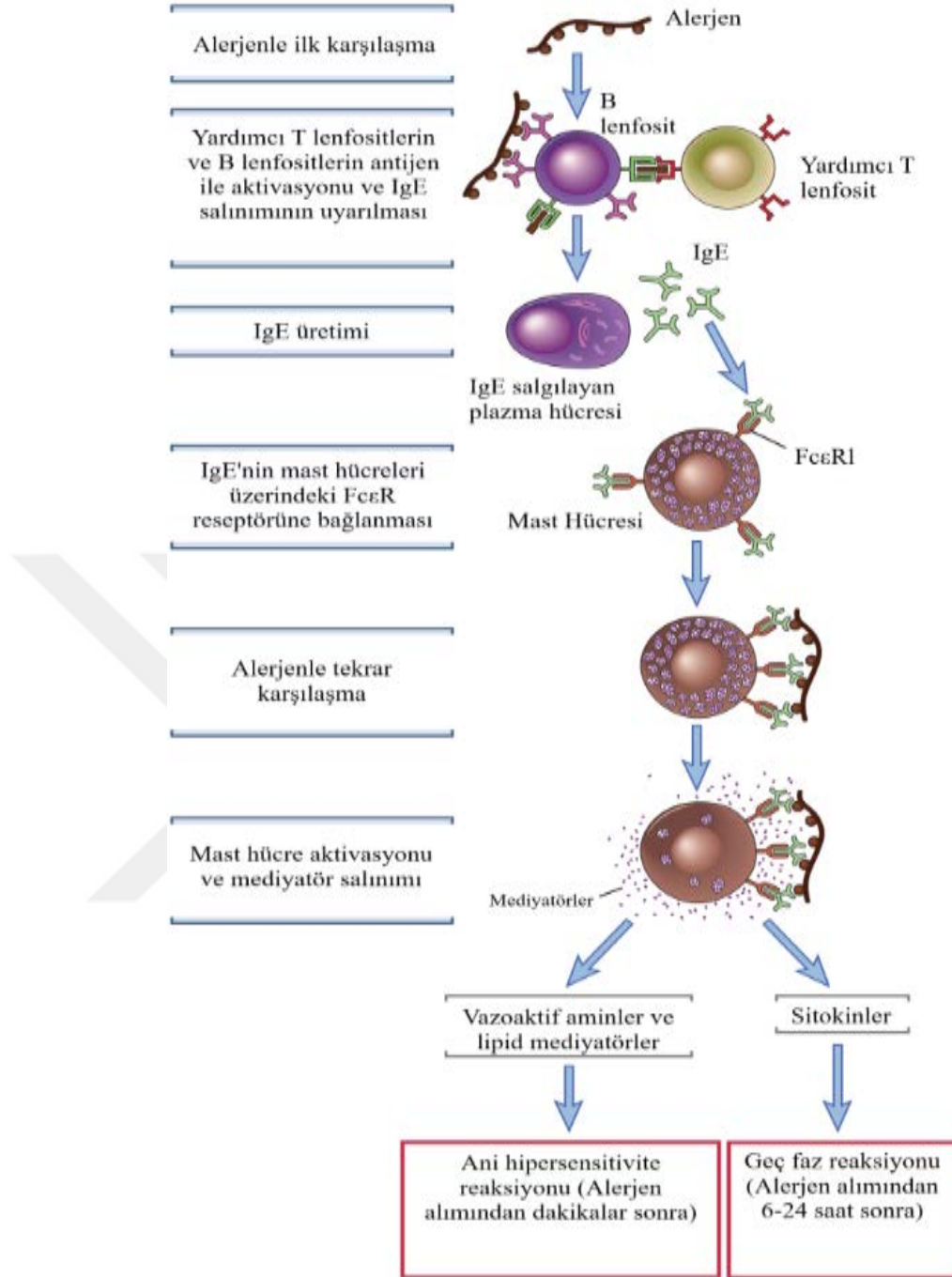
2.2.BESİN ALERJİSİNDE PATOFİZYOLOJİ

Patofizyolojik mekanizma, mast hücresi ve bazofile bağlı IgE'nin çapraz bağlanması sonucu inflamatuvar mediatörlerin hemen salınması, ayrıca T-lenfosit, bazofil ve eozinofil aktivasyonundan kaynaklanan geç faz ve kronik alerjik inflamasyondan oluşur (Bischoff ve ark,2014).(Şekil 2)

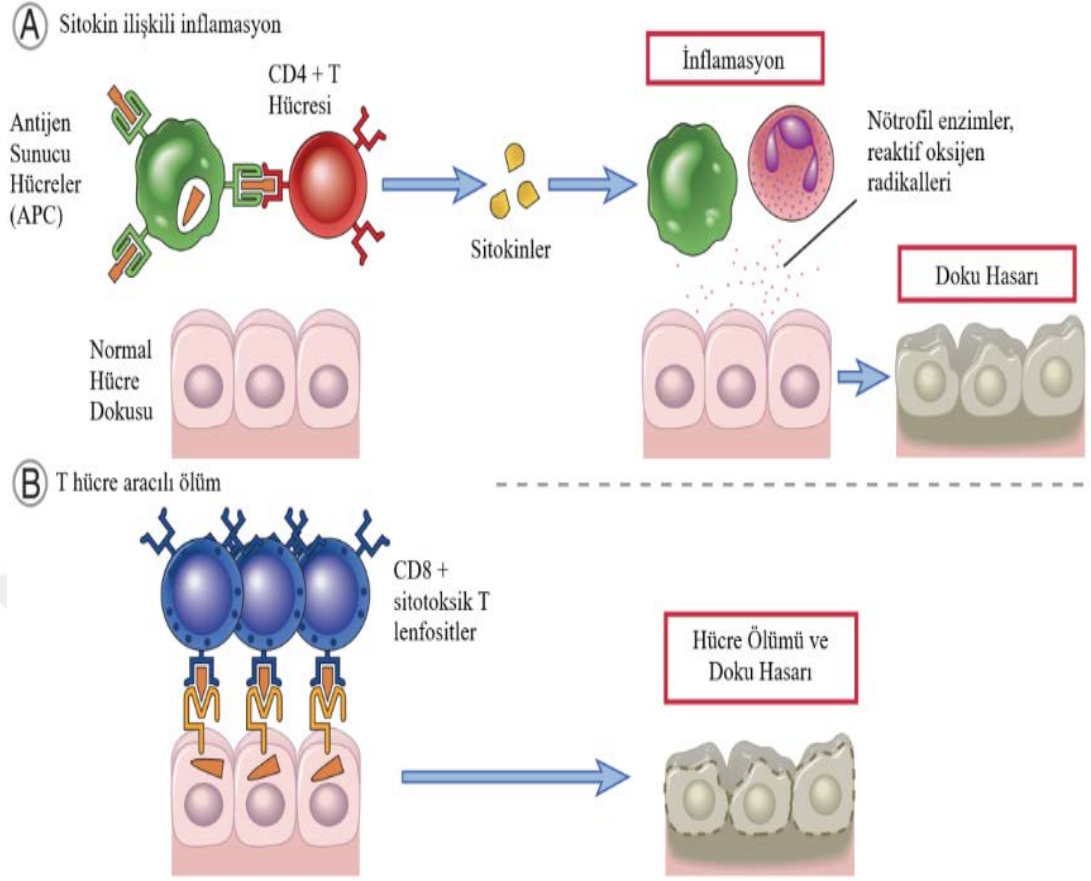
Alerjen ile temas sonrası, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde IgE üretimi (primer sensitizasyon) tetiklenir.Tekrarlayan temas ile alerjene spesifik T lenfositleri aktive olur ve sekonder immün yanıt sırasında IgE yanıtları indüklenir.(Şekil 1) Epitel bariyerini ve ilgili besinin sindirilme veya bozulma derecesini etkileyen faktörler, primer sensitizasyon ve sekonder immün yanıtların güçlendirilmesi için önemlidir. Sekretuar IgA ve T regülatuar hücreler, sırasıyla alerjenlerin bağırsak lümeninden çıkarılması ve tolerans indüksiyonunda önemli rol almaktadır. (Valenta ve ark,2015)

Alerji semptomları, besin ile tekrarlayan temas sonrası, ani alerjik reaksiyon ve ardından geç faz ve kronik inflamasyon sırasında ortaya çıkan eozinofiller ve bazofiller gibi diğer inflamatuvar hücrelerden kaynaklanır (Bischoff ve ark,2014).(Şekil 1)

Reaksiyonların türünü ve ciddiyet derecesini etkileyen diğer faktörler; alınan alerjen miktarı, alerjenin sindirime karşı stabilitesi ve epitelyal bariyerin geçirgenliğidir. Alerjen alımından sonra, inflamasyon sadece bağırsakta değil, cilt, solunum yolu ve diğer organlarda da oluşmaktadır (Valenta ve ark,2015).



Şekil 1. Ani Hipersensitivite Reaksiyonu: Bu reaksiyonlarda alerjen alımıyla yardımcı T hücre aktivasyonu başlar. IgE mast hücreesindeki reseptörlere bağlanır. Reaksiyonların patolojisinde tekrarlayan alerjen alımı sonrası mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler sorumludur (Abbas ve ark,2017).



Şekil 2. T hücre aracılı doku hasarı mekanizması (Tip 4 Hipersensivite):

A, Sitokin aracılı immunolojik reaksiyonlarda; CD4 + T lenfositleri inflamasyonu tetikleyen ve lökositleri aktive eden sitokinler salgılayarak doku hasarına yol açar. **B**, Bazı hastalıklarda CD8 + sitotoksik T lenfositler hücreleri öldürerek direkt doku hasarına yol açar. (Abbas ve ark,2017)

2.2.1. Mukozal Bariyer

Gastrointestinal sistem, insan vücudundaki en geniş yüzey alanıdır (Sicherer ve ark,2010). Zararlı patojenlerin vücuda girişini engellemek de görevleri arasındadır. Bunu fizyolojik ve immünolojik bileşenlerden oluşan kompleks bir “gastrointestinal mukozal bariyer” ile sağlar (Burks,2019a).

Fizyolojik bariyer, tight junctionlarla bağlanmış tek bir epitel hücrelerinden oluşur (Burks,2019a). Epitel hücreleri; bakteri ve virüslerin yakalanması sağlayan yoğun bir mukus tabakası ile kaplıdır. Mide ve barsaktaki bazı hücreler mukus tabakasını ve mukozal bariyeri güçlendiren Trefol faktörleri salgılamakla görevlidirler. İmmünolojik bileşen, yabancı antijenlere karşı aktif bariyer sağlayan doğuştan (nötrofiller, makrofajlar, doğal

öldürücü hücreler) ya da adaptif immün (lenfositler, peyer plakları, sekretuvar IgA) hücrelerden ve faktörlerden oluşur (Sicherer ve ark,2010).

Bununla birlikte, bebeklerde ve küçük çocuklarda bu mukozal bariyerin etkinliği yeterli değildir. Bunun sebebi barsak bariyerinin ve bağışıklık sisteminin gelişiminin tamamlanmamış olmasıdır (Örneğin, Sekretuvar IgA sistemi ve diğer enzimlerin aktivitesi yenidoğan döneminde yetersizdir ve gelişimi dört yaşına kadar devam eder.) (Chehade ve ark,2005).

Sonuç olarak, bu immatürite hem gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının hem de besin alerjilerinin sıklığının artmasında rol oynar (Groschwitz ve ark,2009). Barsak geçirgenliğindeki değişim; besin proteinlerine maruziyetin artmasına sebep olmaktadır. Bu da besine duyarlılığını arttırabilir ve besin alerji reaksiyonlarını şiddetlendirebilir (Burks,2019a).

2.2.2.Oral Tolerans

Oral tolerans; besin proteinleriyle barsak mukozasının teması sonrası immün sistemin baskılanması ile gelişir (Maleki ve ark,2006).Bağırsak epitel hücreleri, dendritik hücreler ve regülatuvar T hücreleri dâhil olmak üzere antijen sunan hücreler, oral tolerans gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Chehade ve ark,2005).Besin antijenlerine toleransın indüklenmesi ve sürdürülmesi, aktif besin antijenine özgü regülatuvar T (Treg) hücrelerinin üretilmesi ile gerçekleşmektedir (Burks,2019a).Oral tolerans, antijen dozuna bağlı olarak farklı mekanizmalarla oluşmaktadır. Düşük dozda alınan antijen, IL-10 ve TGF-beta gibi sitokinler üreten regülatuvar T hücrelerinin aktivasyonu yoluyla toleransı indüklemektedir(Chehade ve ark,2005).

Besin antijenlerine karşı çeşitli hipersensitivite reaksiyonları; genetik yatkın bireylerde bu mekanizmanın bozuk olmasından kaynaklanabilir (Mayer,2003).

Besine özgü IgE seviyeleri, çoğu hastada zaman içerisinde düşme eğilimindedir. Bu durum, klinik tolerans gelişimine yönelik önemli bir göstergedir (Wood ve ark, Schirerer ve ark, Peters ve ark). Bazı hastalarda;besine özgü yüksek IgE değerlerinde bile tolerans gelişebilmektedir (Keet ve ark,2019).

Alerjen spesifik immünoglobulin G4 (IgG4) veya mukozal immünoglobulin A (IgA) seviyelerinin artması ve diğer humoral değişiklikler de tolerans gelişimini etkileyen diğer faktörlerdir (Keet ve ark,2019).

2.3.BESİN ALERJİSİNDE KLİNİK

Besin alerjisi kliniğini iyi anlamak, tanı koymada önemli bir adımdır. Klinik bozukluklar IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve mikst tip mekanizmalar ile gelişebilir (Sicherer ve ark,2018).

Tablo 2. İmmunolojik mekanizmaya göre görülen klinikler

Hastalık	IgE aracılı	IgE aracılı olmayan	Mikst tip
Deri	Ürtiker,anjioödem	Kontakt dermatit	Atopik dermatit
	Flushing	Dermatitis herpetiformis	Kontakt dermatit
	Akut morbiliform döküntü		
	Akut kontakt ürtiker		
Gastrointestinal sistem	Oral alerji sendromu	Besin protein ilişkili proktokolit,enterokolit, Çölyak hastalığı	Alerjik eozinofilik özefajit, gastroenterit
	Gastrointestinal anafilaksi		
Solunum sistemi	Akut rinokonjunktivit	Pulmoner hemosiderozis	Astım
	Akut bronkospazm	(Heiner sendromu)	
Sistemik reaksiyonlar	Anafilaksi		
	Besine bağlı egzersizle indüklenen anafilaksi		

.2.3.1.IgE Aracılı Besin Reaksiyonları

Besin alerjisi, altta yatan patolojik mekanizmaya bağlı olarak çeşitli tiplere ayrılmaktadır. İlk ayırım, IgE aracılı diğer immünolojik mekanizmaların neden olduğu besin alerjisidir(Burks,2019a).IgE aracılı reaksiyonlar anafilaksiye ilerleyebilir, uygun şekilde tanımlanması ve yönetilmesi gerekir(Kemp ve ark,2002).

IgE aracılı reaksiyonlar, besine maruz kaldıktan sonra hızlı bir şekilde gelişen stereotipik işaretler ve semptomlarla karakterizedir (Kemp ve ark,2002). Klinik bulgular

tipik olarak oral alımdan itibaren birkaç dakika ile iki saat arasında başlar. Semptomlar cilt, solunum, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistemi içerebilir (Burks ve ark, 2010). Doku mast hücrelerinden ve dolaşımdaki bazofillerden mediatör salınmasının neden olduğu düşünülmektedir. Oluşan iki farklı tablo; oral alerji sendromu ve besin ilişkili anaflaksidir (Burks, 2019a).

IgE aracılı besin alerjisinde klinik; bulantı, kusma, kramp, ishal, kaşıntı, ürtiker, dudak, yüz, boğazda şişme, hırıltı, baş dönmesi veya senkop gibi semptomların bir kombinasyonudur. Hastada bu semptomların sadece birkaçı veya hepsi görülebilmektedir. Çocuklarda en sık başvuru semptomu kusma ve ürtikerdir (Burks, 2019).

Her besin alerjiye neden olma potansiyeline sahip olsa da, IgE'nin aracılık ettiği besin alerjisi bazı besinlerle birlikte daha sık ortaya çıkar. Küçük çocuklarda IgE aracılı alerjilerin % 90'ı inek sütü, yumurta, soya, yer fıstığı, buğday, ağaç, kuruyemiş, balık ve kabuklu deniz hayvanlarından kaynaklanmaktadır (Sicherer ve ark, 2006).

Hastalar, egzama (atopik dermatit), alerjik rinit ve astım gibi diğer alerjik hastalıkların semptomları açısından da sorgulanmalıdır. Hastaların çoğunda, bir veya iki spesifik besine alerji tespit edilirken, çoklu besin alerjisi olan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Burks, 2019b).

Ürtiker ve Anjiyoödem: Akut ürtiker ve anjiyoödem, alerjeni aldıktan sonra birkaç dakika içinde ortaya çıkan, besin ilişkili alerjik reaksiyonların en sık görülen cilt bulgularıdır. Akut ürtiker vakalarının %20'sinin etiyolojisinde besin alerjisi yatmaktadır (Sicherer ve ark, 2010).

Anafilaksi: Hızlı başlangıçlı ve ölüme neden olabilen ciddi bir alerjik reaksiyondur (Sampson ve ark, 2006). Hastalarda, anafilaksiyi oluşturan deri, solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerle ilgili semptom ve bulguların bir kombinasyonu gelişebilir. Reaksiyonlar hipotansiyon, vasküler kollaps, kardiyak aritmiler veya ölüme sonuçlanabilir (Niggeman ve ark, 2014).

2.3.2. IgE Aracılı Olmayan Reaksiyonlar

IgE'nin aracılık ettiği bozuklukların aksine, subakut ve kronik reaksiyonlarla ortaya çıkan diğer mekanizmaların neden olduğu besin alerjileridir. Bu hastalıklar genellikle gastrointestinal sistem veya cildi etkilemektedir. En sık bebeklerde ve çocuklarda görülmektedir (Sampson ve ark, 2001).

Bu besin alerjisi ilişkili hastalıkların patogeneğinde, antijen-antikor kompleksi (Tip III) ve hücre aracılı (Tip IV) hipersensitivite yer almaktadır, ancak bu mekanizmaları destekleyen kanıtlar sınırlıdır (Sampson ve ark,1989,1996). IgE olmayan veya hücre aracılı besin alerjisi olarak sınıflandırılan birkaç hastalık grubu vardır.Bu durumlar nadiren ciddi akut reaksiyonlarla ilişkilidir. Besin proteini ilişkili enterokolit bebeklerde dehidratasyon, hipotansiyon ve asideminin gelişebildiği önemli bir istisnadır (Burks,2019a). IgE aracılı olmayan besin alerjileri genellikle reflü, bulantı, kusma, kramp ve diyare gibi izole gastrointestinal semptomları içermektedir. Bu tür besin alerjileri, yaşamın ilk yıllarında dışkıda değişen derecelerde kan ve mukus bulunan bebeklerde de düşünülmelidir. Bu tür besin alerjisine sahip hastalar genellikle iyi görünmektedir.

IgE aracılı olmayan alerjik hastalıkların semptomları spesifik olmadığı için, öykü ve fizik muayene tek başına nadiren yeterli olur. İyi tanınan birkaç sendromdan biri olmadıkça, alerjik olmayan hastalıklardan ayırım zordur. Teşhis için kan testleri, dışkı muayeneleri, endoskopi, kolonoskopi ve mukozal biyopsi gibi gastroenterolojik testler gerekebilmektedir (Burks,2019b).

IgE aracılı olmayan besin alerji hastalıkları temel olarak şunları içerir: (Sampson,2005)

- Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu
- Besin proteini ilişkili enteropati
- Besin proteini ilişkili proktokolit (rektum ve kolon)
- Besin ilişkili pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu)

Besin proteini ilişkili Enterokolit Sendromu:Bu bebekler diğer IgE aracılı olmayan gastrointestinal hastalıklara göre daha etkilenmiş görünür. Solgun ve letarjik olabilirler. Dışkıları genellikle sulu veya mukuslu olabilir. Kusma aralıklı olarak devam eder. Şiddetlendiğinde dehidratasyona sebep olabilir. Birlikte malabsorbsiyon olabilir. Sıklıkla büyüme ve gelişme geriliği mevcuttur (Muraro ve ark,2014, Sampson ve ark 2006,Boyce ve ark,2010). Kan tahlillerinde hipoalbüminemi, anemi ve lökositöz tespit edilebilir (Hwang ve ark,2007).Sebepler olan besinin ortadan kaldırılması ile düzelir.Ancak iyileşmenin süresi birkaç hafta ile bir ay arasında değişmektedir (Burks,2019b).

Besin proteini ilişkili proktokolit: Anal fissürü olmayan sağlıklı bir bebekte dışkıda kan ve mukus görülmesi halinde düşünülmelidir (Burks,2019b).En yaygın etken,

annenin diyetindeki inek sütüdür, ancak formülle beslenen bebeklerde de görülebilir (Patenaude ve ark,2000). Tipik olarak iki ile sekiz haftalıkken görülmektedir. Besinin diyetten eliminasyonu ile birkaç gün içinde düzelir.

Eozinofilik Gastrointestinal hastalıklar: Postprandiyal gastrointestinal disfonksiyon semptomlarına, intestinal sistemden alınan biyopside eozinofilik infiltrasyonunun eşlik etmesi ile karakterizedir. Kronik belirtiler, tetikleyici besinin düzenli olarak tüketilmesi halinde görülür. Belirtiler aralıklı ancak tetikleyici besinin nadiren yenmesi durumunda klinik belirtilerin ortaya çıkması saatler ve günler alabilir. Patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konmamıştır. Hastalar, besin ve çevresel alerjenlere karşı hassasiyete sahiptir, ancak bu hassasiyetlerin nedeni bilinmemektedir (Burks,2019b).

Besin ilişkili pulmoner hemosideroz (Heiner Sendromu): Bebeklerde tekrarlayan pnömoni, hemosideroz, demir eksikliği anemisi ve gelişim geriliği ile seyreden nadir bir sendromdur. En yaygın etken, inek sütüdür. Etken olan besinin diyetten çıkarılması ile düzelir (Lee ve ark,1978).

2.3.3.Mikst Tip Besin Reaksiyonları

Bazı besin alerjisi bozuklukları, hem IgE hem de IgE aracılı olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Sadece IgE aracılı olmayan besin alerjilerine benzer şekilde, mikst tipte de gastrointestinal sistemde veya ciltte görülmektedir. Miks tip reaksiyonlar öncelikle şunları içerir: (Burks,2019)

- Atopik dermatit
- Eozinofilik özofajit (EoE)
- Eozinofilik gastroenterit

Atopik dermatit (egzama): Besin alerjileri, özellikle ciddi egzaması olan küçük çocuklarda, atopik dermatiti şiddetlendirebilir. Akut sorumlu besinlerin alınmasının hastanın atopik dermatitinin alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Aşağıdaki özellikler atopik dermatit ve besin arasındaki ilişkiyi açıklar: (Sicherer ve ark,1999; Sampson ve ark,1985)

- Şüpheli besin alerjenlerinin ortadan kaldırılması, birkaç hafta içinde atopik dermatit semptomlarını sıklıkla iyileştirmektedir.

- Şüpheli besinlere tekrar tekrar maruz kalmak, genellikle cilt semptomlarını şiddetlendirmektedir.

Hastaların yaklaşık yarısı, tanımlanmış besin hassasiyetleri, astım, egzama veya rinit gibi alerjik hastalıklara sahiptir. Bununla birlikte, vakaların çoğunda besin alerjisi testi sorumlu besini etkili bir şekilde tanımlayamamaktadır. Ampirik eliminasyon diyetiyle hastaların yaklaşık yarısında semptomlar ve histolojik bulgular iyileşebilmektedir.(Burks,2019b)

Eozinofilik özofajit: Her yaşta özofagus semptomları gösteren hastalarda eozinofilik özofajitten (EoE) şüphelenilmelidir. Bebekler ve küçük çocuklar beslenme bozuklukları ve gelişme geriliği ile, büyük çocuklar ve yetişkinler ise tipik olarak disfaji, kusma ve karın ağrısı ile başvurabilir(Lucendo ve ark,2017).Özellikle ergenlerde ve yetişkinlerde, bir besin öyküsü yaygındır. Öyküde antiasitlere ve antireflü tedavilere cevap alınamaması önemlidir(García-Compeán ve ark,2011).EoE olan hastalarda diğer atopik hastalıkların görülme oranı yüksektir. Çocuklarda en sık suçlanan besinler inek sütü, yumurta, soya, mısır, buğday ve sığır etidir. Hastaların birçoğunda besin duyarlılığı pozitif olarak test edilmiştir. Eliminasyon veya elementer diyetler çoğu durumda klinik ve histolojik iyileşme ile sonuçlanır (Lucendo ve ark,2001; Roy-Ghanta ve ark,2008; Vitellas ve ark,1993).

Eozinofilik gastroenterit: Karın ağrısı, bulantı, ishal, malabsorpsiyon ve kilo kaybı ile her yaşta ortaya çıkabilir. Bebeklerde, pılor stenozunu taklit edebilen postprandiyal projektıl kusmalar ya da obstrüksiyon olarak ortaya çıkabilir (Choi ve ark,2014). Ergenlerde ve yetişkinlerde, irritabl bağırsak sendromunu taklit edebilir. Belirtiler, etkilenen gastrointestinal sistem bölgesine göre değişir (Burks,2019b).

2.4.BESİN ALERJİLERİNDE TANI

2.4.1.Öykü

Besin alerjisi şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesinde semptomların başlama zamanı çok önemlidir. İlk hedef, acil müdahale gerektiren bir reaksiyon açısından IgE aracılı bir besin alerjisi olup olmadığının belirlenmesidir (Muraro ve ark,2014, Sampson ve ark, Boyce ve ark,2010). Şikayetleri ortaya çıkaran veya artıran faktörler de sorgulanmalıdır (Burks,2019a).

Bir hastayı olası besin alerjisi açısından değerlendirirken, bazı özellikli sorular sorulmalıdır. İlk olarak hangi özel besinin reaksiyonu tetiklediği sorgulanmalıdır. Yer fıstığı, ağaç fındıkları, kabuklu deniz ürünleri, balık, süt, yumurta, buğday ve soya, IgE aracılı besin alerjilerinin çoğunluğunu oluşturur(Sicherer ve ark,2006).Diyetin rutininde olan bir besine göre nadir alınan bir besin, akut alerjik reaksiyonun tetikleyicisi olabilir. Sorular hastanın diyetinde nadir bulunan içerikleri açığa çıkarmalıdır (Burks,2019a).

Besin alerji tanısıyla takip edilen bir hastada, toleranslı olduğu bilinen besin alımını takiben bir reaksiyon geliştiğinde; besinin bir alerjen ile kontaminasyonu veya çapraz reaksiyon gelişimi düşünülmelidir (Muraro ve ark,2014).

Şüphelenilen besinden alınan miktar da önemlidir. IgE aracılı reaksiyonlar, az miktarda besin proteini tarafından tetiklenebilir. Bununla birlikte, bir reaksiyonu tetiklemek için gereken eşik dozlar değişkenlik gösterir. Bazı kişiler daha az hassastır ve bir reaksiyon meydana gelmeden önce daha büyük miktarlarda alerjen alınması gereklidir (Burks ve ark,1992).

Eş zamanlı alınan başka besinler varsa sorgulanmalıdır. Hastalar genelde reaksiyondan önce yenilen ana yemeği anlatmaktadırlar. Ancak, soslar, ekmekler, içecekler ve garnitürler de gözden geçirilmelidir (Burks ve ark,1992).

Alınan besinlerin içeriğinin ayrıntılı bir şekilde sorgulanması da alerjeni bulmada yol göstericidir. Ticari olarak işlenmiş besinlerde, ancak etiketlerin gözden geçirilmesiyle fark edilebilen gizli bileşenler olabilir. İşlenmiş besinler yanlış etiketlenebilir veya bildirilmemiş alerjenler içerebilir. Yiyecek etiketleri (örneğin; doğal aromalar) belirsiz olabilir. Bazı durumlarda, daha spesifik bilgi edinmek için hasta veya klinisyenin üretici ile iletişime geçmesi gerekebilir (Burks,2019a).

Yemeğin nasıl hazırlandığı ve servis edildiği de çapraz reaksiyon yoluyla besin alerjenlerine maruz kalma açısından dikkat edilmesi gereken bir konudur (örneğin yağda kızartılmış yiyecekler, açık büfede servis edilen yiyecekler) (Ahuja ve ark,2007).

Gastrointestinal, solunum sistemi ve dermatolojik bulgular sorgulanmalıdır. Mevcut bir IgE aracılı reaksiyonun belirti ve bulgularını gösteriyorsa aynı besin tekrar alındığında, benzer belirtiler ortaya çıkıp çıkmadığı sorgulanmalıdır. IgE aracılı alerjilerde her alımda semptomlara neden olur, ancak gerekli olan bir eşik miktarı olabilir. Aksi takdirde, diğer besin alerjileri veya intoleransları düşünülmelidir. Yemeklerin farklı bir şekilde hazırlanması ya da daha büyük miktarlarda tüketilmesi de öyküde önemlidir. Örnek olarak,

bir hastada çırpılmış yumurtaya reaksiyon gelişebilir, ancak fırınlanmış yumurtaya gelişmeyebilir(Burks,2019a).

Hastanın, kutanöz veya solunumsal olarak şüpheli besin alerjenine maruziyeti sorgulanmalıdır. Yumurta alerjisi olan çocuklarda çiğ veya hafif pişmiş yumurtaya maruz kalındığında ürtiker yaygındır. Solunum semptomları, pişirme işlemi sırasında aerosol haline getirilmiş besin alerjenlerinin solunması ile de gelişebilir (Madsen, 2005).

Yiyeceklerin yutulması ile semptomların gelişimi arasındaki süre yine IgE aracılı ya da aracısız ayrımı açısından önemlidir. IgE aracılı reaksiyonlar tipik olarak dakikalar içinde meydana gelir, oysa hücre aracılı reaksiyonlar daha yavaş seyirli olup ortaya çıkışı birkaç saat ile günler sürebilir. Bunun bir istisnası, ete karşı IgE aracılı alerjik reaksiyonların nispeten gecikmesidir.(Burks,2019a)

Hastalarda şüpheli besini yemekten kaçınma veya reddetme öyküsü sorgulanmalıdır. Küçük çocuklar bazen daha sonra alerjen olarak onaylanan besinlerden hoşlanmazlar veya reddederler.Bu, muhtemelen besinleri denerken yaşadıkları hafif reaksiyonlardan dolayı meydana gelir. Küçük çocuklar genellikle seçici olsa da, alerjiden şüphelenildiğinde, özellikle yaygın alerjen besinler (örneğin süt, yumurta) reddedildiğinde bu davranışa dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, karışık besinleri yemekten kaçınan veya reddeden hastalarda altta yatan bir yeme bozukluğu düşünölmelidir.

Daha önce benzer öyküsü olan ve tedavi verilen hastalarda, tedavinin içeriği, tedaviye yanıt üzerinde durulmalıdır. Eğer ilaç kullanılmadıysa ne kadar sürede gerilediği, tekrarlama aralığı sorgulanmalıdır. Herhangi bir ilaç (reçetesiz anti inflamatuvar ilaçlar dahil) eş zamanlı olarak alınıp alınmadığı da sorgulanabilir. Bu ajanların alerjen emilim oranını arttırdığına inanılmaktadır (Niggeman ve ark,2014).

Sahada, acil servislerde veya acil bakım kliniğinde sağlanan akut bakım kayıtları gerekliyse alınmalı ve gözden geçirilmelidir. Bunlar, kızarma, ürtiker, hırıltı, taşikardi veya hipotansiyon gibi, hastaların kendilerinin farkında olamayacağı temel fiziksel bulguların belgelenmesini sağlayabilir (Burks,2019a).

2.4.2.Fizik Muayene

Cilt bulguları: Dermatitis herpetiformis, genellikle dirseklerin ve dizlerin ekstansör yüzeylerinde; kalça, sakrum, yüz, boyun, gövdede ve bazen de ağız içinde

simetrik olarak bulunan kaşıntılı papüler veziküler lezyonlar ile karakterizedir. (Burks,2019b)

Orofaringeal Bulgular: İzole olarak veya bir yiyeceğe verilen sistemik reaksiyonun bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Çok fazla alerjen maruziyeti olmayan hastalarda, alerji hafif seyirli olabileceği gibi oral alerji sendromu da gelişebilir(Burks,2019b). Belirtiler sadece orofarinks ile sınırlıdır ve taze, pişmemiş meyve ve sebzelerin alımı üzerine kaşıntı, dudak, dil, damak ve boğazda hafif şişlik meydana gelir(Burks ve ark,2012).Pişmiş meyve ve sebzeler ile ortaya çıkmaz. Belirtiler genellikle besin alımından sonra dakikalar içinde azalır. Buna rağmen, nadiren sistemik reaksiyonlar ve anafilaksi gelişimi bildirilmiştir (Burks ve ark,2012;Bruijnzeel-Koomen,1995).

Respiratuvar Bulgular: Besin alerjili çocuklarda diğer alerjik hastalıklar (alerjik rinit ve konjonktivit) daha yaygındır. Ek olarak konjonktival, nazal ve alt solunum yolu semptomları, anafilaksinin sık görülen bulgularındandır (Burks,2019b).Bununla birlikte, besin alerjilerinde izole alerjik rinokonjonktivit veya astım nadiren görülür.Tek istisnası, besin endüstrisinde çalışanlarda mesleki astım görülmesidir. Buna örnek; buğday proteinlerinin inhalasyonu ile oluşan "fırıncı astımı"dır (Roberts ve ark,2003).

Gastrointestinal bulgular: Alerjen bir besin alımı sonrası oluşan anafilakside bulantı, karın ağrısı, kramp, kusma veya ishal gibi özellikler daha belirgindir. Bu bulgular besin alerjisine bağlı olarak izole ortaya çıkarsa "Gastrointestinal anafilaksi" terimi kullanılır. Nadir bir durumdur (Crowe ve ark,1992).

2.4.3.Tanısal Testler

2.4.3.1.Cilt Prick Testleri:

IgE aracılı reaksiyonlar için duyarlılığı tespit etmeyi sağlar.İşlem sırasında cilt yüzeyine, cilt mast hücrelerine bağlanan IgE'yi ölçmek için alerjen eklenir. Test yapılacak ekstre, cilt bölgesine damlatılır. Sonra lanset ya da plastik uç ile epidermise ulaşması sağlanır. 10-20 dk sonra ödemin en geniş çapı ve buna dik çap ölçülerek ortalaması alınır. Pozitif kontrol için histamin, negatif kontrol için serum fizyolojik kullanılır. Ödem çapı negatif kontrolden ≥ 3 mm olan ölçümler pozitif kabul edilir (Muraro ve ark,2014).

Negatif yanıtlar, IgE'nin aracılık ettiği alerjik reaksiyon olmadığını (negatif prediktif doğruluk,>% 90) doğrulamaktadır. Bununla birlikte bir besine pozitif yanıt alınması, reaksiyona sebep olduğunu kanıtlamamaktadır (Ballmer-Weber ve ark,2018).

IgE aracılı alerjik reaksiyonları provake eden besinlerin tanımlanmasına yardımcı olmak için cilt prick testi yapılması önerilmektedir(Muraro ve ark,2014).Dermatografisi olan veya sistemik antihistaminik alan hastalarda kullanımı sınırlıdır.Test sonuçlarının faydasını en üst düzeye çıkarmak için klinik geçmişin ve hastalık patofizyolojisinin dikkate alınması gerekmektedir(Burks,2019b).



Tablo 3. Cilt prick testi ve spesifik IgE değerlerinin kestirim değerleri

Alerjen	>%95 pozitif		%50 negatif	
	CPT (mm)	sIgE (kUA/l)	CPT (mm)	sIgE(kUA/l)
Süt	≥8 (2 yaş altında ≥6)	≥15 (1 yaş altında ≥5) ≥11.1 (2 yaş altında) ≥11.7 (4 yaş altında) ≥13.7 (6 yaş altında)		≤2
Yumurta	≥7 (2 yaş altında ≥5)	≥7 (2 yaş altında ≥2)	≤3	≤2
Fıstık	≥6 (2 yaş altında ≥4)	≥14	≤3	≤2
Buğday		≥26		
Balık		≥20		
Soya		≥30		

CPT: Cilt prick testi

sIgE: Spesifik IgE

2.4.3.2.Serum Spesifik IgE Ölçümü

IgE aracılı besin alerjisini değerlendirmek için kullanılan başka bir yöntemdir (Hamilton ve ark,2004).Spesifik IgE immunassay yöntemleri ile ölçülmektedir.Dolaşımdaki besine özgü IgE antikorları ölçülür. Sonuçlar kU/L biriminden verilmektedir (Boyce ve ark,2011).

Besine spesifik IgE seviyelerinde yükselme, klinik reaksiyon riskindeki artış ile ilişkilidir, ancak genellikle reaksiyon şiddeti ile çok iyi korelasyon göstermez.Sistemik reaksiyon riski yoktur ve hastanın kullandığı ilaçlardan etkilenmez (Sicherer ve ark,2010).

2.4.3.3.Yama Testi

Atopi yama testi, besin içeren bir çözeltinin cilde 48 saat boyunca topikal olarak uygulanmasını içeren ve IgE aracılı olmayan besin alerjisinin teşhisinde bazı umutlar veren başka bir cilt testi çeşididir. Bununla birlikte, standartlaştırılmış reaktifler, uygulama

yöntemleri veya yorumlama için kılavuzlar yoktur ve bu tür testler araştırma ortamları dışında önerilemez (Niggeman ve ark,2000).

Yama testi, duyarlılaştırılmış deneklerdeki gecikmeli tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını ortaya çıkaran bir yöntemdir (Mehl ve ark,2006,Muraro ve ark,2014).



2.4.3.4.EliminasyonDiyeti

Tanı amacıyla eliminasyon diyeti yapılması; diyet öyküsü, spesifik IgE ve prick testi sonuçlarına dayanarak şüphelenilen besinin diyetten uzaklaştırılmasıdır (Muraro ve ark,2014).

Deneme için yapılan eliminasyon diyetleri süre ile sınırlı tutulmalıdır. IgE aracılı reaksiyonlarda bir yanıt görmek için genellikle iki haftalık bir süre yeterlidir. IgE aracılı olmayan mekanizmalarla oluşan reaksiyonların çözümü haftalar alabilir. Önemli besinler için uzun süreli eliminasyon yapan çocuklarda beslenme değerlendirilmelidir (Lozinsky ve ark,2015).

Bazı alerji uzmanları tarafından, eozinofilik özofajit gibi çoklu besin alerjilerinin değerlendirilmesinde aşırı hidrolize veya amino asit bazlı formüllerle uygulanan elementer diyet kullanılmaktadır (Aceves,2019).

Tanısal eliminasyon diyetleri, hasta ve klinisyene bağlı değişkenlerden etkilenir. Besinlerin başarılı bir şekilde elimine edilmesi, etiket okuma, karşılıklı temas ve alerjen detayları konusunda bilgilendirmeyi gerektirir. Kesin tanı için besin provokasyon testi yapılmalıdır (Sicherer,2019)

2.4.3.5.Provakasyon Testleri

Şiddetli reaksiyonları önlemek için IgE aracılı besin alerjisi şüphesi olan hastalarda oral besin provakasyonları titre edilmiş dozlarla yapılmalıdır (Nowak ve ark,2009).

Besinprovokasyon testleri açık, plasebosuz ya da tek kör ve çift kör plasebo kontrollü(ÇKPKBPT) olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır (Nowak ve ark,2009). Açık ve tek kör provakasyon testlerini uygulamak, klinikte pratik bir yaklaşımdır. Ancak testi yapan hasta ya da hekim tarafından, sonuçların yanlış pozitif yorumlanması dezavantajdır (Leung ve ark,2010).Çift kör plasebo kontrollü besin provakasyon testi (ÇKPKBPT) tanıda 'altın standart' tır.Reaksiyon oluşturması muhtemel olmayan besinler için açık provakasyon veya tek kör provakasyon yapılabilir, ancak bu metodlarla pozitif reaksiyonların, süt çocukları dışında ÇKPKBPT'leri ile doğrulanması gereklidir.ÇKPKBPT öncesinde şüpheli besin testten 7-14 gün önce diyetten çıkartılır (Nowak ve ark,2009)

Şüpheli besin az miktarda başlanarak kademeli olarak uygulanır. Semptomlar ortaya çıkana ya da besin miktarı makul bir düzeye ulaşana kadar 15-20 dakikada bir doz

iki katına çıkarılır (Leung ve ark,2010). Objektif semptomlar ortaya çıkarsa (örneğin ürtiker) provakasyon testi durdurulmalıdır; subjektif yakınmalar testi durdurmak için bir kriter değildir(Sampson ve ark,2012). Provakasyon testinin pozitif olduğuna dair şüphe duyulduğunda, dozlar arasındaki zaman aralığı bir sonraki doz verilmeden önce uzatılabilir. Diğer yaklaşım aynı dozun tekrarlanmasıdır. Belirtiler ve zaman bakımından reaksiyonlar dikkatlice kaydedilmelidir (Nowak ve ark,2009).

Besin provakasyon testleri, hastanın klinisyen gözetimi altında şüpheli bir yiyecek yediği, yapılandırılmış protokollerdir (Burks,2019a). Bu testler sadece besin alerjik reaksiyonlarına aşına olan alerji uzmanları tarafından ve anafilaksiyi tedavi etmek için gerekli ilaçlar, ekipman ve personel ile donatılmış ortamlarda yapılmalıdır. (Sicherer ve ark,2010)

2.5.BESİN ALERJİLERİNDE TEDAVİ

Besin alerjisinde temel tedavi alerjiye sebep olan besinin diyetten çıkarılmasıdır (Sicherer ve ark,2010). İnek sütü alerjisi olan 6 ay altındaki hastalar için anne sütünün kontraendike olduğu durumlarda uygun hidrolize formülalar seçilerek tedaviye eklenebilmektedir. (Burks ve ark,2012)

Medikal tedavide; genellikle IgE aracılı akut acil reaksiyonlarda epinefrin, antihistaminik ve sistemik steroidler kullanılmaktadır (Boyce ve ark,2010; Choo ve ark,2010).

2.5.1.Akut Reaksiyonların Tedavisi

Günümüzde besine bağlı alerjik reaksiyonların önlenmesi için önerilen hiçbir ilaç yoktur.Epinefrin, akut, şiddetli sistemik alerjik reaksiyonların (anafilaksi) tedavisinde temeldir(Niggeman ve ark,2014). Antihistaminikler tek başına akut alerjik reaksiyonları tedavi etmek için uygulandığında, hastalar daha belirgin semptomlar açısından izlenmelidir. Belirtiler daha şiddetli hale gelirse, epinefrin derhal uygulanmalıdır (Burks ve ark,2012).

Şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar için hafif semptomların başlangıcında epinefrin uygulanabilir (Sampson ve ark,2006). Bir hastada anafilaksiden şüphelenildiğinde, hastanın alt ekstremiteleri yükseltilmeli; ayağa kalkmamalı ve hareket etmemelidir çünkü bunun şiddetli anafilaksi vakalarında ani ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir (Pumphrey ve ark,2003).

Hastanın semptomları devam ediyorsa, epinefrin dozunun 5-15 dakika sonra tekrarlanması gerekebilir (Burks ve ark 2012). Besin kaynaklı anafilaksi için epinefrin alan hastalar acil servise gözlem için götürülmelidir, çünkü olguların %20'sinde bifazik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (Turner ve ark,2019, Pourmand ve ark,2018). Sistemik kortikosteroidler genellikle bifazik veya uzun süreli anafilaktik reaksiyonları önlemek için önerilmektedir, ancak bunların kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir(Burks ve ark, 2012, Pourmand ve ark,2018).Anafilaksi gelişen hastalar için uygun gözlem süresi 4-6 saattir. Şiddetli ya da refrakter semptomları olan hastalarda uzun süreli gözlem veya hastaneye yatış gerekebilir (Sampson ve ark,2006).

Anafilaksi riski ve besin eliminasyonu, besin alerjisi olan hastalarda ve bakıcılarında endişe yaratabilir ve yaşam kalitesini azaltabilir. Besin alerjisinin yönetilmesi ile ilgili eğitim verilmesi; hasta ve bakıcının diyetle uyumunu kolaylaştırıp, yaşam kalitesini arttırabilir (Boyce ve ark,2010;Contreras-Porta ve ark,2016).

2.5.2. Diyet ve Beslenme Önerileri

Besin alerjisi tedavisinin ilk ve en önemli adımı etken olan besinin diyetten tamamen çıkarılmasıdır. Hastalar ve bakıcılar etiket okuma konusunda eğitilmelidir (Burks ve ark, 2012). Avrupa alerji ve klinik immunoloji derneği tarafından alerji gelişimini önlemesi sebebiyle özellikle yaşamın ilk 4-6 ayında sadece anne sütü önerilir (Valenta ve ark). IgE aracılı besin alerjilerinde ciddi IgE aracılı semptomları olanlarda diyetin 12-18 ay devam etmesi önerilir (Altıntaş ve ark,2017). Hidrolize ve yarı hidrolize formülalar sadece alerji riski yüksek ve emzirmenin mümkün olmadığı hallerde önerilmektedir (Valenta ve ark). Özellikle süt alerji tanılı çocuklarda yoğun hidrolize süt protein formülaları ya da amino asit bazlı formülalar kullanılmaktadır (Burks ve ark,2012). Aminoasit bazlı formüller şiddetli gastrointestinal bulguları olanlarda daha etkili olabilmektedir (Worm ve ark,2015). Formülaların koruyucu etkileri üzerine yapılan çalışmalarda inek sütü alerjisi dışındaki besinlerde etkinliği gösterilememiştir. Hidrolize Formula mamalar maliyetli olması hastaların kullanımını sınırlandırmaktadır (Burks ve ark 2012).

Süt ve süt ürünlerinin uzun süreli eliminasyonu planlanıyorsa anneye takviye edici olarak günlük ihtiyacı olan 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini desteği verilmelidir (Worm ve ark,2015).

2.5.3.İmmünoterapi

Besin alerjisi günümüzde çok yaygındır ve son 15-20 yıl içerisinde prevalansı giderek artmaktadır. Günümüzde besin alerjisinin yönetiminde,eliminasyon diyetleri ve tesadüfi besin alımı sonrası gelişen acil reaksiyonlarda medikal tedaviler kullanılmaktadır (Wood,2016). Alerjenlerin tamamen öğünden çıkarılması tedavide yeterli değildir ve hastalar maruziyet riski taşırlar (Sicherer ve ark,2018). Besin alerjileri sıkı elimasyon diyetleri, nutrisyonel yetersizlikler ve hayatı tehdit edici acil reaksiyonlar sebebiyle hayat kalitesini düşürmektedir (Wood,2016).

Sıklıkla tolerans gelişmesine rağmen fındık ve fıstık alerjisi olan birçok hastada ve süt, yumurta alerjisi olan hastaların önemli bir kısmında persistan seyretmektedir. İmmünoterapinin amacı; hastaya artan dozlarda spesifik alerjenleri vererek zamanla desensitizasyon gelişimini sağlamaktır. Mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte; regülatör T hücre yanıtını uyardığı ve T helper hücre yanıtını baskıladığı bilinmektedir. Alerjen spesifik IgG4 antikor salınımını artırmaktadır. Aynı zamanda mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu baskılayarak mediyatör salınımını azaltmaktadır (Wood,2016). Besin alerjisinde immünoterapi oral, sublingual veya epikutanöz olarak uygulanmaktadır (Altıntaş ve ark,2017).

Geçtiğimiz yıllarda, immünoterapi astım, alerjik rinit ve venom alerjisi tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır. (Wood,2016) Ancak anafilaksi gibi yan etki risklerinin olması nedeniyle rutin kullanımda önerilmektedir (Altıntaş ve ark,2017). Klinik pratikte uygulanmadan önce immünoterapinin etkinliğini, güvenilirliğini belirlemek için daha geniş, iyi tasarlanmış, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar gereklidir (Wood,2017).

2.6.BESİN ALERJİSİNDE İZLEM

Besin alerjisi olan çocuk, büyümenin normal olduğundan ve yeterli beslenmenin sağlandığından emin olmak için hem çocuk doktoru hem de alerji uzmanı tarafından düzenli olarak izlenmelidir. (Worm ve ark,2015).Besin eliminasyonu yapılırken amaç hem besin alerjisi reaksiyonlarının önlenmesi hem de alerjiden kısıtlı diyet çerçevesinde optimal beslenmenin sürdürülmesidir (Altıntaş ve ark,2017).

Alerji uzmanı, eliminasyon diyetinin düzenli yapıldığından, reaksiyonların hızlı tanındığından ve uygun şekilde değerlendirildiğinden emin olmak için tüm kaza risklerini ve besin reaksiyonlarını gözden geçirmelidir Epinefrin otoenjektörleri tüm ortamlarda

(uygunsa) mevcut olmalıdır. Bakıcıların yönetim planını anladığından emin olunmalıdır. En önemlisi, reaksiyonla sonuçlanmayan tesadüfi maruziyetler sonrasında alerjinin geçtiği düşünülerek tekrar değerlendirilmelidir (Worm ve ark,2015).

Eliminasyon diyetlerinin gereksiz uzun süreli yapılmasını önlemek amacıyla, klinik durum düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (Worm ve ark,2015).Tolernas gelişimini tekrar değerlendirme bireye özgü olmalıdır. Yer fıstığı ve diğer ağaç fındığına bağlı alerjenler geç düzelmekte veya tolerans gelişimi zor olduğu için 2 yılda bir yükleme testleri yapılabilir (Altıntaş ve ark,2017).

İnek sütü alerjisi olan bebeklerde inek sütü yerine kullanılacak birçok seçenek vardır. Bebek ve küçük çocuklarda bu ürünlerin kullanılması büyüme ve gelişme için önemlidir. Özellikle 6 aydan küçük çocuklarda, tamamlayıcı beslenmeye geçinceye kadar bu formüller tüm ihtiyaçları karşılayabilirler (Altıntaş ve ark,2017). Bir kohort çalışmasında popülasyondaki inek sütü alerjili hastaların ilk yıl içinde %56'sının, ikinci yılda %77'sinin, üçüncü yılda %87'sinin, beşinci ve on yıl arasında %92'sinin ve on beşinci yılda %97'sinin alerjilerinin düzeldiğini bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların %80'inin 3 ila 4 yaşında inek sütü alerjisine karşı tolerans geliştiğine işaret etmektedir. Retrospektif çalışmalarda inek sütü alerjisine karşı tolerans gelişme süresinin farklı olacağı bildirilmiştir (Host ve ark,2002). Üç aydan az anne sütü ile beslenen ve inek sütü alerjisine bağlı alerjik proktit ile başvuran bebeklerde 6 ile 23 ay arasında tolerans geliştiği saptanmıştır (Sorea ve ark,2003). Tolerans değerlendirmek için fıstık,balık alerjilerinde tekrar provakasyon testi önerilmez. İnek sütü ve yumurta alerjisinde küçük çocuklar 6-12 ayda bir; büyük çocuklar ise 12-18 ayda bir yapılan testlerle yeniden değerlendirilmelidir (Worm ve ark,2015). Tolerans gelişimini değerlendirmede son yıllarda önerilen diğer bir yöntem ise spesifik IgE düzeyine göre karar vermektir (Altıntaş ve ark,2017).

IgE aracılı besin alerjisi olan hastalar alerjene maruz kaldığında anafilaksi riski vardır. Bu sebeple, IgE aracılı yumurta alerjisi olan hastalara yumurta proteini içeren aşılarda yapılsa anafilaksi ortaya çıkabilmektedir. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı yumurta proteini (ovalbumin) içerir. Yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu aşılarda, yumurta alerjili hastalar için risklidir. Güncel kullanılan aşılarda yumurta proteini konsantrasyonu çok düşüktür. Ancak bu aşılarda, yumurta alerjili hastaların güvenliği için yapılmaktadır ve birçok ciddi reaksiyon öyküsü olanlarda bile önerilmektedir. (Boyce ve ark,2010).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Şekli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015-Aralık 2018 arasında spesifik IgE değeri ve cilt prick testi pozitif olan hastalar retrospektif olarak hastane bilgi işlem sisteminde tarandı. 430 hastada en az bir besin alerjisi pozitifliği olan ve 0-5 yaş arası hastalar dâhil edildi. 289 hastanın dosya kayıtlarına ulaşıldı. Retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başvuru yaşları, klinik özellikleri, aile öyküsü, laboratuvar bulguları incelendi. Bu kapsamda ailede ya da kendisinde benzer atopi öyküsü kaydedildi. Alerjik reaksiyon geliştiği belirtilen besinler, besin alımını sonrası oluşan reaksiyonlar, diyet süreleri, izlemleri ve besin yükleme testi sonuçları kaydedildi.

Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri, cilt prick testleri, serum spesifik IgE değerleri, diyet süreleri, diyete ve besin yükleme testine yanıtları kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Pediatrik Alerji kartlarındaki kayıtları kullanılarak toplandı.

Cilt prick testinde negatif kontrolden 3mm ve üzerindeki pozitif kabul edilmiştir. Spesifik IgE değerleri için 0,35 kUa/L üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızın spesifik IgE değerleri 2015-2017 yılları arasında AP22 Speedy cihazı yardımıyla ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. 2017 yılından itibaren IMMULİTE 2000 3gAllergy ile çalışılmıştır.

Hastaların tolerans gelişimi eliminasyon diyeti sonrasında yapılan besin yükleme testleri ile belirlendi. Reaksiyon gelişmeyen hastalar tolerans gelişenler olarak kabul edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri;

- Hastaların 5 yaş altı olması,
- Cilt prick testi ya da spesifik IgE değerinin en az birinin pozitif olması,
- Eliminasyon diyeti veya provakasyon testi yapılarak besin alerjisi tanısı konulmuş olmasıdır.

3.2 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde “The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 22.0” istatistik analiz programı kullanıldı. Çalışmadaki veriler için tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma (SS), minimum,

maksimum ve median değerler) kullanıldı, veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Ortalamalarla birlikte standart sapma (SS) hesaplandı. Normal dağılıma uyan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı, p değeri <0,05 olan değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Bu alışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 12 Temmuz 2019 tarih ve 2019/2004 sayılı kararı ile onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015- Aralık 2018 arasında besin alerjisi şikayetleri olan 430 vaka tarandı. Tüm hastalar cinsiyet, yaş, özgeçmiş ve soygeçmiş, klinik bulgular, laboratuvar bulgular, aldıkları diyet ve yanıtları değerlendirildi. Bu değerlendirme sonrasında IgE aracılı besin alerjisi tanısı alan kayıtlarına ulaşılabilen 289 vaka çalışmaya dahil edildi.

4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın 109'u (% 37,7) kız, 180'i (% 62,3) erkek; yaş ortalaması $14,54 \pm 12,32$ ay ve ortancası 10 ay (1-60) olarak belirlendi. Takip süreleri ortalama $11,93 \pm 12,45$ aydı. Ortancası ise 7 ay (0,5-59) olarak saptandı.

Polikliniğe en sık başvuru şikayeti döküntü, kaşıntı ve ishaldi. Hastaların başvuru şikayetleri; ishal(%15,9), hırıltı(%14,2), öksürük(%12,5), kusma(%11,4), huzursuzluk(%8,7), anafilaksi (%5,5), kanlı ishal(%4,5), anjioödem (%3,1) kabızlık(%2,8), reflü(%2,1) idi. Ayrıntılı olarak Tablo 4.1'de verilmiştir.

Atopi öyküsü olanların %76,6'sında tolerans gelişimi izlendi. Persistant seyreden 18 hasta olup 10'unda yumurta, 8'inde sütünetken olduğu saptandı. Ailede atopi öyküsü olan hastalarda tolerans gelişimi %90,5'ti. Persistant seyreden 12 hastanın; %75'inde yumurta, %17'sinde süt, %8'inde ise kuruyemişin etken olduğu saptandı.

Tablo 4.1.Hastaların başvuru anı şikayetlerinin popülasyondaki dağılımı ve cinsiyete göre karşılaştırılması

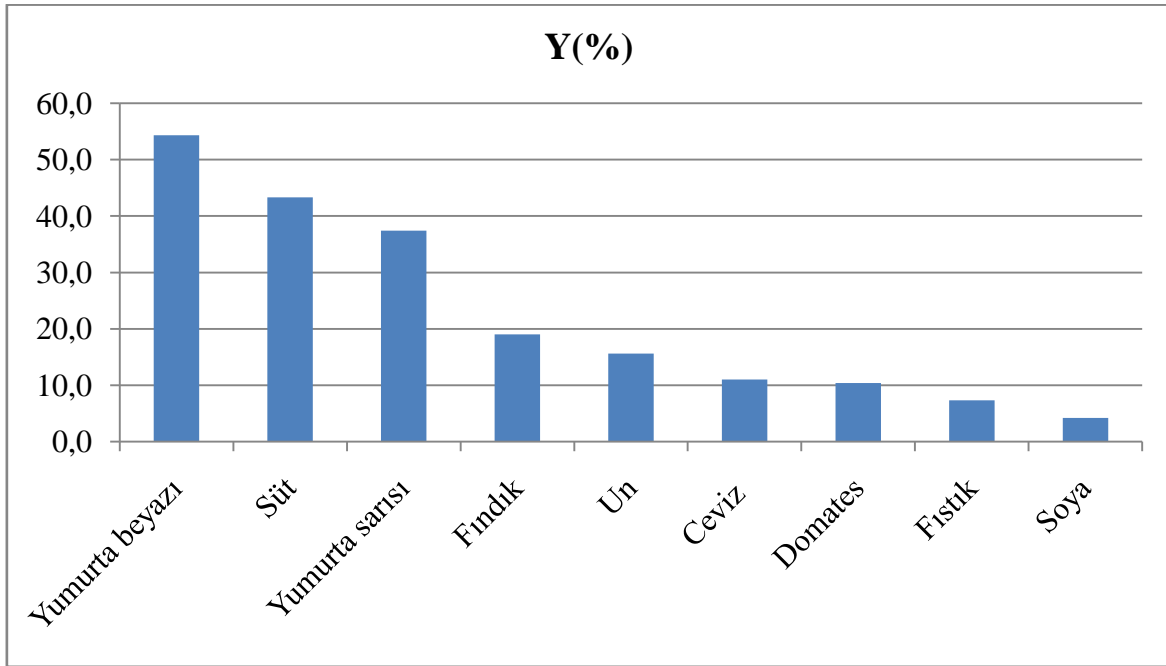
Şikayetler	Kız	Erkek	Toplam	P
	n=109	n=180	n=289	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Egzema	36 (33,3)	82 (45,5)	118 (40,8)	0,03
Ürtiker	26 (23,9)	36 (20)	62(21,5)	0,46
Kaşıntı	27(24,8)	46 (25,5)	73(25,3)	1,00
İshal	15 (13,8)	31 (17,2)	46 (15,9)	0,5
Hırıltı	16 (14,7)	25 (13,9)	41(14,2)	0,86
Peroral eritem	15 (13,8)	15(8,3)	30 (10,4)	0,16
Kusma	19 (17,4)	14 (7,8)	33(11,4)	0,02
Öksürük	16 (14,7)	20 (11,1)	36(12,5)	0,46
Huzursuzluk	8 (7,3)	17 (9,4)	25(8,7)	0,67
Anaflaksi	6 (5,5)	10 (5,6)	16 (5,5)	1,00
Anjioödem	3 (2,8)	6 (3,3)	9(3,1)	1,00
Kanlı ishal	5 (4,6)	8 (4,4)	13(4,5)	1,00
Kabızlık	4(3,7)	4(2,2)	8(2,8)	0,48
Reflü	2(1,8)	4 (2,2)	6(2,1)	1,00

4.3 Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tüm hastaların IgE, gıda prick ve spesifik IgE değerleri değerlendirildi. Hastaların spesifik IgE sonuçları baz alınarak alerjene göre dağılımına bakıldığında %36,5'unda sadece süt, %22,2'sinde sadece yumurta %36,5'unda süt ve yumurta birlikte, %2,1'inde kuruyemiş %2,6'sında ise çoklu besin alerjisi olduğu görüldü.

Hastaların %91,3'ünde prick testinde duyarlılık mevcuttu. Gıda prick test sonuçlarına göre hastaların %54,3'ündeyumurta beyazına, %43,3'ünde süte, %37,4'ünde yumurta sarısına, %19'unda fındığa, %15,6'sında buğday ununa,%11,1'inde cezive, %10,4'ünde domatese, %7,3'ünde fıstığa, %4,2'sinde soyaya karşıduyarlılık saptandı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2.Hastaların cilt prick testi sonuçlarına göre alerjenlerin sıklığı



Hastaların %68,7'sinde alerjene yönelik spesifik IgE değerinde yükseklik mevcuttu. Hem prick testinde duyarlılık hem de spesifik IgE değerinde yükseklik saptananlar; popülasyonun %51,6'unu oluşturuyordu. Bu hastaların %79,9'unda tolerans geliştiği, %20,1'inde ise alerjinin devam ettiği saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$).

Hastaların %8,7'sinde prick testi negatifti. Bu hastaların %18,7'sinde ise çoklu besin alerjisi mevcuttu. İki'den fazla besine alerjisi; çoklu besin alerjisi olarak tanımlandı.

Prick testinde duyarlılık saptananların %86,7'sinde ilerleyen zamanda tolerans gelişimi izlendi. Prick testinin duyarlı olmasıyla tolerans gelişimi arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Persistan seyreden 35 hastanın 18'inde süt, sekizinde yumurta beyazı, sekizinde yumurta sarısı, birinde ise kuruyemiş alerjisi olduğu saptandı ($p > 0,05$).

Hastaların alerjene yönelik süt, yumurta beyazı, yumurta sarısı, gıda karışım, kazein, triptaz, spesifik IgE düzeyleri incelendi. Hastaların bulguları cinsiyete göre değerlendirildi. Arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların spesifik ve total IgE değerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların başvuru ay IgE ve spesifik IgE düzeylerinin cinsiyete göre özellikleri

	Kız n:109	Erkek n:180	P
Başvuru zamanı (ay)	14,01±11,09* 10(2-48)** 109***	12,65±11,48 8(1-59) 180	0,105
IgE(IU/mL)	71,53±99,31 25,5(5-647) 94	137,12±228,98 46(12-1700) 151	0,007
Süt (kU/L)	6,51±11,67 1,76(0,37-58) 38	7,49±16,08 2,38(0,35-10) 65	0,803
Yumurta beyazı (kU/L)	8,32±11,43 4,64(0,43-43) 23	9,22±17,50 2,55(0,35-10) 70	0,463
Yumurta sarısı (kU/L)	9,44±25,17 2,35(0,51-10) 15	3,78±5,03 1,50(0,36-21,40) 30	0,289
Gıda karışım (kU/L)	1,14±0,99 0,65(0,3-2,9) 10	2,92±3,90 1,33(0,3-15) 21	0,139
Kazein (kU/L)	2,78±4,61 (0,24(0-8) 3	5,91±16,21 0,57(0-52) 10	0,734

*Ortalama±Standart sapma, ** Ortanca (minimum-maksimum) ***n

IgE değeri bakılan 245 hastanın %38'i kız, %62'si erkekti. Kız hastaların total IgE düzeyi ortalama 14,01±11,09 IU/mL, ortanca 10(2-48) IU/mL olarak saptandı. Erkek hastaların total IgE düzeyi ortalama 12,65±11,48 IU/mL, ortanca 8(1-59) IU/mL olarak saptandı (p>0,05).

Tolerans gelişen ve persistant seyreden hastalarda şikayetlerin görülme sıklığı değerlendirildi. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4.Hastaların başvuru anı şikayetlerinin popülasyondaki dağılımı ve tolerans yönünden karşılaştırılması

Şikayetler	Tolerans	Persistent	Toplam	P
	n=259	n=30	n=289	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Egzema	97 (37,4)	21 (70)	118 (40,8)	0,02
Ürtiker	51 (17,6)	11 (36)	62(21,5)	0,13
Kaşıntı	65 (25)	8 (26)	73(25,3)	0,84
İshal	43 (16,6)	3 (10)	46 (15,9)	0,32
Hırıltı	35 (13,5)	6 (20)	41(14,2)	0,61
Peroral eritem	25 (9,6)	5 (17)	30 (10,4)	0,38
Kusma	29 (11,2)	4 (13,3)	33(11,4)	1,00
Öksürük	32 (12,3)	4 (13,3)	36(12,5)	1,00
Huzursuzluk	24 (9,3)	1 (3,3)	25(8,7)	0,33
Anaflaksi	13 (5)	3 (10)	16 (5,5)	0,42
Anjioödem	7 (3)	2 (6,7)	9(3,1)	0,3
Kanlı ishal	11 (4,2)	2 (6,7)	13(4,5)	0,66
Kabızlık	7 (3)	1 (3,3)	8(2,8)	1,00
Reflü	6 (2,3)	0 (0)	6(2,1)	1,00

Yüksek spesifik IgE değerleri olan hastaların %84,2'sinde tolerans geliştiği saptandı. Spesifik IgE değerleri negatif saptananlarda ise tolerans gelişimi %93,6 idi. Spesifik IgE değerlerine göre tolerans değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Spesifik IgE değeri yüksek ve persistent hastalarda alerjenler; sıklık sırasıyla süt (%7), yumurta beyazı (%4,1), yumurta sarısı (%4,1), kuruyemiş (%0,6) olarak belirlendi.

Yüksek spesifik IgE değeri olan ve tolerans gelişen hastalarda alerjenler sırasıyla süt (%26,5), yumurta (%21,3), süt ve yumurta (%17,3), yumurta ve kuruyemiş (%3,6) idi.

Süt spesifik IgE değeri yüksek olan hastaların %89,4'ünde, yumurta spesifik IgE değeri yüksek olan hastaların %88,7'sinde tolerans gelişimi tespit edildi. Süt ve yumurta spesifik IgE değerleri birlikte yüksek olanların ise %76,7'sinde tolerans gelişimi saptandı. Yumurta ve kuruyemiş spesifik IgE değerleri yüksek olan 9 hastanın 5'inde tolerans gelişimi belirlendi.

. Hastaların (%87) 254'ünde tolerans geliştiği saptandı. Hastalara verilen diyet süresi ortalama $6,95 \pm 5,33$ ay, ortanca 6 ay (0,5-24) idi. 32 hastaya besin yükleme testi yapılmıştı. Besin yükleme testlerinin yapılma zamanı ortalama $10,23 \pm 7,43$ ay, ortanca 8 ay (1-29 ay) olarak belirlendi.

Hastalar, tolerans gelişen grupta ilk başvuru yaşları, aldıkları diyet süresi, total ve spesifik IgE değerleri değerlendirildi. Diyet süresi ile tolerans arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Tolerans gelişen hastaların diyet süresi ortalama $6,28 \pm 4,95$ ay, ortanca 5 (0,5-24) ay olarak tespit edildi. Persistant hastaların diyet süresi ortalama $10,23 \pm 5,94$ ay, ortanca 9,5 (2-24) aydı.

Total IgE değerleri ile tolerans arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,004$). Total IgE değeri 52,5 IU/ml üzerinde persistant seyretmesi açısından sınır değer alındığında pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri ise %75,9 idi. Sensivitesi %68,9, spesifitesi %66,3 olarak saptandı. (Tablo 4.7)

Hastalarımızın 253'ü iki yaş altında, 36'sı 2-5 yaş arasındaydı. İki yaş altı hastaların %36,7'si kız, %63,3'ü erkekti. İki yaş altı ve üstü iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,46$). Tolerans gelişen 254 hastanın 219'u (%86,2) iki yaş altındaydı. Persistant olan hastaların yalnızca biri 2-5 yaş arasındaydı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,1$). (Tablo 4.6)

Gıda prick testinde duyarlılık saptananların %88,3'ü, spesifik IgE değeri yüksek olanların %88,9'u iki yaş altındaydı. İki yaş altında alerjenler sırasıyla süt (%20,9), yumurta (%20,1), süt ve yumurta (%16,9), yumurta ve kuruyemiş (%3,2) idi ($p = 0,07$). Çoklu besin alerjisi olan hastaların %17,6'sı iki yaş altında, %1'i 2-5 yaş arasındaydı ($p = 0,02$).

Tablo 4.5. Hastaların başvuru ay IgE ve spesifik IgE düzeylerinin; remisyona girme ve devam etmelerine göre özellikleri

	Tolerans n:259	Persistan n:30	P
Başvuru zamanı (ay)	13,59±11,66* 9(1-59)**	10,09±8,11 7(3-48)	0,167
IgE	100,89±185,76 31(5-1700)	194,38±222,69 115(8,25-827)	0,004
Süt	7,13±15,57 2,29 (0,35-100)	7,10±8,55 4,20 (0,4-26,9)	0,498
Yumurta beyazı	9,04±16,79 3,42(0,35-100)	8,81±13,58 2,50(0,47-46,70)	0,782
Yumurta sarısı	6,90±17,10 1,75 (0,42-100)	1,86±2,41 0,83 (0,36-8,37)	0,068
Gıda karışım	2,60±3,68 0,98(0,3-15)	1,32±0,60 1,25(0,4-2)	0,960
Kazein	0,59±0,83 0,12(0-2)	9,13±19,11 0,63(0-52)	0,085

*Ortalama±Standart sapma, ** Ortanca (minimum-maksimum)

Persistent seyirli iki yaş altı hastaların 17'si(%50) süt, 8'i(%23,5) yumurta beyazı, 8'i(%23,5) yumurta sarısı, 1'i(%3) kuruyemiş alerjisi olduğu saptandı. 2-5 yaş arasında persistent seyreden sadece 1 hastada saptandı ve süt alerjisi olduğu görüldü (p= 0,07). İki yaş altı hastaların %38,8'inde atopi, 2-5 yaş arasındaki hastaların ise %18'inde atopi mevcuttu(p= 0,06). Ailede atopi öyküsü olan hastaların %86,5'i iki yaş altındaydı.

Gıda prick testinde yumurta beyazı duyarlılığı saptananların %95,5'i iki yaş altındaydı (p<0,001). İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Yumurta sarısı duyarlılığı olanların ise %94,4'ü iki yaş altındaydı (p= 0,006). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Egzama şikayeti ile başvuran hastaların %96,6'sı 2 yaş altındaydı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). İshal şikayeti ile başvuran hastaların tamamı 2 yaş altındaydı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Egzama şikayeti ile başvuran hastaların (%82,2) 97'sinde tolerans izlendi.

Ürtiker şikayeti ile başvuran hastaların (%82,3) 51'inde tolerans izlendi. Hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$). Ürtikeri olan ve persistant seyreden hastaların % 8,1'inde yumurta beyazı, %6,5'inde süt, %1,6'sında yumurta sarısı, %1,6'sında kuruyemiş etkendi. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).Anafilaksi şikayeti ile başvuran hastaların (%81,3) 13'ünde tolerans izlendi. Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,42$). Persistant seyreden üç hastanın ikisinde süt, birinde yumurta sarısı etkendi. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Süt alerjisi hastaların 219'unda mevcuttu. Süt alerjisi olan hastaların %61,2'si erkek %38,8'i kızdı. %86,8'i 2 yaşın altındaydı. İki yaş grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,31$). İki yaş altındaki süt alerji tanılı hastaların %87,7'sinde tolerans gelişimi gözlemlendi. Yaş grupları arası anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,09$).

Hastaların %36'sında kendisinde atopi öyküsü mevcuttu %25'i persistan seyretti. Aile öyküsü %26,9'unda olup %10'u persistan seyretti. Süt alerjili 2 yaşından küçük hastalarda şikayete göre tolerans gelişim yüzdeleri Tablo 4.6 'da verilmiştir.

Hastaların (%16,4) 36'sında egzama mevcuttu. Egzema ve süt alerji tanısı olan hastalarda yaşa göre değerlendirildi. Tamamı 2 yaş altındaydı ($p=0,006$). Tolerans gelişimine göre değerlendirildiğinde%80,6'sında tolerans geliştiği gözlemlendi. ($p= 0,17$).Anafilaksi, süt alerjili hastaların 8'sinde (%3,7) görüldü. Bu hastaların tamamı 2 yaşın altındaydı. Tolerans gelişimi açısından değerlendirildi ve hastaların %87,5'inde tolerans geliştiği görüldü. Yalnızca bir hasta persistant seyretti. Süt alerjili hastaların üçünde reflü şikayeti mevcuttu. Bunların tamamı 2 yaş altındaydı ve tolerans gelişimi izlendi. 8'inde (%3,7) anjiyoödem mevcuttu. Bu hastaların 7'si 2 yaş altındaydı ve hepsinde tolerans gelişimi izlendi.

Süt alerjili hastalardan biri eozinofilik özefajit tanısı aldı. Bu hasta 2 yaş altındaydı. Takipte tolerans gelişimi izlendi.

Tablo 4.6. 2 yaş altı süt ve yumurta alerji tanılı hastaların tolerans gelişimi ve başvuru şikayetlerinin dağılımı

Klinik Özellikler	SÜT		YUMURTA	
	Tolerans n:165	Persistent n:25	Tolerans n:169	Persistent n:41
Cilt Bulguları				
Ürtiker	24 (%15)	6(%24)	26(%15)	11(%27)
Egzama	29(%18)	7(%28)	60(%35)	19(%46)
Eritem	9(%5)	4(%16)	7(%4)	5(%12)
Kaşıntı	29(%18)	4(%16)	38(%22)	88%20)
Anjiödem	6(%4)	1(%4)	2(%1)	2(%5)
GastrointestinalBulgular				
Kusma	12(%7)	4(%16)	13(%8)	5(%12)
İshal	15(%9)	1(%4)	32(%19)	1(%2)
Kanlı İshal	5(%3)	1(%4)	8(%5)	1(%2)
Reflü	3(%2)	0	4(%2)	0
Huzursuzluk	5(%3)	0	12(%7)	1(%2)
Kabızlık	3(%2)	1(%4)	4(%2)	1(%2)
Respiratuvar Bulgular				
Öksürük	15(%9)	1(%4)	18(%11)	2(%5)
Hırıltı	12(%7)	1(%4)	22(%13)	4(%10)
Anafilaksi	7(%4)	1(%4)	7(%4)	3(%7)

227 hastada yumurta alerjisi saptandı. Bu hastaların%32,6'sı kız %67,4'ü erkekti. Bunların %92,5'i 2 yaşın altındaydı. Yaşa göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Yumurta alerjisi olan hastaların %81,1'inde tolerans gelişti.

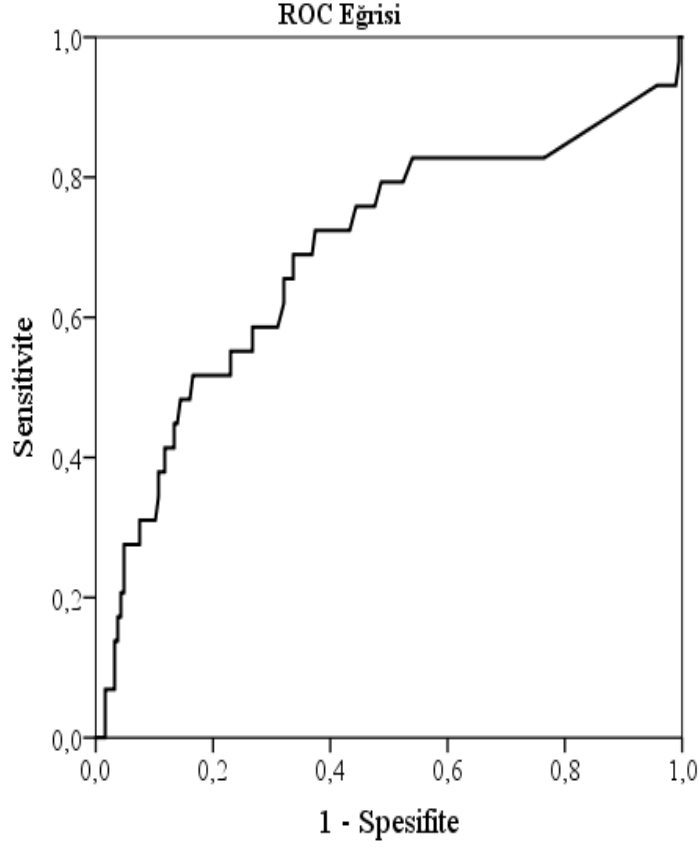
Atopi öyküsü %22,5'inde mevcut olup %98'i 2 yaş altındaydı. Hastaların %35,6'sında ailede öyküsü olup %85,2'sinde tolerans gözlemlendi. Yumurta alerjili 2 yaş altı hastalarda şikayete göre tolerans gelişimi yüzdeleri Tablo 4.6 'da verilmiştir.

Hastaların 79'unda (%34,8) egzama şikayeti mevcuttu. Egzaması olan yumurta alerjili hastalar yaş aralığına göre değerlendirildi. Tamamı iki yaş altındaydı ($p= 0,001$). Bunların %75,9'unda tolerans gelişti. Yumurta alerjisi olanların 33'ünde ishal şikayeti ile başvurmuştu. Bunların tamamı iki yaşın altındaydı. 32'sinde tolerans gelişti. Bu iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0,008$).

Dokuzunda kanlı ishal mevcut olup tamamı iki yaşından küçüktü. Sadece biri persistant seyretti. Anafilaksi %5,3'ünde gelişmişti. Bu hastaların %83,3'ü 2 yaş altındaydı ($p= 0,22$). Anafilaksi öyküsü olan yumurta alerjili hastaların %75'inde tolerans gelişti ($p= 0,70$). Yumurta alerjisiyle birlikte alerjik rinit tanısı olan iki hasta vardı ve iki yaş altındaydı. Yine birlikte astım tanılı altı hasta mevcuttu ve iki yaş altındaydı.

Fıstık alerjisi olan 27 hastanın 15'inde (%44) yumurta alerjisi mevcuttu. 94 fındık alerji tanılı hastanın 53'ünde yumurta alerjisi tespit edildi. Soya alerjisi olan hastaların tamamında yumurta alerjisi saptandı. Bu ilişki daha çok yumurta beyazı ile ilişkiliydi.

Tablo 4.7. Total IgE ROC eğrisi



5.TARTIŞMA

Çocukluk çağında besin alerjisi sıklığı ve neden olan besin maddeleri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Cilt prick testi pozitif tespit edilen 430 hastanın dahil edildiği araştırmada yaş ortancası 4,2 (2 ay- 20 yaş) yıl (Rance ve ark,1997), IgE aracılı besin alerjisi olan 1000 çocuk hastada yapılan bir çalışmada ise 3,8 (0,4-14,3) yıl (Sampson ve ark,2001) olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan IgE aracılı besin alerjili 91 hastanın katıldığı bir araştırmada yaş ortancası 22 ay (17-42) olarak bildirilmiştir (Köse ve ark,2019). Çalışmamızda yaş ortancası 9 ay (1-59) olarak saptandı. Prospektif bir çalışmada besin alerjisi olan 571 çocukta yaş ortalaması 3.33 ± 1.42 (2 ay - 6 yaş) yıl olarak bildirilmiştir (Zivanovic ve ark,2017). Hastalarımızın yaş ortalamasını $13,17 \pm 11,34$ ay olarak belirledik.

Amerika Birleşik Devletlerinde ve İngiltere’de yapılan araştırmalarda besin alerji prevalansının 5 yaş altında %6-8 ve erişkinlerde %3’ün altında olduğu görülmektedir (Sicherer ve ark,2009) Buna genetik faktörler, gastrointestinal sistemin fizyolojik işlevlerinde yetersizlik ve immün sistemin immatüritesi, alerjene erken maruz kalmanın neden olduğu düşünülmektedir. Türkiye’de de tüm yaş grupları dikkate alındığında, besin

alerjisi en sık çocuklarda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda Karadeniz bölgesinde 6-9 yaş arasında doğrulanabilir besin alerjisi sıklığının %0,8 olduğu gösterilmiştir (Orhan ve ark,2019). IgE aracılı besin alerjileri her yaşta görülebilir. Türkiye’de besin alerji prevalansı bir çalışmada %0,8 olup dünya ortalamasının altındadır. (Topal ve ark,2018) Biz de bu bilgiler ışığında daha homojen bir çalışma olmasını sağlamak için hastalarımızı 5 yaş altı seçtik.

Besin alerjisi her iki cinsiyeti de etkileyebilmektedir. Ancak puberte sonrası kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Afify ve ark,2017). Cinsiyet ilişkisi üzerine yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Literatür taramasında çocukluk çağında cinsiyet dağılımı E/K:1,80 olarak saptamıştır (Kelly ve ark,2009). Amerika’da IgE aracılı besin alerjili hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %62’si erkekti (Sampson ve ark,2001). 2 ay- 6 yaş arası 571 çocuğun alındığı bir araştırmada %52’sinin erkek olduğu bildirmiştir (Zivanovic ve ark,2017). Çalışmamızda cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Besin alerjisi ile ilgili yapılan çalışmalarda cinsiyet dağılımı incelendiğinde kız ve erkek cinsiyet oranlarının yaklaşık olarak aynı olduğu dikkat çekmektedir.

Genetik faktörler alerjik hastalıklarda etiolojide ilk sıralarda yer almaktadır. Aile öyküsü bildirilen olgularda besin alerjisi riski artmaktadır. Halen devam eden çalışmalarda besin alerjisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkin olduğu mekanizmalar üzerinde çalışılmaktadır (James ve ark,2011). Kore’de yapılan bir çalışmada atopik dermatitli çocuklarda komorbid besin alerjisi %16 oranındaydı. Bu çalışmada hastaların %41,1’inde ailede atopi öyküsü mevcuttur (Son ve ark,2018). Bazı araştırmalar, yer fıstığı alerjisi olan monozigotik hastanın ikiz kardeşinde de alerji olabileceğini göstermektedir (Sicherer ve ark,2000). Diğer bir çalışmada ailede atopi öyküsü yok ise çocukta atopi riski %9-18 olurken ebeveynlerden birinde atopi olması halinde bu risk %50’ye, her ikisinde de atopi olması halinde ise %70’e çıkmaktadır. Besin alerjisi tanılı hastalarda aile öyküsünde sıklıkla atopik dermatit, astım, rinokonjunktivit birlikteliği görülmektedir (Swert ve ark,1999). Araştırmamızda ailesinde atopi öyküsü olan hasta oranı %56,8 olarak bulundu. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumluydu.

Sırbistan’da yapılan çalışmada besin ile karşılaşma sonrası hastalarda cilt bulguları (%56,4), respiratuvar bulgular (%22,2) ve gastrointestinal bulgular (%21,3) olarak görülmektedir (Zivanovic ve ark,2017). Süt alerjili infantların katıldığı bir araştırmada (%97) ürtiker/anjioödem, (%56) kusma, (%11) respiratuvar bulgular bildirmiştir (Garcia-

Ara ve ark,2004). Diğer bir çalışmada 4093 hasta telefonda anket ynemi ile taranmış ve %31'inden yanıt alınabilmiştir. Bunların %34,9'unda besin reaksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Gelişen reaksiyonlar; sıklık sırasıyla gastrointestinal bulgular (%12,8), dilde uyuşma (%11,9), egzama (%9,1), ürtiker (%7,6), alerjik rinit (%7,4), anjioödem (%7,2), baş ağrısı (%2,3), nefes darlığı (%2,1), bilinç kaybı ve sersemlik (%1,6)'tir (Zuberbier ve ark,2004). Ülkemizdeki bir araştırmada besin alerjili hastalarda cilt bulguları (%75,8), gastrointestinal bulgular (%32,3) ve respiratuvar bulgular (%10,1) olarak bildirilmiştir (Barlık ve ark,2013). Araştırmamızda hastanemize en sık başvuru sebebi (%65,4)cilt bulgularıydı bunu sırasıyla(%31,5) gastrointestinal bulgularve(%26,7)respiratuvar bulgular takip etmekteydi. Yapılan çalışmalarda en sık cilt bulguları, ikinci sıklıkta gastrointestinal bulgular görülmektedir. Araştırmamızın sıklık sırası diğerleriyle uyumluydu.

Alerjik reaksiyonları en çok tetikleyen yiyecekler arasında süt, yumurta, balık, kabuklu deniz hayvanları, yer fıstığı ve ceviz bulunur (Sicherer ve ark,2010). 5 yaş altı çocuklarda süt, yumurta, fıstık, fındık, balık vekabuklu deniz ürünlerinden kaynaklanan besin alerjisi görülmektedir (Sampson,2005). Amerika'da yapılan retrospektif bir çalışmada alerjenler sıklık sırasıyla yumurta (%74), fıstık (%69), süt (%49), balık (%27), soya (%17), buğday (%12) olarak saptanmıştır (Sampson ve ark,1997). Finlandiya'da çok merkezli bir kohort araştırmasında 3781 çocuğun %24'ünde besine duyarlılık tespit edilmiştir. Alerjenler sıklık sırasıyla süt (%14), yumurta (%10), buğday (%5), balık (%1) olarak bildirilmiştir (Nwaru ve ark,2013). in'de 2 yaş altı çocuklarda en sık alerjenler sırasıyla yumurta (%3-%4,4), inek sütü (%0,83-%3,5), karides (%0,17-%0,42) ve balık (%0,17-%0,21) olarak saptanmıştır (Chen ve ark,2012). Avusturalya'da bir araştırmaya göre infantlarda sıklıkla yumurta (%8,9), fıstık (%3), susam (%0,8) alerjisi görülmektedir (Osborne ve ark,2011).

Literatürde besin alerjisi ile ilgili çalışmalar geniş popülasyonlarda ve anket ynemi ile yapılmaktadır. Ülkemizde Samsun'da anaokulu ve kreş çocuklarını kapsayan ankete dayalı epidemiyoloji çalışmasında sıklık sırasına göre yumurta (%25,3), okolata (%21,2), katkı maddeli gıdalar (%11,2), ilek (%9,2), süt (%7,1) ve fındık (%4,1) ilişkili besin alerjisi saptanmıştır(Barlık ve ark, 2013). Adana'da yapılan kohort çalışmasında ise alerjenler sırasıyla yumurta (%43,7), inek sütü (%51,3), tavuk (%2,5), muz (%2,5) olarak bildirilmektedir (Doğruel ve ark,2016). Konya ilinde 1 yaş altı hastalarda yapılan tez çalışmasında en sık tespit edilen alerjenler süt (%65), yumurta (%19), fıstık (%7,9) olup çoklu alerjen duyarlılığı %7,9 idi (Soylu, 2010).Araştırmamızda alerjenleri 5 yaş altı sıklık

sırasıyla yumurta, süt, fındık, buğday unu, ceviz, domates, fıstık, soya olarak saptadık. 2 yaş altındaki hastalarımızda en sık süt alerjisi bulunmaktaydı. Araştırma sonuçlarımız ülkemizde yapılan çalışmalar ile uyumluydu. Kültürel beslenme alışkanlıkları (emzirme, mama kullanımı, pişirme teknikleri), genetik faktörler, diğer çevresel faktörler (aeroalerjenlere ve enfeksiyonlara maruz kalma ve duyarlılık gelişimi) ve barsak florasındaki değişiklikler bölgesel farklılıklarda etken olabilmektedir (Host ve ark, Saarinen ve ark, Luyt ve ark). Çalışma grubumuzda alerjenlerin sıklık sırasında bu etkenler tek başına ya da kombinasyon halinde etkili olabilir.

Besin alerjisinin 3 yaş altındaki çocuklarda sıklığı %6-8 olarak saptanmıştır (Sampson ve ark,1999). Türkiye’de Adana’da yapılan bir çalışmada ilk bir yaşta besin alerjisi prevalansı %2,4 olarak gösterilmiştir. (Doğruel ve ark,2016) Bu çocukların çoğunda 3-5 yaş arasında tolerans gelişmektedir (Shek ve ark,2004). Süt alerjisi olanların %80’inde ve yumurta alerjisi olanların %50’sinde 3 yaş civarında tolerans gelişmektedir (Sampson ve ark,1999; Host ve ark,2002). Konya ilindeki tez çalışmasında 1 yaş altında besin alerjisi olan hastaların çoğunu (%84) süt alerjisi oluştururken; 1 yaş üstü sıklık % 52,6’ya gerilemişti. Çalışmamızda iki yaş üstünde süt ve yumurta alerji sıklığında belirgin bir düşüş tespit ettik. İki yaş altı hastalarımızın %86,5’inde tolerans gelişimi olduğunu saptadık. Yaş grupları arasında besin alerjisi sıklığındaki bu farkı, tolerans gelişmesi lehine yorumladık.

512 infantın dahil edildiği bir çalışmada 453 hastada besin alımı sonrası tekrarlayan alerji semptomları bildirilmiştir. Bunların %71,7’sinde gıda prick testi pozitif olarak raporlanmıştır. Alerjenlerin süt (%63,6), yumurta (%49,5), fıstık (%26,1) olduğu görülmektedir (Sicherer ve ark,2017). Doğu Karadeniz bölgesinde 6-9 yaş arasında 3500 çocukta yapılan prevalans çalışmasında cilt testi ile tespit edilen alerjenler en sık yumurta (%28,4), ikinci sık kakao (%14,7), sonrasında süt (%12,5), sığır eti (%10,2) olarak bildirilmiştir (Orhan ve ark,2009). Araştırmamızda alerjenler sıklık sırasıyla yumurta, süt, fıstık olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 87,5’i iki yaş altındaydı. Bu hastaların %92’sinde cilt testinde pozitiflik saptandı. Bu sonuçlar cilt prick testlerinde duyarlılığın yaşla birlikte arttığını göstermektedir.

1091 atopik dermatit tanılı infantta spesifik IgE değerleri temel alınarak yapılan çalışmada en yaygın alerjenler fıstık (%6,6), süt (%4,3), yumurta beyazı (%3,9) olarak saptanmıştır (Spergel ve ark,2015). Bir anket çalışmasında %56,1 hastada besin alerjisi bildirilmiştir. Kliniğe başvuranların %97,5’inin spesifik IgE değerlerinde yükseklik

saptanmıştır. Sıklık sırasıyla inhaler alerjenler, süt, yumurta, buğday, soya ve balık bildirilmiştir (Zuberbier ve ark,2004). Çalışmamızda spesifik IgE değerlerine göre alerjenleri; en sık süt, ikinci sıklıkla yumurta olarak tespit ettik.

Berlin'deki 0-18 yaş grubu IgE ilişkili besin alerji prevalansı %3,3 olarak gösterilmiştir (Zuberbier ve ark,2004). Çok merkezli diğer bir çalışmada 5 yaş altı IgE değerleri değerlendirilmiş ve ilk 5 yaşta alerjik hastalıklar prevalansı %19 olarak saptanmıştır (K. Julge ve ark,2001).

2018 yılında yapılmış bir araştırmada yumurta, süt ve buğday alerjisi tanımlı hastalar değerlendirilmiştir. Yumurta alerjilerinin %31,3'ünde, süt alerjilerinin %73,7'sinde besin yükleme testinde reaksiyon geliştiği görülmektedir (Yanagida ve ark,2018). 2019 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada ÇKPKBYT ya da açık besin yükleme testi ile tolerans gelişimi değerlendirilmiştir. Sırasıyla hastaların %43,9'unda süt alerjisi, %30'unda yumurta alerjisi, %25,8'inde fıstık alerjisi saptanmıştır. Süt alerjilerinin %55'inde, yumurta alerjilerinin %65,45'inde tolerans bildirilmiştir (Nitsche ve ark,2019). İzmir'de yapılan çalışmada hastaların %54'ünde süt alerjisi, %45'inde yumurta alerjisi olup tolerans gelişimi sırasıyla %22,5 ve %40,5 olarak saptanmıştır (Köse ve ark,2019). Süt ve yumurta alerjisi olan hastalar; tolerans gelişimine göre iki gruba ayrılarak spesifik IgE değerleri incelenmiştir. 4 yaş altı hastalarda süt alerjisinin (%70,2), yumurta alerjisinin (%61,8) persistan olduğu saptanmıştır (Shek ve ark,2004). Araştırmamızda hastalarımızın %12,1'inin persistan olduğu görülmüştür. Persistan olanlarda sıklık sırasına göre süt (%51,5), yumurta (%45,7) görülmekteydi. Çalışmamızdaki bu oranların yüksekliğini hastalarımızın %87,8'inin 2 yaş altında olması ve tolerans gelişiminin sıklıkla 3 yaşına kadar olmasına bağladık. Yumurta alerjisinde tolerans gelişiminin daha sık olduğu görüldü ve bu durum diğer çalışmalar ile uyumluydu.

Yapılan bir çalışmada ortalama serum IgE düzeyleri $55(\pm SD, 12-269)$ kU/L, %50 hastada IgE 50 kU/L üzerinde bildirilmiştir. Hastaların %39,9'unda total serum IgE değerleri yüksek saptanmıştır. ÇKPKBYT yapılan hastaların %53,7'si reaksiyon gelişmiştir (K. Julge ve ark,2001). Hastalarımızın total ve spesifik serum IgE değerlerini değerlendirdik. Persistan grubun total IgE ortancasını 115(8,25-827) IU/ml olarak saptadık ve araştırmamızda başvuruda total IgE düzeyinin yüksek olmasının alerjinin persistan seyretmesinde etkin olduğunu saptadık.

Yapılan araştırmalar IgE aracılı süt alerjisinde süt spesifik IgE değerinin yksekliliğinin tolerans ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ülkemizde 3 yaş altındaki süt alerjili hastalarda süt spesifik IgE >5 IU/L değerlerinde persistent olma olasılığının arttığı bildirilmiştir (Topal ve ark,2018). İspanya’da prospektif bir çalışmada IgE aracılı süt alerjisi tanısı olan 66 infant alınarak persistent seyreden hastalarda süt spesifik IgE, total IgE ve kazein değerlerinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir (Garcia-Ara ve ark,2004). Süt ve yumurta alerjisi tanılı hastalarda persistent ve tolerans gelişen grup arasında spesifik IgE açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Shek ve ark,2004). Araştırmamızda süt alerjili hastalarda süt spesifik IgE değerinin tolerans gelişiminde bir etkinliğini saptamadık.

Arjantin’de IgE aracılı süt alerjili 66 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada en sık iki şikayet sırasıyla ürtiker (%54,2) ve kusma (%30,6) olarak saptanmıştır (Petritz ve ark,2017). Araştırmamızda süt alerjili 219 hastada sıklık sırasına göre en sık kusma (%27,8), kaşıntı (%17,4), egzama (%16,4) ve ürtiker (%15,1) şikayetleri olduğu belirlendi.

Ülkemizde 2 yaş altında anafilaksi etkenlerini araştıran bir çalışmada en sık etkenin besin (%82,5) olduğu gösterilmiştir. Anafilaksi geçiren hastalarda süt alerjisi %40,4 olarak saptanmıştır (Mısırlıoğlu ve ark,2017). Çalışmamızda anafilaksi geçirenlerin %87,5’i iki yaş altındaydı. Bu hastaların %50’sinde süt alerjisi saptandı. Araştırmalarımız sonucu elde edilen bulguların yapılan diğer araştırmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Süt alerjili tolerans gelişen çocukların %58’inde ürtiker, %27,8’inde kusma, %13,9’unda ishal, persistent hastalarda ise %46,6’sında ürtiker, %33,3’ünde kusma, %20’sinde ishal olduğu bildirilmektedir (Petritz ve ark,2017). Tolerans gelişen hastalarımızın % 14’ünde ürtiker, %5,9’unda kusma, %8,3’ünde ishal mevcuttu. Diğer bir çalışmada 2-7 yaş arasında 210 süt alerjili hastanın %43’ünde anafilaksi öyküsü ve % 63’ünde egzama olduğu bildirilmektedir (Yanagida ve ark,2018). Araştırmamızda hastalarımızın %16,4’ünde egzama ve %3,7 anafilaksi görüldü. Süt alerjili hastalarımızın %86,8’i iki yaş altındaydı. Bu durum bize saptanan oranlardaki farklılığın yaş grubundan kaynaklandığını düşündürdü.

Yumurta alerjisi olanların %23’ünde anafilaksi öyküsü ve %59’unda egzama şikayeti mevcuttu (Yanagida ve ark,2018). Ülkemizde yapılan bir çalışmada IgE aracılı yumurta alerjili 203 hastada %11,3’ünde anafilaksi öyküsü, %79’unda egzama mevcuttu (Arik Yılmaz ve ark,2015). Araştırmamızda yumurta alerjili hastalarımızın %5,3’ünde anafilaksi, % 34,8’inde egzama saptadık. Anafilaksi oranımızdaki düşüklüğü

hastalarımızın % 'inin 2 yař altında olmasıyla ilişkili olduğunu dűřündük. Egzama şikayeti olan yumurta alerjili hastalarımızın tamamı 2 yař altındaydı ve %75,9'unda tolerans gelişmişti.



6.SONUÇLAR

1. Hastalarımızın başvuru yaşı en küçük 1 en yüksek 60 aydı. Yaş ortalaması $14,54 \pm 12,32$ ay olarak saptandı.
2. Cilt prick testi sonucuna göresirasıyla %54,3'ü yumurta beyazı, %43,3'ü süt, %37,4'ü yumurta sarısı, %19'u fındık, %15,6'sı buğday unu, %10,4'ü domates, %7,3'ü fıstık, %11,1'i ceviz, %4,2'si soya pozitif tespit edildi.
3. Spesifik IgE değerleri pozitif saptanan hastalarda alerjenler sıklık sırasına göre %36,5'inde sadece süt, %22,2'sinde sadece yumurta %36,5'unda süt ve yumurta birlikte, %2,1'inde kuruyemiş %2,6'sında ise çoklu besin alerjisiydi
4. Polikliniğe en sık başvuru şikayeti döküntü, kaşıntı ve ishaldi. Sıklık sırasına göre şikayetleri; ishal (%15,9), hırıltı (%14,2), öksürük (%12,5), kusma (%11,4), huzursuzluk (%8,7), anafilaksi (%5,5), kanlı ishal (%4,5), anjioödem (%3,1) kabızlık (%2,8), reflü (%2,1) idi.
5. Hastaların %56,8'inde ailede atopi öyküsü mevcuttu.
6. Hastaların %90,5'inde tolerans geliştiği gözlemlendi. Persistant 12 hastanın 2'sinde süt, 4'ünde yumurta beyazı, 5'inde yumurta sarısı, 1'inde ise kuruyemişin etken olduğu saptandı.
7. Pozitif prick testi olanların 35(%13,3)'i persiste seyretti.Persistant olan hastaların % 51'inde süt, % 46'sında yumurta, % 3'ünde ise kuruyemiş alerjisi olduğu saptandı.
8. Hastaların %87'sinde tolerans gelişti.
9. Spesifik IgE değerinin tolerans gelişimi üzerine etkisi olmadığı belirlendi.
10. İki yaş altında tanı alan ve persistant seyreden hastaların %50'si süt, %47'si yumurta alerjisiydi. 2-5 yaş arasında tanı alan hastaların sadece 1 hasta persiste seyretti.
11. Egzama şikayeti ile başvuran hastaların %96,6'sı 2 yaş altındaydı.İshal şikayeti ile başvuran hastaların tamamı 2 yaş altındaydı.
12. Hastaların % 76'sında süt alerjisi mevcuttu. İki yaş altındaki süt alerjisi tanımlı hastaların %87,7'sinde tolerans gelişimi gözlemlendi. Hastaların (%16,4) 36'sında egzama mevcuttu. Bu hastaların tamamı 2 yaş altındaydı. Süt alerjisi olan hastaların sekizinde anafilaksi öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamı 2 yaşın altındaydı
13. Hastaların % 77'sinde yumurta alerjisi saptandı. Yumurta alerjisi olan hastaların %81,1'inde tolerans gelişti.

14. Yumurta alerjisi olan hastaların %22,5'inde atopi mevcuttu. Bu hastaların %98'i 2 yaş altındaydı.
15. Yumurta alerjili hastaların %34,8'inde egzama mevcuttu. Bu hastaların tamamı iki yaş altındaydı ve %75,9'unda tolerans gelişti. İshal şikayeti ile başvuran 33 hasta vardı ve tamamı iki yaşın altındaydı. % 97'sinde tolerans gelişti.
16. Yumurta alerjisiyle birlikte alerjik rinit tanılı iki hasta ve astım tanılı altı hasta mevcuttu vardı ve iki yaş altındaydı.
17. Fıstık alerjisi olan 27 hastanın % 55'inde yumurta alerjisi mevcuttu. 94 fındık alerjisi tanılı hastanın % 56'sında yumurta alerjisi tespit edildi. Soya alerjisi olan hastaların tamamında yumurta alerjisi saptandı. Bu durum daha çok yumurta beyazı ile ilişkiliydi.
18. 2 yaş altındaki hastalarda tolerans gelişimi için total IgE 52,5 IU/ml olarak belirlendi. Pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri ise %75,9 idi. Sensivitesi %68,9, spesifitesi %66,3 olarak saptandı.

7. KAYNAKLAR

- Abbas AK., Lichtman AH., Pillai S., Cellular ve Molecular İmmunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.436 p.
- Afify SM, Pali-Schöll I. Adverse reactions to food: the female dominance - A secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* 2017 Dec 27;10(1):43.
- Ahuja R, Sicherer SH. Food-allergy management from the perspective of restaurant and food establishment personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Apr;98(4):344-8.
- Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *ImmunolAllergyClin North Am.* 2012 Feb;32(1):35-50. Epub 2011 Dec 12.
- Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Nov;115(5):434-438.e1.
- Barbara K. Ballmer-Weber, Kirsten Beyer, Zurichand Lucerne, Food challenge,2018
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J AllergyClinImmunol.* 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
- Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutrition.* 2011;27(2):253-67.
- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy.* 1995 Aug;50(8):623-35.
- Burks AW, Tang M, Sicherer S, A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, , Sampson HA, et al. ICON: food allergy. *J AllergyClinImmunol.* 2012 Apr;129(4):906-20.
- Burks AW, Sampson HA. Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies. *J Pediatr.* 1992 Nov;121(5 Pt 2):S64-71.
- Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol.* 1969 Aug;81(8):588-97.
- Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J AllergyClinImmunol* 2005; 115:3. Illustrationusedwithpermission of ElsevierInc. Allrightsreserved. Copyright © 2005 ElsevierInc

- Chen J, Liao Y, Zhang HZ, Zhao H, Chen J, Li HQ. Prevalence of food allergy in children under 2 years of age in threecities in China. *Zhonghua Er Ke ZaZhi*. 2012 Jan;50(1):5-9.
- Choi SJ, Jang YJ, Choe BH, Cho SH, Ryeom H, Hong SJ, Lee D. Eosinophilic gastritis with gastric outlet obstruction mimicking infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):e9-e11.
- Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Evid Based Child Health*. 2013 Jul;8(4):1276-94.
- Corinne Keet, Robert A Wood, Food allergy in children: Prevalence, natural history, and monitoring for resolution. Scott H Sicherer, Elizabeth TePas, eds. Jan 08, 2019.
- Contreras-Porta J, Ruiz-Baqués A, Gabarrón Hortal E, Capel Torres F, Ariño Pla MN, Zorroza Santisteban A, et al. Evaluation of an educational programme with workshops for families of children with food allergies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Mar-Apr;44(2):113-9.
- Croner S, Kjetlman NI. Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1990;1(1):14-20.
- Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):1075-95.
- Dean D. Metcalfe, Hugh A. Sampson, Ronald A. Simon. *Food Allergy Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 4th ed. Wiley-Blackwell;2008.
- Derya Ufuk Altıntaş, Betül Büyüktiryaki, Deniz Ayvaz, Arzu Babayiğit Hocaoğlu et al. Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi 2017. *Asthma Allergy Immunol* 2017;15: Ek Sayı:1
- Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD007596
- Faruk Barlık, Şükrü Nail Güner, Meral Barlık, Ayhan Söğüt, Recep Sancak. Turkey Prevalence of food allergy in nursery and kindergarten children in Samsun Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Pediatric Allergy and Immunology Clinic, Samsun,
- Fisher AA. Contact urticaria from handling meats and fowl. *Cutis*. 1982 Dec;30(6):726, 729.
- García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jun;34(6):866-70.
- García-Ara MC, Boyano MT, Díaz-Pena JM, Quirce S. Eliciting doses of positive challenge test in cow's milk allergy are related to cow's milk specific IgE levels. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 Nov-Dec;36(6):315-9.

- García-Compeán D, GonzálezGonzález JA, Marrufogarcía CA, FloresGutiérrez JP, BarbozaQuintana O, GalindoRodríguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *DigLiverDis*. 2011 Mar;43(3):204-8.
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J AllergyClinImmunol* 2009;124:3-20.
- Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol*.2004 Aug;114(2):213-25; quiz 226.
- Hay WW., Levin MJ., Sondheimer JM., Deterding RR. "Current Diagnosis and Treatment." *Serisi. Pediatri tanı ve tedavi: Alerjik Hastalıklar*.2013, 36
- Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical Course of cow`s milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl15):23-8.
- Höst A, Andrae S, Charkin S, Diaz testing in children: why, who, when and how? *Allergy*.2003;58(7):559-69. -Vázquez C, D
- Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J KoreanMedSci*. 2007 Dec;22(6):993-7.
- Jovanovic M, Oliwiecki S, Beck MH. Occupational contact urticaria from beef associated with hand eczema. *ContactDermatitis*. 1992 Sep;27(3):188-9.
- Julge K, Vasar M, BjörksténB. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. *Clin Exp Allergy*. 2001 Dec;31(12):1854-61.
- Kelly C, Gangur V. Sex Disparity in Food Allergy: Evidence from the PubMed Database. *J Allergy (Cairo)*. 2009;2009:159845.
- Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J AllergyClinImmunol*. 2002 Sep;110(3):341-8.
- Lee SK, Kniker WT, Cook CD, Heiner DC. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr*. 1978;25:39-57.
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, vonArnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults.*United EuropeanGastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335-358.
- Madsen C. Prevalence of foodallergy: an overview.*ProcNutrSoc*. 2005 Nov;64(4):413-7.
- Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J AllergyClinImmunol*. 2006;118(4):923-9.

- Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G. Food Allergy: Adverse reactions foods and food additives. Stephan C. Bischoffl, Gernot Sellge, editors. The Immunological Basis of IgE-mediated Reactions. 5th ed. Wiley Blackwell,2014.
- Misirlioglu, Emine Dibek; Vezir, Emine; Toyran, Müge; Capanoglu, Murat; Guvenir, Hakan; Civelek, Ersoy; Kocabas, Can Naci Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy Allergy & Asthma Proceedings. Jan/Feb2017, Vol. 38 Issue 1, p38-43. 6p.
- A et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. (2014).
- Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yüksel H, Boz AB, SekerelBE. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents.AllergolImmunopathol (Madr). 2013 Nov-Dec;41(6):387-96.
- Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Food Allergy in Children and Young People: Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Feb.
- Niggemann B, Reibel S, WahnU. The atopy patch test (APT)-a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis Allergy 2000;55:281-5.
- Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. Allergy 2014 Dec;69(12):1582-7.
- Nitsche C, Westerlaken-van Ginkel CD, Kollen BJ, Sprikkelman AB, Koppelman GH, Dubois AEJ. Eliciting dose is associated with tolerance development in peanut and cow's milk allergic children.Clin Transl Allergy. 2019 Nov 6;9:58.
- Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;123(6):S365-S83.
- Nwaru BI, Takkinen HM, Niemelä O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Tuomi H, Haapala AM, Kenward MG, Pekkanen J, Lahesmaa R, Kere J, Simell O, Veijola R, Ilonen J, Hyöty H, Knip M, Virtanen SM. Introduction of complementary foods in infancy and atopic sensitization at the age of 5 years: timing and food diversity in a Finnish birth cohort. Allergy. 2013 Apr;68(4):507-16.
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, Ponsonby AL, Wake M, Tang ML, Dharmage SC, Allen KJ; HealthNuts Investigators. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. J AllergyClinImmunol. 2011 Mar;127(3):668-76.e1-2
- 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 school children in the eastern Black Sea region of Turkey. ClinExpAllergy. 2009 Jul;39(7):1027-35.

- Patenaude Y, Bernard C, Schreiber R, Sinsky A. Cow's-milk-induced allergic colitis in an exclusively breast-fed infant: diagnosed with ultrasound. *BPediatr Radiol*. 2000 Jun;30(6):379-82.
- Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, Lowe A, Tang ML, Gurrin LC; HealthNutsStudy. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1257-66.e1-2.
- Petriz NA, Parisi CA, Busaniche JN, Evangelista P, Mehaudy R, Orsi M. Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr*. 2017 Aug 1;115(4):331-335.
- Pourmand A, Robinson C, Syed W, Mazer-Amirshahi M. Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency management *Am J Emerg Med*. 2018 Aug;36(8):1480-1485 .
- Pumphrey RSJ Fatal posture in anaphylactic shock. *Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2):451-2.
- Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. 1997 Oct;52(10):1031-5.
- Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun;3(3):211-5.
- Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):531-5.
- Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869-75.
- Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-72.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1016-25.e43.
- Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985 Nov;107(5):669-75.
- Sampson HA. Food allergy—accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*. 2005;60 Suppl 79:19-24. Review.
- Sampson HA, Burks AW. Mechanisms of food allergy. *Annu Rev Nutr*. 1996;16:161-77.
- Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1260-74.

- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391-7.
- Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):1026-44.
- Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989 Dec;84(6 Pt 2):1062-7.
- Sehgal VN, Rege VL. An interrogative study of 158 urticaria patients. *Ann Allergy*. 1973 Jun;31(6):279-83.
- Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):387-91 .
- Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Sampson HA, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):492-9..
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-5. 9.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Sep;104(3 Pt 2):S114-22.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58.
- Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Perry TT, Jones SM, Sampson HA, et al. Impact of Allergic Reactions on Food-Specific IgE Concentrations and Skin Test Results. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):239-45.e4.
- Sirin Kose S, Asilsoy S, Uzuner N, Karaman O, Anal O. Outcomes of Baked Milk and Egg Challenge in Cow's Milk and Hen's Egg Allergy: Can Tolerance Be Predicted with Allergen-Specific IgE and Prick-to-Prick Test? *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(4):264-273.
- Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food Allergy in Infants With Atopic Dermatitis: Limitations of Food-Specific IgE Measurements. *Pediatrics*. 2015 Dec;136(6):e1530-8.
- Soheila J Maleki, A Wesley Burks, Ricki M Helm. *Food Allergy*. Washington, ASM Press;2006.
- Topal E, Çeliksoy MH, Arga M, Kaynak MS, Duman Y, Demirtaş S, Alataş C, Tonbul H, Ökmen ZH, Dalkılıç HM. Independent predictive factors for the persistence and tolerance of cow's milk allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jan;9(1):67-71.

- Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J AllergyClinImmunolPract*. 2019 Nov 28. pii: S2213-2198(19)30967-5.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1120-31.e4.
- Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnston JC, Caldwell JH, Mayle JE. Idiopathic eosinophilic esophagitis. *Radiology*. 1993 Mar;186(3):789-93.
- Wesley Burks, History and physical examination in the patient with possible food allergy. Scott H Sicherer, Elizabeth TePas, eds. Feb 25, 2019.
- Wesley Burks, Clinical manifestations of food allergy: An overview. Scott H Sicherer, Elizabeth TePas, eds. 2019.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Sampson HA, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J AllergyClinImmunol*. 2013 Mar;131(3):805-12.
- Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):973-982.
- Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):151-159.
- Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int*. 2015;24:256-293.
- Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S, Ebisawa M. A three-level stepwise oral food challenge for egg, milk, and wheat allergy. *J AllergyClinImmunolPract*. 2018 Mar - Apr;6(2):658-660.e10.
- Yazıcıoğlu M. Besin alerjilerinde klinik bulgular ve tanı. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 61: 4-14
- Zivanovic M, Atanasković-Marković M, Medjo B, Gavrović-Jankulović M, Smiljanić K, Tmušić V, Djurić V. Evaluation of Food Allergy in Children by Skin Prick Tests with Commercial Extracts and Fresh Foods, Specific IgE and, Open Oral Food Challenge-Our Five Years Experience in Food Allergy Work-up. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017 Apr;16(2):127-132.
- Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Allergy. 2004 Mar;59(3):338-45. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. Scott H Sicherer, Management of food allergy: Avoidance. Robert A Wood, Elizabeth TePas, eds. Dec 19, 2019
- John M James, Wesley Burks MD, Philippe Eigenmann. *Food Allergy: Expert Consult Basic*. 1st ed. Saunders; 2011.

