

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

**YUMURTA ALLERJİLİ ÇOCUKLARDA
TANI VE İZLEMDE SPESİFİK İMMÜNOGLOBULİN E
VE PROVOKASYON TESTLERİ VERİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. Ebru ARIK YILMAZ

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

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

**YUMURTA ALLERJİLİ ÇOCUKLARDA
TANI VE İZLEMDE SPESİFİK İMMÜNOGLOBULİN E
VE PROVOKASYON TESTLERİ VERİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. Ebru ARIK YILMAZ

**ÇOCUK İMMÜNOLOJİSİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Cansın Saçkesen
Doç. Dr. Özge Uysal Soyer**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde çok büyük emeği olan, tez çalışmamda ve diğer birçok çalışmada her türlü yardım ve desteği sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Cansın Saçkesen'e; eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Bülent Enis Şekerel ve Doç. Dr. Özge Uysal Soyer'e, eğitimimde emeği geçen değerli emekli öğretim üyeleri Prof. Dr. Ayfer Tuncer ve Prof. Dr. Ömer Kalaycı'ya teşekkür eder saygılarımı sunarım. Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda eğitim aldığım dönemde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. İlhan Tezcan ve Doç. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz'a, eğitimimde emeği geçen değerli emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Özden Sanal'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Yan Dal uzmanlık eğitimim sırasında rotasyonlarımı tamamladığım Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Dermatoloji bölümlerindeki değerli hocalarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Birlikte yan dal uzmanlık eğitimi aldığım hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim. Çocuk Allerji ve İmmünoloji laboratuvar ekibine, hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Çok sevgili eşim Savaş'a ve biricik kızım İpek'e teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Ebru Arık Yılmaz'ın tez danışmanlık görevini Prof. Dr. Cansın Saçkesen üstlenmiş olup yurt dışı görevlendirmesi nedeniyle bu danışmanlığı 1 Mart 2014'den itibaren Doç. Dr. Özge Uysal Soyer'e devretmiştir.

ÖZET

Arık Yılmaz E. Yumurta allerjili çocuklarda tanı ve izlemde spesifik İmmunoglobulin E ve provokasyon testleri verilerinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014. Besin spesifik (s) IgE düzeyleri besin allerjilerinde klinik reaktiviteyi belirlemede kullanılan yöntemlerden biridir. Önceki çalışmalar klinik reaktiviteyi öngörebilen yumurta sIgE değerlerini çocukluk çağında geniş yaş aralıklarıyla vermişlerdir. Bu çalışmada amacımız yumurta allerjili çocuklarda provokasyon testleri verilerini kullanarak farklı yaş gruplarında klinik reaktivite ve toleransı öngören sIgE değerlerini belirlemek, yumurta allerjisinin prognozu ve anafilaksi ile ilişkili faktörleri araştırmaktır. IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı yumurta alımına bağlı semptomlar yanında pozitif deri testi veya sIgE ve pozitif provokasyon testi ile konuldu. Yumurta allerjili çocuklara açık besin provokasyonu (ABP) veya çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testleri yapıldı. Toplam 363 yumurta allerjili hastanın 196'sına (%50.3) yumurta ile provokasyon testi yapıldı [88 (%44.9) ABP testi ve 108 (%55.1) ÇKPKBP testi]. Klinik reaktiviteyi %90 olasılıkla sIgE düzeyi tüm yaşlarda 12.8 kU/L; <2 yaşta 13.5; 2-4 yaşta 9.7 bulundu. Yumurta allerjisinin devam etme ve tolerans geliştirme durumlarını yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırt edebilen başlangıç yumurta sIgE düzeyi ROC eğrisi ile 6.2 kU/L bulundu. Kaplan-Meier analizine göre yumurta allerjisi devam süresi başlangıç yumurta sIgE düzeyi >6.2 olan hastalarda ≤6.2 olanlara göre belirgin olarak daha uzun idi (p<0.0001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yumurta sIgE düzeyleri ve yumurtanın tetiklediği gastrointestinal bulguların anafilaksi için risk faktörleri olduğu belirlendi (sırasıyla OR:1.02,%95GA:1.01-1.04, p=0.004 ve OR:5.14, %95GA:2.53-10.46, p<0.001). İlk başvuru ve provokasyon testleri sırasındaki yumurta sIgE değerleri ülkemizde yumurta allerjili çocukların izlemlerinde hastalığın şiddeti, devam süresi, tolerans gelişimi, klinik reaktivite ve anafilaksi riskini belirlemede hekimlere yardımcı bir kaynak olarak önerilir.

Anahtar kelimeler: anafilaksi, besin provokasyon testi, olasılık, yumurta allerjisi, yumurta spesifik IgE

ABSTRACT

Arik Yılmaz E. The evaluation of specific IgE levels and challenge test results for diagnosis and follow up of egg allergy in children with egg allergy. Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatric Allergy. Thesis in Pediatric Immunology and Allergic Diseases. Ankara, 2014. Food specific (s) IgE levels are the main tools to predict the clinical reactivity against foods. Previous studies determined cut-off values of egg sIgE levels for the childhood period with a wide range of age. Our aims are to determine the cut-off values of egg sIgE according to the different age groups to predict clinical reactivity and tolerance, and to investigate the factors associated with the persistence or development of tolerance to egg and the risk factors for anaphylaxis by using challenge test results. IgE-mediated egg allergy was diagnosed in the presence of positive skin prick test, sIgE and clear-cut history of egg related symptoms or positive challenge tests. Open (OFC) or double-blind placebo-controlled (DBPC) challenge tests were performed in children with egg allergy. A total of 196 (50.3%) of 363 egg allergic children were underwent challenge tests [88 (44.9%) open; 108 (55.1%) DBPCFC]. Egg sIgE levels showing clinical reactivity with 90% probability by using predicted probability curves were 12.8 kU/L for all ages; 13.5 kU/L for <2 age; 9.7 kU/L for 2-4 age. The initial egg sIgE level that distinguished between the persistence and development of tolerance with high sensitivity and specificity was found 6.2 kU/L with ROC curve analysis. Duration of egg allergy was longer in children with initial sIgE > 6.2 kU/L than the ones with \leq 6.2 kU/L according to the Kaplan-Meier analysis ($p < 0.0001$). Egg sIgE levels and the presence of gastrointestinal symptoms after egg ingestion were determined as significant risk factors for anaphylaxis by multivariate logistic regression analysis [(OR:1.02, 95%CI:1.01-1.04, $p = 0.004$) and (OR:5.14, 95%CI:2.53-10.46, $p < 0.001$) respectively]. Our results denoted for the first time the cut-off values of egg sIgE on different age groups in childhood with 90% probability. The cut-off levels of egg sIgE at initial visit and challenge tests may help clinicians to analyze the risk of reactivity and anaphylaxis and, follow persistence, development of tolerance and severity of egg allergy

Key words: anaphylaxis, egg allergy, egg specific IgE, food challenge test, probability.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. YUMURTA ALLERJİSİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Risk faktörleri.....	5
2.1.3. Yumurta Allerjenleri.....	6
2.1.4. Patogenez.....	8
2.1.5. Klinik.....	10
2.1.6. Tanı Yöntemleri.....	14
2.1.7. Tedavi	22
2.1.8. Prognoz / Doğal seyir	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. ÇALIŞMA PLANI.....	26
3.2. HASTALAR	26
3.3. ETİK KURUL VE ÇALIŞMA İZİNLERİ.....	26
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	27
3.5. ÇALIŞMA İŞLEMLERİ.....	28
3.5.1. Deri Testleri.....	29
3.5.2. Yumurta Spesifik IgE ve Total IgE Ölçümü	30
3.5.3. Tam Kan Sayımı ve Eozinofil Sayısı Tayini	30
3.5.4. Besin Provokasyon Testleri	30

3.6. İSTATİSTİK	32
4. BULGULAR	34
4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	34
4.2. KLİNİK REAKTİVİTE TAHMİNİ İÇİN YUMURTA sIgE KESİM DEĞERİ	36
4.2.1. ABP Ve ÇKPKBP Testleri Bir Arada Değerlendirilerek Elde Edilen Yumurta sIgE Kesim Değerleri	36
4.2.2. ABP ve ÇKPKBP Testleri Ayrı Ayrı Değerlendirilerek Elde Edilen Yumurta sIgE Kesim Değerlerinin Karşılaştırılması	39
4.3. BAŞLANGIÇ YUMURTA sIgE DÜZEYİ VE YUMURTA ALLERJİSİNİN PERSİSTANSI.....	41
4.4. YUMURTA İLE ANAFİLAKSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	46
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABP	:	Açık Besin Provokasyon
ÇKPKBP	:	Çift Kör Plasebo Kontrollü Besin Provokasyonu
Ig	:	İmmüoglobulin
IL	:	İnterlökin
GA	:	Güven Aralığı
GALT	:	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
NPD	:	Negatif Prediktif Değer
OİT	:	Oral İmmünoterapi
OR	:	<i>Odds Ratio</i>
PPD	:	Pozitif Prediktif Değer
ROC	:	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
SCORAD	:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
s-IgA	:	Sekretuar IgA
sIgE	:	Spesifik IgE
SLİT	:	Sublingual İmmünoterapi
TGF-β	:	<i>Transforming Growth Factor β</i>
Th	:	Yardımcı T hücresi (<i>helper-h</i>)
tIgE	:	Total IgE
Tr	:	T regülatuör hücre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 4.1.** Yumurta provokasyonu yapılan hastaların dağılımı34
- Şekil 4.2.** Besin provokasyon testi yapılan tüm yumurta allerjili hastalarda tüm yaşlarda ve farklı yaş gruplarında klinik reaktiviteyi gösteren probabilitite eğrileri.38
- Şekil 4.3.** ABP ve ÇKPKBP testi yapılan yumurta allerjili hastalarda tüm yaşlarda klinik reaktiviteyi gösteren probabilitite eğrileri.39
- Şekil 4.4.** ABP (A, C, E) ve ÇKPKBP (B, D, F) testlerinde yaş gruplarına göre %50 ve %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren probabilitite eğrileri40
- Şekil 4.5.** Yumurta allerjili hastalarda başlangıç yumurta sIgE düzeyine göre yumurta allerjisi devam etme süresinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi43
- Şekil 4.6.** Yumurta allerjili çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi geçme yaşı44
- Şekil 4.7.** Yumurta allerjili çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi devam süresi44
- Şekil 4.8.** Yumurta allerjisine tolerans geliştiren çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi devam süresi.45
- Şekil 4.9.** Yumurta allerjisi devam eden çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi devam süresi46

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Yumurtada bulunan proteinler	6
Tablo 2.2. Yumurta akında bulunan alerjenler ve özellikleri	7
Tablo 2.3. IgE aracılı yumurta allerjilerinde sistemlere ait belirti ve bulgular	12
Tablo 2.4. Anafilaksi tanı kriterleri	13
Tablo 2.5. Çocuklarda Anafilaksi Şiddeti (Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin Çocuklarda Anafilaksi Çalışma Biriminin önerisine göre)	14
Tablo 2.6. Besin provokasyon testinin kontrendike olduğu veya yapılmasının önerilmediği durumlar	19
Tablo 4.1. Yumurta provokasyonu yapılan hastaların özellikleri ve ABP ve ÇKPKBP testi yapılan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.2. Yumurta provokasyon sonucu pozitif veya negatif olan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.3. Tüm yumurta allerjili hastalar içerisinde yumurta allerjisi geçen ve devam eden hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.4. Tüm yumurta allerjili hastalar içerisinde yumurta allerjisi geçen ve devam eden hastaların provokasyon testleri bilgilerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.5. Yumurta ile anafilaksi için risk faktörlerini belirlemede tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yumurta allerjisi çocukluk çağında en sık görülen besin allerjilerinden biridir.¹ Özellikle erken çocukluk döneminde daha sık görülmekte, yaş ilerledikçe sıklığı azalmaktadır.² Yumurta allerjisi olan çocuklarda yumurta ile karşılaşma sonrası hafif semptomlardan anafilaksiye kadar değişen şiddette klinik bulgular ortaya çıkabilir. Bu nedenle yumurta allerjisi tanısı veya şüphesi olan çocukların yumurta ve yumurta içeren yiyeceklerden uzak durmaları gerekmektedir. Çocukluk çağı beslenmesinde önemli yere sahip bir besin olan yumurta, birçok yiyeceğin içerisinde bulunabilmektedir. Allerjik reaksiyonları engellemek için besin eliminasyonu yapmak zorunda olmak hastalar ve ebeveynlerinin hayat kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır.³ Çocukları gereksiz besin eliminasyonlarına maruz bırakmamak için yumurta allerjisi tanısını doğru bir şekilde koyabilmek; yumurta allerji tanısı almış olan çocuklarda da tolerans zamanını öngörebilmek, hangi hastanın şiddetli reaksiyon açısından riskli olabileceğini saptayabilmek hasta, ebeveyn ve hekim için oldukça önemlidir.

Besin allerjisi tanısında ve tolerans gelişiminin belirlenmesinde çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.⁴ Ancak ÇKPKBP testleri zaman alıcı ve pahalı testler olup, her ne kadar gerekli önlemler alınarak yapılsa da sistemik reaksiyon riski bulunmaktadır.⁵ Bu nedenle besin provokasyon testleri ile klinik reaktivite ve tolerans gelişimini tahmin edebilecek güvenilir, kullanışlı ve sistemik reaksiyon riski olmayan veya çok daha düşük olan diğer tanısal testlerden yararlanılmıştır. Böylece hem besin provokasyon testleri gereksiniminin azaltılması hem de provokasyon testleriyle ortaya çıkabilecek anafilaksi riskinin azaltılması amaçlanmıştır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemlerden biri besin spesifik IgE düzeylerinin ölçümüdür.⁶ Ancak yumurta allerjili çocuklarda yapılan çalışmalarda klinik reaktiviteyi tahmin etmek için öne sürülen spesifik (s) IgE düzeyleri birbirlerinden oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, coğrafi özellik, seçilen kohortun yaş grubu, eşlik eden atopik dermatit varlığı gibi çalışmaya dahil edilme kriterleri, popülasyonun kültürel özellikleri, beslenme alışkanlıkları, genetik yapısı ile ilişkilidir. Ayrıca bu

çalışmalarda önerilen yumurta sIgE düzeyleri çoğunlukla geniş yaş aralıkları ile verilmektedir. Yumurta allerjisi özellikle erken çocukluk döneminde daha sık görüldüğünden geniş yaş aralıklarıyla verilen sIgE düzeylerinin klinik pratikte kullanılması pek elverişli görünmemektedir. Daha önce yumurta allerjili Türk çocuklarında klinik reaktiviteyi öngörebilecek yumurta sIgE düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Yumurta aynı zamanda besin ile ilişkili anafilaksinin en sık nedenlerindedir. Kazara maruz kalımlar sonrası veya besin provokasyon testleri sırasında anafilaksi görülebilir ve hayatı tehdit edici şiddette olabilir. Bu nedenle yumurta allerjili hastalar arasında anafilaksi açısından hangi hastaların yüksek riskli olabileceğini saptamak önemlidir.

Birçok çalışmada yumurta allerjisinin okul öncesi dönemde çoğunlukla geğtiği gösterilmiş olsa da bazı çalışmalarda yumurta allerjisinin bilinen veya tahmin edilenden daha uzun süre devam ettiğini ortaya koymuştur.⁷ Yumurta allerjisinin devam etmesi ile ilgili bazı risk faktörleri öne sürülmüş olsa da, bu konu hala önemli bir araştırma konusudur.

Bu çalışmada Ocak 2008 and Eylül 2012 tarihleri arasında Hacettepe Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda yumurta allerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik özellikleri, yumurta sIgE düzeyleri ve yumurta ile açık veya çift kör plasebo kontrollü provokasyon testlerinin verilerinin değerlendirilmesi; besin provokasyon testleri sonuçları kullanılarak yumurta allerjili hastalarda klinik reaktiviteyi öngörebilecek yumurta sIgE değerlerinin yaş gruplarına göre belirlenmesi, anafilaksi risk faktörlerinin ve yumurta allerjisine tolerans gelişimini ve persistansını etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Yumurta çocukluk çağı beslenmesinde oldukça önemli yere sahip sık tüketilen bir besindir. Zengin protein içeriğinin yanı sıra ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle özellikle süt çocuklarında ek gıda olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Çocukluk çağında sık tüketilen yiyeceklerin içerisinde de çoğunlukla değişen miktarlarda yumurta veya yumurta proteinleri bulunmaktadır. Yüksek protein içeriği ve sık tüketilmesi ile ilişkili olarak yumurta allerjisi çocukluk çağında en sık görülen besin allerjilerinden biridir.²

2.1. YUMURTA ALLERJİSİ

Yumurta allerjisi, Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin önerdiği tanıma göre, tavuk yumurtası veya proteinlerinin alımı veya teması sonrası tetiklenen immünolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkan reaksiyon olarak tanımlanmaktadır⁸. Bu immünolojik mekanizmalar çoğunlukla IgE aracılı olup daha nadir olarak IgE aracılı olmayan bir şekilde olabilir. IgE aracılı yumurta allerjilerinde yumurta veya yumurta içeren gıdaların alınmasından sonra ilk iki saat içinde deri, gastrointestinal, solunum sistemi ile ilgili bulgular ortaya çıkar. Hafif semptomlardan hayatı tehdit edebilecek anafilaksiye kadar değişen şiddette reaksiyona yol açabilir. Çocukluk çağında besinle ilişkili anafilaksilerin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Yumurtanın beslenmeden tamamen çıkarılmasıyla semptomlar kaybolur. Çoğu gıdanın içeriğinde bulunması nedeniyle yumurta eliminasyonu zor olabilmektedir.

Çocukluk çağının sık görülen allerjik hastalıklarından atopik dermatitte en sık görülen besin allerjisi yumurta allerjisidir.⁹ Aynı zamanda yumurta allerjili çocuklarda yer fıstığı allerjisi riskinin de arttığı gösterilmiştir.¹⁰

Sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında yumurta allerjisi olan hastalarda, çocukluk çağının önemli morbidite nedenlerinden astım daha sık görülmekte¹¹; aeroallerjen duyarlılığı ve allerjik rinit sıklığı da artmaktadır.¹²

2.1.1. Epidemiyoloji

Yumurta allerjisi çocukluk çağının en sık görülen besin allerjilerindedir.¹ Özellikle sıklığı süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde daha fazladır. Yaş ilerledikçe sıklığı azalmakla beraber erişkin yaşlar da dahil olmak üzere hemen her yaşta ortaya çıkabilir.

Okul öncesi ve okul çağı çocukluk döneminde besin allerjisi ile ilgili çalışmaların verilerinin değerlendirildiği bir meta-analize göre hasta veya ebeveynleri tarafından yumurta allerjisi olduğu bildirilen hastaların oranı % 0.2-7 arasında değişirken; yumurta ile ilgili hikaye yanında laboratuvar testleri ile duyarlanmanın gösterilmesi durumunda prevalansın %0.5 ile %2.5 arasında olduğu, besin provokasyon testleri ile bu oranın %0-1.7'ye kadar değişebildiği gösterilmiştir.¹ Ancak yakın zamanda Avustralya'da bir doğum kohortunda 2848 süt çocuğu 1 yaşında değerlendirilmiş ve provokasyonla kanıtlanmış çiğ yumurta allerjisi sıklığı %8.9, fırınlanmış yumurta ürünlerine allerji sıklığı ise %2.2 olarak bulunmuştur.¹³ Daha sonra yine Avustralya'da yapılan bir çalışmada 1 yaşında değerlendirilen 5276 süt çocuğunda besin provokasyonu ile doğrulanmış yumurta allerjisi sıklığı %10.1 (%95GA, %9.2-%11) bulunmuştur.¹⁴ Yaşları 0-17 arasında değişen oldukça geniş bir Alman kohortunda yumurta allerjisi sıklığı %0.04 bulunurken¹⁵; Danimarkalı çocuklarda 3 yaşta yumurta allerji sıklığı %1.6¹⁶; Norveçli çocuklarda 2.5 yaşta %1.6 olarak saptanmıştır.¹⁷ Türkiye'de farklı yaş gruplarında besin allerjisi prevalansını araştıran çalışmalarda da farklı sıklıklar bildirilmiştir. Küçükosmanoğlu ve ark.¹⁸ İstanbul'da 8-18 ay arası 1015 süt çocuğunda deri prik testi ile yumurta duyarlılığı sıklığını %1.87 olarak bulmuştur. Başka bir çalışmada, Zeyrek ve ark.¹⁹ yaşları 1 ay-2 yaş arasında değişen 613 çocukta hikaye, deri prik testi ve/veya besin provokasyon testleri ile yumurta allerjisi sıklığını %1.6 olarak saptamıştır. Orhan ve ark.²⁰ ise besin allerjisi prevalansını araştırdıkları 6-9 yaş 3500 çocukta, anne-babası tarafından yumurta allerjisi olduğu bildirilen çocukların sıklığını %1.89; yine aynı çalışmada ÇKPKBP testleri ile doğrulanmış yumurta allerjisi sıklığını ise %0.1 olarak bulmuşlardır. Adölesanlarda ISAAC Faz 2 Çalışması'nın Türkiye verileri kullanılarak besin allerjisi prevalansının araştırıldığı bir başka çalışmada da ailelerin bildirdiği yumurta allerjisi sıklığı %5.6 iken; bu hastalara deri prik testi uygulandığında yumurta ile duyarlanma sıklığının

%0.3 olduğu gösterilmiştir.²¹ Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'na 2002-2009 yılları arasında besinle ilişkili öykü ve besin duyarlılığı ve/veya besin provokasyonu ile IgE aracılı besin allerjisi tanısı almış olan çocuklar arasında yumurta allerjisi %57.8 ile en sık görülen besin allerjisi olarak saptanmıştır.²² Çocukluk çağı yumurta allerji prevalansındaki bu farklılıklar çalışma dizaynı ve çalışmaya dahil edilen çocukların seçimi ile ilişkili olabileceği gibi toplumun beslenme alışkanlıkları, kültürel özellikleri veya genetik yapısı ile de ilişkili gibi görünmektedir.²³

Yumurta allerjisi çocuklarda en sık görülen besin allerjisi olmasının yanında, çocukluk çağının sık görülen allerjik hastalıklarından atopik dermatitte de en sık görülen besin allerjisidir. Niggemann ve ark.⁹ 107 atopik dermatitli çocukta besin provokasyonu testi ile yumurta allerjisi sıklığını %70 olarak saptamışlardır. Henüz beslenmelerinde yumurta başlanmamış anne sütü ile beslenen atopik dermatitli süt çocuklarında yumurta duyarlılığı %61 olup besin provokasyonu ile kanıtlanmış yumurta allerjisi sıklığı %27-67 arasında değişmektedir.^{24,25} Hacettepe Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda besin allerjisi tanısı ile izlenen hastaların derlendiği bir çalışmada da atopik dermatitin izole yumurta allerjisi olan hastalarda (%76.4), izole kuruyemiş (%51.9) ve izole süt allerjisi (%35.4) olan hastalara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir.²²

2.1.2. Risk faktörleri

Besin allerjisi gelişimi ile ilgili bazı risk faktörleri tanımlanmış olmasına rağmen yumurta allerjisi gelişimine özgü risk faktörleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Koplin ve ark.²⁶ yumurta allerjisi gelişimi için çevresel ve demografik risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında 12 aylık 5276 çocukta besin provokasyonu ile kanıtlanmış yumurta allerjili hastaları değerlendirmiş ve evde köpek beslemek ve daha büyük yaşta kardeşinin olmasının yumurta allerji riskini azalttığını; ailede allerji hikayesi olması ve ebeveynlerinin Doğu Asya'da doğmasının yumurta allerjisi riskini artırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada sezaryen doğum, antibiyotik kullanma, kreş-bakım evlerine gitme, anne yaşının yumurta allerjisi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Avustralya'da yapılan kesitsel bir

çalışmada yumurtanın ek gıdaya erken dönemde eklendiği çocuklarda yumurta allerjisinin daha az görüldüğü saptanmıştır.²⁷ Bu çalışmanın bulgularına göre yumurtanın 4-6 aylık dönemde başlanmasının 10-12 ayda veya 12 aydan sonra başlanmasına göre yumurta allerjisi açısından koruyucu olduğu görülmektedir.

2.1.3. Yumurta Allerjenleri

Ortalama bir tavuk (*Gallus domesticus*) yumurtasında yaklaşık 6.1 gr protein bulunmaktadır. Yapılan immün-elektroforez çalışmaları yumurtada en az 24 farklı glikoprotein olduğunu ortaya koymuştur.² Ancak bu proteinlerin hepsi allerjenik değildir. Yumurtadaki allerjenik proteinler çoğunlukla yumurta akında bulunmaktadır. Tavuk yumurtasındaki proteinler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.²⁸

Tablo 2.1. Yumurtada bulunan proteinler

	Yumurta akı	Yumurta sarısı
Komponent	Ovalbumin	Serum albumin/ α -livetin
	Ovomukoid	β -Livetin
	Ovotransferrin	γ -Livetin
	Ovomüsin	Yolk glikoprotein 42
	Lizozim	Vitellinler
	Ovoglobulin G2	Fosvitinler
	Ovoglobulin G3	Proteaz ve proteaz inhibitörleri
	Ovoinhibitör	Diğer enzimler
	Ovoglikoprotein	
	Flavoprotein	
	Ovomakroglobulin	
	Avidin sistatin	

Yumurta akında 4 majör allerjen tanımlanmıştır. Bunlar; ovomukoid (*Gal d 1*), ovalbumin (*Gal d 2*), ovotransferrin veya konalbümin (*Gal d 3*) ve lizozim (*Gal d 4*)’dir. Yumurta akında bulunan allerjenlerin özellikleri Tablo 2.2.’de verilmiştir.²⁹

Tablo 2.2. Yumurta akında bulunan alerjenler ve özellikleri

Allerjen	İsim	%	Moleküler ağırlık (kDa)	Isının etkisi	Enzim etkisi	Allerjenik aktivite
<i>Gal d 1</i>	Ovomukoid	11	28	Dirençli	Dirençli	+++
<i>Gal d 2</i>	Ovalbumin	54	45	Duyarlı	Duyarlı	++
<i>Gal d 3</i>	Ovotransferrin	12	76.6	Duyarlı	Duyarlı	+
<i>Gal d 4</i>	Lizozim	3.4	14.3	Duyarlı	Duyarlı	++

Yumurta akında en sık bulunan allerjen ovalbumin (*Gal d 2*) olup yumurta proteinlerinin %54'ünü oluşturmaktadır. Ovalbumin yumurtanın major allerjenlerinden olup ısıya karşı oldukça duyarlıdır ve kolaylıkla denatüre olabilir. Sadece ovalbumine allerjisi olan yumurta allerjili hastalar çiğ yumurtaya reaksiyon gösterdikleri halde ısıtılmış yumurta ürünlerini herhangi bir reaksiyon olmadan tüketebilmektedirler. Yumurta akının en önemli allerjenlerden biri olan ovomukoid (*Gal d 1*) ise 186 aminoasit içeren 28 kDa büyüklüğünde bir glikoprotein olup ısıya ve sindirim enzimlerine karşı oldukça dirençlidir. Bu özelliği ovomukoidin güçlü disülfid bağlarından ileri gelmektedir.³⁰ Ovomukoid düşük pH'lardan ziyade alkali ortamlardan daha çok etkilenmektedir.²⁸ İki farklı çalışmada ovomukoid sIgE düzeyleri persistan yumurta allerjisi olan çocuklarda, yumurta allerjisine tolerans geliştirmiş çocuklara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.^{31, 32} Ayrıca, fırınlanmış yumurta ürünlerine reaksiyon geliştiren hastalarda bu ürünleri tolere edebilen hastalara göre belirgin olarak daha yüksek ovomukoid sIgE saptanmıştır.³³ Fırınlanmış yumurta ürünlerini tolere edebilme durumunu belirlemede ovomukoid sIgE düzeyinin yumurta akı sIgE düzeyine göre daha tahmin edici olduğu öne sürülmüştür.³⁴ Diğer yumurta proteinleri ovotransferrin ve lizozim, yumurta allerjisi patogeneğinde daha az yere sahip gibi görünmektedir. Lizozim antibakteriyel özelliğinden dolayı gıda koruyucusu olarak veya göz damlaları gibi ilaçların içerisinde kullanılmaktadır.³⁵ Yumurta sarısında major allerjen serum tavuk albumini veya α -livetini (*Gal d 5*) dir. Bunun yanı sıra vitellenin (apovitellenin 1) ve apoprotein B (apovitellenin 4)'nin yumurta allerjisindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir.²³ Yumurta allerjenleri diğer kuş yumurtaları ile çapraz reaksiyon gösterebilirler. Özellikle bıldırcın, hindi, ördek, kaz ve martı yumurtaları ile çapraz reaksiyon

görülebilmektedir.³⁶ Bu nedenle bazı yumurta allerjili hastalar diğer kuş yumurtalarını tükettiklerinde de allerjik reaksiyon ortaya çıkabilir. Serum tavuk albumini veya α -livetin (*Gal d 5*)'in tavuk etinde de bulunması nedeniyle nadiren tavuk eti ile çapraz reaksiyon görülebilir.³⁷

2.1.4. Patogenez

Besin allerjileri genetik olarak yatkın bireylerde mukozal bariyerin tam fonksiyon görememesi ve oral toleransın bozulması sonucunda oluşur.³⁸ Özellikle küçük çocuklarda besin allerjisinin daha sık görülme sebeplerinden biri bu yaşta barsak mukozal bariyerinin henüz matür olmayışı ve bu nedenle immün bariyer görevini erişkinlere kıyasla tam yerine getirememesidir. Yumurta allerjisi çoğunlukla oral yoldan olmak üzere, inhalasyon veya deri üzerine temas yoluyla maruz kalındığında da immün sistemi uyarabilir. Bazen vücuda ilk giriş yolu anne sütü ile olabilmektedir.

2.1.4.1. Mukozal bariyer

Gastrointestinal mukozal bariyer fizyolojik ve immünolojik mekanizmaları içerir. *Fizyolojik bariyer*; sindirilmiş antijenlerin gastrik asit ve pepsinler, pankreatik enzimler, intestinal enzimler ve intestinal epitelyal hücre lizozom aktivitesi ile sindirimi ve intestinal mukus (glikokaliks), intestinal mikrovillüs membran yapısı ve intestinal peristaltizm yoluyla penetrasyonunun bloke edilmesi sonucu oluşmaktadır. Böylece besinler çok küçük moleküllere ayrılmakta ve immün sistemi uyarabilecek antijen özelliğini yitirmektedirler. Oral yolla alınan proteinlerin çoğu sindirim sırasında karşılaştıkları proteolitik enzimlerin yardımıyla amino asitlere parçalanır. Sindirilen proteinlerin yaklaşık %2'si immünolojik olarak tanınabilecek peptid yapıları şeklinde absorbe olabilmektedirler.²

İmmünolojik bariyer ise barsak lümeninde bulunan antijen spesifik sekretuar immünoglobülin (Ig) A, serumda bulunan antijen spesifik IgA ve IgG ile

retikuloendotelyal sistem tarafından gerçekleşir. Bu antikorlar besin antijenini bağlayarak uzaklaştırmakta ve allerjenin immün sistemi uyarmasını engellemektedir.

Çocuklarda henüz immatür durumdaki bazı fonksiyonlar nedeniyle bu bariyer görevini tam olarak yerine getirememektedir. Örneğin bazal asit düzeyleri yaşamın ilk aylarında düşüktür ve bağırsak proteolitik aktivitesi ancak iki yaşta matür düzeye ulaşabilmektedir. Bu nedenle proteinler daha büyük boyutlarda moleküllere yıkılmakta ve kolaylıkla antijen özelliği kazanabilmektedir. Bebeklerde henüz immatür olan mikrovillus membranları antijenin bağlanmasını kolaylaştırarak mukozal epitelyal hücrelerden antijen geçişine zemin hazırlar. Ayrıca doğumda ekzokrin bezlerde IgA, IgM ve tükürük bezinde sekretuar-IgA (s-IgA) bulunmamaktadır ve yaşamın ilk aylarında da bu immünoglobülin seviyeleri düşüktür. Süt çocuğunun bağırsaklarında düşük konsantrasyonlarda s-IgA bulunması ve çok miktarda proteinin emilerek dolaşıma geçmesi immatür olan '*gut-associated lymphoid tissue*' (GALT) uyarılmasına neden olarak immün sistemin besin kaynaklı peptidlere karşı sIgE üretimine ve çocuğun duyarlılaşmasına (atopi) neden olur.

b) Oral tolerans: Mukozal immün sistemin besinlerle alınan ve normal florada bulunan çok sayıdaki besin antijenine karşı yanıtız kalmasına oral tolerans denir.³⁹

Oral toleransın sağlanmasından sorumlu başlıca hücreler bağırsaklarda bulunan bağırsak epitel hücreleri, dendritik hücreler ve T regülatör (Tr) hücreler'dir.⁴⁰ '*Transforming growth factor*' (TGF)- β sentezleyen CD4⁺ T yardımcı (helper-h) 3 hücreler, interlökin (IL)-10 sentezleyen CD4⁺ Tr1 hücreler, CD4⁺CD25⁺ Tr hücreler, intestinal immüniteden sorumlu başlıca regülatör T hücrelerdir. Temelde oral tolerans 3 ayrı mekanizma ile gerçekleşir.

1. *Klonal delesyon-apoptosis*: Besin antijenlerine yanıt verebilecek Thücrelerin ortadan kaldırılması.
2. *Anerji*: Besin antijenlerini tanıyarak allerjik reaksiyonu başlatabilecek T hücrelerin yanıtız hale gelmesi.

3. *T regülatör hücreler:* Ortamda T regülatör (Tr) hücreler var ise sentezledikleri IL-10 ve TGF- β ile allerjik reaksiyona neden olabilecek immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını baskırlarlar.

Bu üç mekanizma ile bir insan ömrü boyunca tükettiği kilolarca besin kaynaklı antijenlere karşı kayıtsız kalır ve hastalık ortaya çıkmaz. Besin allerjilerinde tolerans mekanizmaları günümüzde halen net olarak bilinmemektedir. Yaş, genetik özellikler, bireyin intestinal florası, antijenin vücuda giriş yolu ve çözünürlüğü, diğer protein, lipid ve vitaminlerin varlığı tolerans gelişiminde rol oynayabilir.²

2.1.5. Klinik

IgE aracılı yumurta allerjisi her yaşta ortaya çıkabilse de sıklıkla hayatın ilk bir yılında klinik bulgu vermektedir. Diğer besin allerjilerinde olduğu gibi daha önceden sorunsuz bir şekilde yumurta tüketebilenlerde de sonradan allerji gelişebilmektedir.

Semptomlar genellikle yumurta alımından hemen sonra veya ilk 2 saat içinde başlamaktadır. Klinik bulgular çoğunlukla yumurtanın oral alımı sonrası veya nadiren pişen yumurtanın buharının inhalasyonu veya yumurtanın cilde teması ile ortaya çıkabilmektedir. yumurta beyazına karşı allerji daha fazla allerjen içermesi ve proteinlerinin allerjenitesinin daha fazla olması nedeniyle yumurta sarısına göre daha sık görülmektedir.² Ancak yumurta sarısı da allerjiye yol açabilir. Yumurtanın her formu (çiğ, haşlanmış, fırınlanmış) allerjiye neden olabilmektedir. Yumurta akında en çok bulunan allerjen olan ovalbumin ısı ile kolayca denatüre olabildiği için Lemon Mule ve ark.³³ fırınlanmış yumurta ürünleri ile provokasyon yapmışlar ve yumurta allerjili hastaların yaklaşık %60'nın fırınlanmış yumurta ürünlerini herhangi bir reaksiyon olmadan tüketebildiğini göstermişlerdir. Ancak yumurta allerjisine en sık yol açan allerjenlerden ovomukoid ısıya oldukça dirençlidir ve termal işlemler allerjenitesini etkilememektedir. Bu nedenle ovomukoid'e duyarlı kişilerde yumurta termal işleme maruz kalsa bile allerjik reaksiyon görülebilir.

Yumurta ile karşılaşma sonrası başta deri olmak üzere gastrointestinal sistem, solunum sistemi gibi birçok sisteme ait belirti ve bulgular tek başına veya birlikte ortaya çıkabilir. Yumurta allerjisinde görülebilen klinik bulgular Tablo 2.3'te verilmiştir.

Yumurta allerjilerinde klinik bulgular vücutta birkaç adet ürtiker plağı gibi hafif bulgulardan birden fazla sistemi ilgilendiren ve hayatı tehdit edebilen şiddette anafilaktik reaksiyonlara kadar geniş bir spektrumda olabilir. Reaksiyon şiddeti çoğunlukla önceden öngörülemede, hastadan hastaya değişmekte ve her bir hastanın yumurta ile farklı zamanlarda karşılaşmaları sonrası reaksiyon şiddetleri farklı olabilmektedir.

Anafilaksi hayatı tehdit edebilen, şiddetli jeneralize veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur.⁴¹ Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi rehberine göre anafilaksi tanı kriterleri Tablo 2.4.'te verilmiştir. Yumurta özellikle erken çocukluk döneminde olmak üzere çocukluk çağında anafilaksiye en sık yol açan besinlerdendir.⁴² Ancak diğer besinlerle karşılaştırıldığında ölümcül anafilaksi oldukça nadirdir.^{43, 44} Almanya'da ve Singapur'da yapılan iki çalışmada yumurta, besin ilişkili anafilaksili çocuklar içerisinde sırasıyla %7 ve %12 olmak üzere en sık nedenler arasında yer almıştır.^{45, 46} Yakın zamanda Güney Kore'de yapılan bir çalışmada 0-6 yaş arası 16749 çocuk değerlendirilmiş; IgE aracılı besin allerjisi tanısı alan 621 çocukta belirlenen 47 anafilaksinin en sık nedeni %46.8 ile yumurta olarak saptanmıştır.⁴⁷ Yine yakın zamanda ülkemizden yapılan bir çalışmada da anafilaksi ile başvuran 96 hasta değerlendirilmiş ve anafilaksi nedeni besin olan 30 hastanın %20'sinde tetikleyici yumurta olarak saptanmıştır.⁴⁸ Yumurta nadir olarak besin ilişkili egzersizle tetiklenen anafilaksiye de yol açabilmektedir.⁴⁹ Bu konuda yalnızca vaka raporları bulunmaktadır.

Tablo 2.3. IgE aracılı yumurta allerjilerinde sistemlere ait belirti ve bulgular

Sistem	Belirti ve bulgular
Deri-mukoza	<ul style="list-style-type: none">• Kaşıntı• Eritem• Flaşing• Ürtiker• Anjiyoödem• Egzema• Morbiliform döküntü• Gözlerde kaşıntı• Gözlerde hiperemi• Gözlerde sulanma
Üst solunum yolları	<ul style="list-style-type: none">• Burun akıntısı• Burun kaşıntısı• Burun tıkanıklığı• Hapşırık• Laringeal ödem• Ses kısıklığı• Kuru öksürük
Alt solunum yolları	<ul style="list-style-type: none">• Öksürük• Hışıltı-vizing• Nefes darlığı• Göğüste sıkışma
Gastrointestinal sistem	<ul style="list-style-type: none">• Ağızda-damakta-dilde-dudakta kaşıntı• Boğazda kuruluk veya kaşıntı• Dil-dudak-damakta şişlik• Yutmada zorluk• Besini reddetme• Bulantı• Kusma• Karın ağrısı• Abdominal kramp• İshal
Kardiyovasküler sistem	<ul style="list-style-type: none">• Taşikardi (anafilaksi durumunda bradikardi olabilir)• Hipotansiyon• Baş dönmesi• Halsizlik• Senkop• Bilinç kaybı

Tablo 2.4. Anafilaksi tanı kriterleri

-
- 1-** Ani başlayan (dakikalar veya birkaç saat içinde) cilt, mukoza veya her ikisinin birden tutulduğu durumda (yaygın ürtiker, kaşıntı veya flaşing, dudaklarda, dilde veya uvulada şişlik, konjunktivit gibi) aşağıdakilerden en az birinin olması
 - a)** Solunum bulguları (nefes darlığı, bronkospazm, stridor, hipoksi gibi)
 - b)** Kardiyovasküler bulgular (hipotansiyon, kollaps gibi)
 - 2-** Olası bir allerjenle karşılaşmadan kısa bir süre sonra (dakikalar veya birkaç saat içinde) aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının olması
 - a)** Cilt veya mukoza tutulumu (yaygın ürtiker, kaşıntı veya flaşing, dudaklarda, dilde veya uvulada şişlik, konjunktivit gibi)
 - b)** Solunum bulguları (nefes darlığı, bronkospazm, stridor, hipoksi gibi)
 - c)** Kardiyovasküler bulgular (hipotansiyon, kollaps gibi)
 - d)** Persistan gastrointestinal semptomlar (kusma, kramp tarzında karın ağrısı gibi)
 - 3-** Bilinen bir allerjenle maruziyetten kısa bir süre sonra (dakikalar veya birkaç saat içinde) hipotansiyon olması
-

Tanı için bahsedilen 3 seçenekten 1'inin tam olarak karşılanması gerekmektedir.

Çocuklarda anafilaksi şiddeti, Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin (EAACI) Çocuklarda Anafilaksi Çalışma Birimi'nin 2007 yılında yayınladığı bir bildiri ile öne sürülmüştür.⁵⁰ Bu sınıflamaya göre anafilaksi şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak belirlenmiştir (Tablo 2.5).

Özellikle fırında veya yumurta ile işlem yapılan yerlerde çalışanlar gibi sıklıkla aerosolize yumurtaya maruz kalan kişilerde mesleksi astım bildirilmiştir.⁵¹ Primer olarak kuş-kuş tüyü allerjeniyle duyarlanmış olan kişilerde yumurta sarısındaki serum albumin veya α -livetin (*Gal d 5*) ile çapraz reaksiyon veya ikincil duyarlanma sonucu "kuş-yumurta sendromu" ortaya çıkabilir. Bu hastalarda kuş ile karşılaşma sonrası astım, allerjik rinit gibi solunum semptomları ortaya çıkarken; yumurta yeme sonrası da allerjik reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır.⁵²

Tablo 2.5. Çocuklarda Anafilaksi Şiddeti (Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin (EAACI) Çocuklarda Anafilaksi Çalışma Biriminin önerisine göre)

Sistem	Anafilaksi Şiddeti		
	1- Hafif	2- Orta	3- Ağır
Cilt	Gözlerde ve burunda ani kaşıntı, yaygın kaşıntı, flaşing, ürtiker, anjiyoödem	Soldaki bulguların herhangi biri	Soldaki bulguların herhangi biri
Gastrointestinal Sistem	Ağızda kaşıntı, karıncalanma, dudakta hafif şişlik, bulantı, kusma, hafif karın ağrısı	Soldaki bulguların herhangi biri, kramp şeklinde karın ağrısı, ishal, tekrarlayan kusma	Soldaki bulguların herhangi biri, barsak kontrol kaybı
Solunum Sistemi	Burun tıkanıklığı ve/veya hapşırık, burun akıntısı, boğazda kaşıntı, boğazda takılma hissi, hafif vizing	Soldakilerin herhangi biri, seste boğukluk, havlar tarzda öksürük, yutmada zorluk, stridor, dispne, orta derecede vizing	Soldakilerin herhangi biri, siyanoz veya oksijen saturasyonunun %92'nin altında olması, solunum arresti
Kardiyovasküler Sistem	Taşikardi (dakikada 15 atımdan fazla artış olması)	Soldaki gibi	Hipotansiyon ve/veya kollaps, disritmi, ağır bradikardi ve/veya kardiyak arrest
Nörolojik Sistem	Anksiyete ile birlikte aktivite düzeyinde değişiklik	Baş dönmesi, kötü bir şey olacağı hissi	Konfüzyon, bilinç kaybı

2.1.6. Tam Yöntemleri

2.1.6.1 Hikaye

IgE aracılı besin allerjilerinde tutarlı ve net bir hikaye tanıda oldukça önemli bir yere sahiptir. Hikayede yumurta veya yumurta içeren ürünlerle her karşılaşma sonrası ilk 2 saat içinde semptom ve bulguların ortaya çıkması, yumurtanın beslenmeden tamamen uzaklaştırılmasından sonra semptomların kaybolması çok

büyük bir olasılıkla IgE aracılı bir yumurta allerjisi olabileceğini düşündürür. Ancak özellikle çocukluk döneminde çoğu ebeveyn veya çocuk besinle karşılaşılacak birçok semptomu yanlışlıkla besin allerjisi olarak düşünmektedir. Besin intoleransı, besin intoksikasyonu gibi immünolojik mekanizma ile olmayan durumlar da yanlışlıkla besin allerjisi olarak algılanabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde, ebeveynleri tarafından besin allerjisi olduğu bildirilen çocukların sadece %10'u tanısal testler sonrası besin allerjisi tanısı almıştır⁵³. Bu bilgiler hikayenin çok yönlendirici olmakla birlikte tanı için tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Yumurta allerjisi erken çocukluk çağında daha sık olsa da hemen her yaşta ortaya çıkabilir. Daha önceden yumurtayı sorunsuz bir şekilde tüketebilen bir kişide nadiren de olsa sonradan yumurta allerjisi ortaya çıkabilir. Bu durumda hikayedeki önemli noktalardan biri yumurta ile ilk semptomun ortaya çıkmasından sonraki her karşılaşmada semptomların yeniden ortaya çıkmasıdır. Ancak diğer besin allerjilerinde olduğu gibi yumurta allerjisinde de her karşılaşma sonrası reaksiyon şiddeti öncekilerle aynı olmayabilmektedir. İlk semptomları hafif olan hastalarda sonraki karşılaşmada hayatı tehdit edebilen anafilaktik reaksiyonlar olabilmektedir. Bu nedenle hikayede yumurta allerjisinden şüphe duyulması halinde diğer tanısal testlerle desteklenene kadar yumurta beslenmeden uzaklaştırılmalıdır.

Özellikle süt çocukluğu döneminde, yemeklerin karıştırılarak yenildiği, aynı anda birden fazla yiyeceğin tüketildiği ve sonrasında allerjik reaksiyonun ortaya çıktığı durumlarda hikaye ile reaksiyonları tetikleyen besin net olarak belirlenemeyebilir. Bu durumlarda yardımcı testlere ihtiyaç vardır.

Hasta eşlik edebilecek diğer besin allerjileri ve astım, allerjik rinit gibi diğer allerjik hastalıklar açısından da sorgulanmalıdır. Örneğin atopik dermatitli yaklaşık her 3 çocuktan birine besin allerjisi eşlik etmektedir.⁹ Yumurta allerjisi de atopik dermatitli çocuklarda en sık görülen besin allerjilerindedir.⁵⁴

Hikayenin tutarlı olması tanıda önemli olmakla birlikte tek başına tanı koydurmamaktadır. IgE aracılı yumurta allerjilerinde, yumurta ile ilgili tutarlı bir hikayenin yanında tanısal testlerle besin duyarlılığının da gösterilmesi

gerekmektedir. Besin duyarlılığı serumda veya deride yumurtaya karşı oluşmuş IgE antikorlarının varlığıyla tanımlanmaktadır.

2.1.6.2. Tanısal Testler

Deri prik testleri: Yenidoğan döneminden itibaren her yaştaki çocukta kolaylıkla ve güvenle uygulanabilen, kısa sürede sonuç veren, düşük maliyetli testlerdir. Yumurta allerjilerinde duyarlılığı, pozitif ve negatif tahmini değeri yüksektir.⁵⁵ Pozitif sonuç yumurtaya karşı duyarlanmanın bir göstergesi olup her zaman klinik ile ilişkili olmayabilir ve her zaman yumurta allerjisini göstermez. Negatif sonuçlar çok büyük olasılıkla yumurta allerjisi olmadığını göstermektedir, ancak bazen semptomatik besin allerjisi olmasına rağmen deri prik testleri negatif olabilir.⁵⁶

Çocuklarda sırtın üst kısmı veya ön kol iç yüzüne bir damla ticari yumurta allerjeni ekstraktı damlatıldıktan sonra tek kullanımlık lanset veya plastik bir uç yardımı ile allerjenin epidermise ulaşması sağlanır. Eş zamanlı negatif kontrol (%0.9 serum fizyolojik) ve pozitif kontrol (10 mg/ml histamin) konulur. Deride mast hücreleri yüzeyinde yumurta allerjeni sIgE antikorları varsa, epidermise ulaşan allerjen, bu IgE'ye bağlanır ve mast hücrelerden hızla histamin, triptaz, substans P gibi çok sayıda mediyatörün salınmasına yol açar. Bu mediyatörler ciltte hiperemi, ödem, kaşıntıya neden olur. Test uygulandıktan 15 dk sonra allerjenin uygulandığı bölgedeki ödem çapı ölçülür; negatif kontrole ait ödem çapı çıkarıldıktan sonra elde edilen değer ≥ 3 mm ise test pozitif kabul edilir.⁶ Testin doğru değerlendirilebilmesi için negatif kontrolün negatif, pozitif kontrolün pozitif olması gereklidir.

Deri testi reaktivitesi genellikle klinik şiddetle doğru orantılıdır. Ancak test sırasında kullanılan lanset tipi, allerjen ekstraktının stabilitesi, uygulama şekli ve alanı, ölçüm zamanı, yaş gibi faktörler test reaktivitesi büyüklüğünü etkileyebilir.⁵⁷ ⁵⁸ Örneğin erken süt çocukluğu döneminde veya yaşlılarda deri testi reaktivitesi beklenenden daha düşük olabilmektedir.⁵⁹

Bazen ticari yumurta allerjisi ekstraktları ile yapılan prik testi sonuçları klinik ile uyumlu olmayabilir, böyle durumlarda da allerjisi kendisi (çiğ yumurta ile) direkt olarak prik yapılabilir.⁶⁰

Yumurta sIgE düzeyleri: Serumda yumurtaya karşı oluşmuş IgE antikorlarının ölçülmesi vücutta yumurta duyarlılığını gösteren en önemli *in-vitro* testlerden biridir. Tutarlı bir hikaye ile birlikte serum yumurta sIgE düzeylerinin pozitif olması IgE aracılı yumurta allerjisi tanısını destekler.

Serum yumurta sIgE düzeyleri günümüzde sensitif olan ve kantitatif bir ölçüm veren immunoassay yöntemleri (Phadia Immunocap assay, ImmunoCAP veya UniCAP, fluor enzim immunoassay-FEIA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile ölçülmektedir.^{59, 61} Ölçümler kU/L biriminde verilir ve 0.35 kU/L'nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilir. Besin sIgE düzeyleri genel olarak 6 sınıfta derecelendirilir (Klas 1-6). Buna göre 0.35 kU/L ve altındaki değerler klas 0; 0.35-0.69 kU/L klas 1; 0.70-3.49 kU/L klas 2; 3.50-17.49 kU/L klas 3; 17.50-49.99 kU/L klas 4; 50-99.99 kU/L klas 5 ve 100 kU/L ve üzerindeki değerler klas 6'dır. Pozitif sonuçlar tek başına tanısal olmayıp; sadece klinik ile birlikte değerlendirildiğinde IgE aracılı yumurta allerjisi tanısını destekler. Serum yumurta sIgE testinin spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi düşüktür.

Yumurta sIgE düzeyleri çoğunlukla klinik bulguların şiddeti ile ilişkilidir.^{62, 63} Ancak bazen çok düşük düzeylerde ağır reaksiyonlar olabilir veya yüksek düzeylerde çok hafif reaksiyon olabilir veya hiçbir reaksiyon gözlenmeyebilir. Testin negatif olması da her zaman allerji olmadığını göstermemektedir. Özellikle total (t) IgE düzeyinin çok yüksek olduğu durumlarda sIgE düzeylerinde yanlış pozitif sonuçlar olabilir⁶⁴. Ancak sensitivitesi deri prik testine göre düşük olmakla birlikte çeşitli nedenlerle (ağır egzema, yaygın ürtiker, yanık gibi nedenlerle test yapılacak uygun deri bölgesinin olmaması, antihistamin kullanımı, belirgin dermografizm olması gibi) deri testlerinin yapılamadığı durumlarda öncelikli olarak tercih edilebilir⁶⁵. Herhangi bir ilaç kullanımı test sonuçlarını etkilememektedir.

Özellikle son yıllarda belirli bazı besin allerjilerinde besin provokasyon testleri ile klinik reaktivite ve tolerans gelişimini tahmin edebilecek besin sIgE

düzeleleri araştırılmıştır.⁶⁶ Böylece besin provokasyon testleri gereksiniminin azaltılması amaçlanmıştır. Sampson ve ark.⁶⁶ yumurta allerjisi olan 2 yaşın altındaki bir çocukta yumurta sIgE düzeyinin 2 kU/L; 2 yaşın üzerindeki bir çocukta da 7 kU/L ve üzerinde olmasının >%95 ihtimalle klinik reaksiyon ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.⁶⁶

Yumurta sIgE ve yumurta ile deri prik testi reaktivitesi her zaman besin allerjisi şiddeti ile ilişkili değildir. Genellikle yüksek değerler yüksek ihtimalle klinik reaktivitenin varlığını gösterirken çok düşük düzeylerde de şiddetli reaksiyonlar görülebilmekte, veya yüksek değerlerde hafif klinik ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle yumurta ile anafilaksi riskini bu parametrelerle tahmin etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Ancak yine de çok sayıda çalışmada %90-95 ihtimalle klinik reaktiviteyi tahmin etmek için yumurta sIgE ve yumurta ile deri prik testi reaktivitesi sıklıkla kullanılmıştır.

Besin provokasyon testleri: Besin provokasyon testleri IgE aracılı besin allerjisi tanısında önemli bir yere sahiptir. Özellikle çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testleri besin allerjisi tanısında altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.⁶⁷ Besin allerjisi tanısının yanı sıra oral tolerans gelişimini belirlemede de kullanılır.⁴ Yumurta allerjilerinde besin provokasyon testlerinde yumurta, standardize edilmiş protokollere uygun bir şekilde düşük miktardan başlanarak giderek artan dozlarda, belirli aralıklarla hastaya yedirilerek ortaya çıkabilecek reaksiyonlar açısından gözlenir. Test sırasında oluşabilecek sistemik reaksiyonlar açısından mutlaka bir allerji uzmanının gözetiminde, anafilaksi için gerekli önlemler alındıktan sonra yapılmalıdır. Test yapılmadan önce hasta ve ailesine testle ilgili olası riskler anlatılmalı ve yazılı onam alınmalıdır. Test öncesi hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalı, vital bulguları not edilmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalı, antihistamin kullanıyor ise kesilmelidir. Test sırasında hastanın aktif enfeksiyonu veya aktif hastalık bulgusu olmamalı, astım veya allerjik riniti varsa kontrol altında olmalıdır. Aksi halde test sonucunu yorumlamak güç olabilir. Test edilecek besinin başlangıç dozu reaksiyon ihtimalinin çok düşük olduğu dozda, genellikle toplam verilecek dozun %0.1-1'i kadar olmalıdır.⁶⁸ Bu doz yumurta için genellikle 0.5-1 gr'dır. Doz aralığı genellikle 15-30 dk olup hastanın

hikayesine göre ayarlanabilir. Toplamda 6-8 basamakta verilir. Genellikle doz artımlarının 1, 3, 10, 30, 100 gibi logaritmik olması tercih edilir.⁴ Küçük çocuklarda sıvı besinlerde toplam doz 100 ml'i; kuru besinlerde toplam 10 gramı geçmemelidir.⁶⁸ Test sonuçlarının güvenilir olabilmesi için test boyunca verilmesi planlanan toplam dozun yaşına göre günlük alması gereken miktar kadar olması gerekmektedir. Aksi halde yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Teorik olarak besin provokasyonu sırasında besine karşı pasif desensitizasyon olabilir.⁴ Test sonrası hasta en az 2 saat gözlenmelidir. Gözlem süresinin kısa tutulması da test sonucunun yanlış negatif olarak yorumlanmasına ve hastanın besinle ilişkili reaksiyonu hastane dışında yaşamasına yol açabilir. Besin provokasyon testinin kontrendike olduğu veya yapılmasının önerilmediği durumlar Tablo 2.3'te verilmiştir.⁶⁸

Besin provokasyon testleri açık veya kör olabilir. Kör testler; hastanın test edilen besini bilmediği fakat hekimin bildiği tek kör; hasta ve hekimin bilmediği sadece hazırlayan kişinin bildiği çift kör plasebo kontrollü provokasyon testleri şeklinde olabilir.

Tablo 2.6. Besin provokasyon testinin kontrendike olduğu veya yapılmasının önerilmediği durumlar

Anafilaksi riskinin yüksek olduğu durumlar	- Geçirilmiş anafilaksi öyküsü (özellikle yakın zamanda) - Ağır veya kontrolsüz astım - Kardiyovasküler hastalık - β -blokör kullanımı
Test sonucunun yorumlanmasının zor olduğu durumlar	- Ağır atopik dermatit varlığında - Ağır allerjik rinit varlığında - Aktif enfeksiyon

Açık besin provokasyonları: Besin direkt olarak, doğal haliyle, hiçbir şekilde gizlenmeden, protokollere uygun olarak belirli aralıklarla giderek artan dozlarda verilir. Test sırasında objektif reaksiyonların (ürtiker, anjiyoödem, kusma, vizing gibi) olması durumunda test pozitif kabul edilerek sonlandırılır. Ancak subjektif reaksiyonlar varlığında (karın ağrısı, bulantı, ağızda-boğazda kaşıntı gibi) test sonucunun yorumlanması güç olabilir ve hekimin inisiyatifine göre aynı doz

tekrarlanabilir, bir sonraki basamağa geçilebilir veya test sonlandırılabilir.⁶⁸ Herhangi bir reaksiyon gözlenmeyen hastalar test sonrası en az 2 saat olası reaksiyonlar açısından gözlenmelidirler. Hikayede geç reaksiyonlar varsa test sonucu için 1 haftaya kadar beklenmesi gerekir. Eğer test sırasında hasta söz konusu besin için yaşına göre alması gereken miktarı tüketmişse ve test sonucu negatif ise; besin allerjisinin olmadığı veya tolerans geliştiği kesin olarak belirlenir. Açık besin provokasyon testleri ÇKPKBP testlerine göre daha pratik olması nedeniyle rutin uygulamada daha çok tercih edilerek yapılmaktadır. Özellikle süt çocukları ve küçük çocuklarda açık besin provokasyonları besin allerjisi tanısında yeterli olmaktadır.⁸

Son zamanlarda yumurta allerjilerinde besinin doğal hali yerine anafilaksi riskini azaltmak için yoğun ısıya maruz kalmış veya fırınlanmış ürünleriyle açık besin provokasyonu yapılmaktadır.^{69, 70} Bu aşamada pozitif sonuç saptanırsa besinin ısıya maruz kalmamış doğal hali ile besin provokasyonu yapıldığında ortaya çıkabilecek daha şiddetli reaksiyon riski azaltılmış olur. Ancak her ne kadar ısıya maruz kalıp allerjenitesi azaltılmış olsa da bu formlarla da anafilaksi riski olabileceği bilinmektedir.

Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri: Besin allerjisi tanısında altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.⁴ Hasta ve hekim yanlılığını ortadan kaldıran bu testlerin hazırlanması ve uygulanmasının zaman alması, pahalı olması nedeniyle pratikte uygulanması zor olup özellikle semptomlar subjektif veya atipik ise, hasta veya ebeveyn kaygısı varsa veya araştırma amaçlı olarak tercih edilirler.

Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testlerinde test edilecek besini içeren aktif ve içermeyen plasebo seçenekleri bulunmaktadır. Aktif ve plasebo seçenekler tat, koku, görünüm, şekil, hacim ve viskozite açısından birbirlerine tamamen benzer olmalıdırlar.⁴ Her iki seçenek farklı zamanlarda giderek artan dozlarda belirli aralıklarla hastaya yedirilir. Bu yedirme işlemi sırasında hazırlayan kişi dışında hasta ve hekim aktif ve plasebo seçeneklerinin hangisi olduğunu bilmezler. Ancak tüm provokasyon basamakları bitirildikten sonra kodlar açılır. Aktif ve plasebo seçenekleri arasında en az iki saat olmalıdır. Her iki seçenek birbirini takip eden farklı günlerde yapılabilirler.⁴

Plasebo içeriği olarak daha önceden rehberler tarafından belirlenmiş standardize tarifler veya allerjenik özelliği olmayan ve test edilecek besinin allerjenik özelliğini değiştirmeyen besinler (patates püresi, elma ezmesi, hipoallerjik formüla gibi) seçilmelidir.⁷¹ Yakın zamanda yumurta allerjili çocuklarda yapılan bir çalışmada matristeki yağ içeriğinin ÇKPKBP testlerinde reaksiyonun pozitif olduğu aşamaya veya reaksiyonun şiddetine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁷² Aktif ve pasif seçenekler matris yerine kapsüller içinde de verilebilir.⁶⁸ Ancak özellikle küçük çocuklarda kapsüllerin yutulması zordur. Ayrıca hastada besinle ilişkili oral allerji sendromu varsa kapsül içindeki besin oral mukoza ile direkt temas etmeyeceği için erken dönemde reaksiyona yol açmayabilir. Böyle bir durumda da kapsül kullanılmaması önerilmektedir.⁴

Çift kör plasebo kontrollü provokasyon testlerinde ürtiker, anjiyoödem, vizing gibi objektif Tip 1 allerjik reaksiyon varlığında test pozitif kabul edilir.⁴ Çok nadiren hastalar test edilecek besine değil de matris içeriğine allerjik reaksiyon gösterebilirler. Bu durumda test yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada 639 besin allerjili çocukta 740 ÇKPKBP testi değerlendirilmiş ve plasebo reaksiyonu sıklığı %2.8 olarak bulunmuştur.⁷³ Aynı çalışmanın verilerine göre plasebo reaksiyonları genellikle 1.5 yaşından küçük çocuklarda görülmekte ve en sık cilt bulguları (özellikle atopik dermatitte kötüleşme) ortaya çıkmaktadır. Bir başka çalışmaya göre plasebo reaksiyonları genellikle subjektif olmaktadır.⁷⁴ Aktif ve plasebo seçeneklerinin her ikisinde de şüpheli sonuçlar varsa (her iki seçenekte de subjektif semptomlar gibi) test tekrar edilebilir veya üç aktif üç plasebo seçenek şekilde yapılabilir.⁷⁴

Çift kör plasebo kontrollü provokasyon testlerinde negatif sonuç besin allerjisinin olmadığını veya besin allerjisine tolerans geliştirdiğini gösterir. Teorik olarak test sırasında giderek artan dozlarda verilen besine karşı desensitizasyon gelişebilir.⁴ Literatürde sadece anne sütü ile beslenen iki bebekte yanlış negatif çift kör plasebo kontrollü provokasyon testi bildirilmişse de bu durum son derece nadirdir.⁷⁵

2.1.7. Tedavi

Günümüzde yumurta allerjisinin tedavisi yumurta ve yumurta içeren tüm yiyeceklerin beslenmeden kesin ve tam olarak uzaklaştırılması ve yumurta ile kazara olabilecek karşılaşmalar sonrası ortaya çıkabilecek allerjik reaksiyonların tedavi edilmesi şeklindedir. Eliminasyon diyeti dışındaki tedavi seçenekleri araştırma düzeyinde olan seçeneklerdir. Bunlar oral immünoterapi (OİT), sublingual immünoterapi (SLİT) ve fırınlanmış yumurta ürünleri ile immünoterapilerdir.

2.1.7.1. Yumurta eliminasyonu

Yumurta allerjili hastalarda ilk yapılması gereken yumurta ve yumurta ürünlerinin beslenmeden tamamen uzaklaştırılmasıdır. Ancak yumurta zengin protein içeriği, kıvam artırıcı ve tat verici özelliklerinden dolayı çoğu gıdanın içerisinde bulunabilmektedir. Bu nedenle yumurtayı beslenmeden tamamen uzaklaştırmak her zaman kolay olmayabilmektedir. Yumurta allerjisi olan çocuklar herhangi bir besini tüketmeden önce içerisinde yumurta olmadığından emin olmalıdırlar. Satın alınan yiyeceklerin paketleri üzerindeki 'içindekiler' etiketinin yumurta ve yumurta allerjenleri açısından dikkatle okunması çok önemlidir. Bazen yiyeceklerin içinde yumurta olmasa bile hazırlama aşamasında kullanılan materyaller (tabak, kaşık, tava, tepsi, tencere gibi) yumurta ile temas edebilir ve bu materyallerle hazırlanan yiyecekleri tüketen çocuklarda allerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Yumurta allerjisi olan çocuklar kazara yumurta ve yumurta içeren ürünlere maruz kaldıklarında allerjik reaksiyon gelişebilir. Özellikle yürümeye yeni başladığı dönemde korumanın zor olabildiği süt çocukları ve risk alma davranışı yüksek olduğu için adölesan yaş grubu besin ile kazara maruziyet ve anafilaksi için riskli gruplardır.⁷⁶ Kazara maruziyetler çocuklarda hafif reaksiyondan anafilaksiye kadar değişen şiddette reaksiyona yol açabilirken; bu kazara maruziyetlerin besin allerjisinin doğal seyrine herhangi bir etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir.⁷⁷

2.1.7.2.İmmünoterapi

Oral İmmünoterapi (OIT): Oral immünoterapide; allerjiye neden olan besinin düşük dozlardan başlayarak giderek artan miktarlarda oral yolla verilmesi yoluyla hastanın allerjik olduğu besine desensitizasyonu veya tolerans gelişimi amaçlanır. Genellikle allerjik olan besin güvenli bir başka besinle karıştırılarak; önceden belirlenmiş bir doz artım şemasına uygun olarak hastaya verilir. Genellikle doz artım aşamaları oluşabilecek yan etkiler açısından hastane koşullarında, devam dozları ise evde verilir. Bir çalışmada daha önce yumurta ile anafilaksi öyküsü olmayan yumurta allerjili 7 hastada 24 ay boyunca yumurta ile OIT uygulanmış ve hastaların 4'ünde desensitizasyon; desensitizasyon gelişen hastaların 2'sinde de tam tolerans gelişmiş.⁷⁸ Staden ve ark.⁷⁹ yaptığı bir çalışmada da; IgE aracılı inek sütü ve yumurta allerjisi olan 45 çocuk; OIT grubu (n=25) ve besin eliminasyonu grubu (n=20) olarak randomize edilmiş ve çalışma sonunda her iki grupta tolerans gelişimi açısından fark bulunmamış (OIT grubunda %36; eliminasyon grubunda %35). Ancak yakın zamanda yaşları 5-11 arasında değişen 55 çocukta randomize çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada yumurta ile OIT'in etkileri değerlendirilmiş; OIT'den 10 ay sonra plasebo alan grupta hiçbir çocuk desensitize olamamışken, aktif grupta çocukların %55'inde; 22 ay sonra ise %75'inde desensitizasyon sağlanmıştır.⁸⁰ OIT grubundaki hastaların %28'inde 24 ay sonra tam tolerans gelişmiştir. OIT sırasında yan etkiler olmakla birlikte ciddi yan etki görülmediği belirtilmiştir. Yine de OIT'de tedavi süresince yan etkiler sık ve ciddi olabilmektedir, sadece bu konuda deneyimli merkezlerde, iyi hazırlanmış tedavi protokolleri ile yapılabilir.

Yoğun bir şekilde ısıtılmış veya fırınlanmış yumurta ürünleriyle oral immünoterapi: Daha önce yapılmış birkaç çalışmada besin hazırlama veya yoğun ısıtma sırasında yumurtaya özgü IgE bağlayan epitopların bozulduğu gösterilmiştir.³⁰
³² Bu çalışmalar süt ve yumurta allerjisi olan çocuklarda fırınlanmış/pişmiş süt-yumurta içeren ürünlerin tolerans gelişimini hızlandırabileceğini düşündürmüştür.

Isıtılmış yumurtanın diyete eklenmesinin yumurta allerjisinin doğal gidişatını değiştirebileceğine dair ilk çalışma 2008 yılında Konstantinou ve ark.⁸¹ tarafından 12-48 ay arası 94 çocukta yapılmıştır ve bu çocukların %93'ünün fırınlanmış yumurtayı tolere edebildikleri gösterilmiştir. Altı ay boyunca günlük maksimum 1.5

gr yumurta proteini içeren fırınlanmış yumurta tüketen bu çocukların %95'i 6 ay sonunda haşlanmış yumurtayı tolere edebilecek duruma gelmişlerdir. Lemon-Mule ve ark.³³ benzer şekilde yumurta allerjili çocuklarda yaptıkları bir çalışmada da yine yaklaşık %60'nın yoğun ısıtılmış yumurtayı tolere edebildikleri gösterilmiştir. Diyetlerine fırınlanmış süt ve yumurta ürünleri eklenmiş ve her 3-6 ayda bir takip edilmiş; toleran çocuklarda akut allerjik reaksiyon veya astım, atopik dermatit gibi altta yatan atopik hastalıkların şiddetinde artma gözlenmemiştir. Bu hastalarda bir yıldan fazla sürede intestinal permeabilitede artış veya büyümeye olumsuz etkisi saptanmamıştır. Süre sonunda oral immünoterapideki bulgulara benzer şekilde besin spesifik IgG4'de artış, deri prik testinde reaktivitede azalma ve besin spesifik IgE düzeyinde azalma saptanmıştır. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada fırınlanmış yumurta ürünlerinin beslenmeye eklenmesinin yumurta allerjisine desensitizasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir.⁸²

Bu çalışmaların bulguları fırınlanmış yumurta ürünlerinin tolerans gelişimini hızlandırdığı yönünde olup yan etkiler oral immünoterapiye göre daha nadir ve hafif görünmektedir.

Sublingual İmmünoterapi (SLİT): Allerjiye neden olan besinin giderek artan miktarlarda dilaltı yoluyla hastaya verilmesi şeklindedir. İnek sütü, yer fıstığı veya fındık allerjisi olan az sayıda hasta içeren sınırlı sayıda çalışmada, hastaların plasebo grubu veya daha önce tüketebildikleri miktara göre daha fazla allerjik besini tüketebildikleri gösterilmiştir.⁸³⁻⁸⁶ Süt allerjili çocuklarda da OİT ve SLİT protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tolerans gelişimi OİT'e göre daha az bulunmuştur.⁸⁷ Yumurta allerjili çocuklarda ise SLİT ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Epikütanöz İmmünoterapi: Besin allerjeninin yama ile cilde uygulanarak desensitizasyonu amaçlanır. Süt allerjili hastalarda etkili olabileceğine dair yalnızca bir çalışma bulunmakta olup henüz araştırma aşamasındadır.⁸⁸ Yumurta allerjili çocuklarda ise epikütanöz immünoterapi ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

2.1.8. Prognoz / Doğal seyir

Önceki yıllarda yapılan çalışmalar yumurta allerjisi olan çocukların büyük bir kısmının okul öncesi dönemde tolerans geliştirdiğini gösteriyordu. İsveç ve İspanya'dan yapılan iki önemli çalışmada yumurta allerjisi olan çocukların yaklaşık 2/3'ünün 7 yaşında allerjilerinin geçtiği gösterilmiştir.^{89,90} Ancak daha sonra 2007 yılında Savage ve ark.⁷ tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 881 yumurta allerjili hastanın kayıtları incelenmiş ve yumurta allerjisine tolerans gelişiminin tahmin edilen ve bilinenden daha yavaş olduğu ortaya konulmuştur. Bu derlemeye göre yumurta allerjisine tolerans gelişimi; yumurta provokasyonunun negatif sonuçlanması veya son 12 aydır semptomlarının olmaması ile birlikte yumurta sIgE düzeylerinin 2 kU/L'nin altında olması olarak tanımlanmış ve 4 yaşında hastaların %4'ünün; 6 yaşında %12'sinin; 10 yaşında %37'sinin; 16 yaşında ise %68'inin yumurtaya tolerans geliştirdiğini saptamışlardır. Ancak yine çok yakın zamanda Sicherer ve ark.⁹¹ tarafından yapılan çok merkezli gözlemsel bir çalışmada 3-15 ay arası 213 yumurta allerjili çocuk, ortanca 74 aya kadar izlenmiş ve %49.3'ünün ortanca 72. ayda (6 yaş) yumurtaya tolerans geliştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar çalışılan popülasyona göre yumurta allerjisine tolerans geliştirme yaşlarının farklı olabileceğini göstermektedir.

Yumurta allerjili çocuklarda yapılan birkaç çalışmada tolerans gelişimi için bir takım prognostik faktörler öne sürülmüştür. Düşük yumurta sIgE düzeyleri ve küçük yaşla (<4 yaş) birlikte yumurta sIgE düzeylerinde hızlı düşüş olması⁹², yumurta ile hafif semptomların olması^{33, 93} ve yumurta ile deri testi reaktivitesinin küçük olması⁹⁰ bu faktörlerdendir. Ancak yumurta sIgE ve deri prik testi reaktivitesi ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır.^{94,95}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda tek merkezli olarak yapıldı. Çalışmanın retrospektif ve prospektif özellikleri bulunmaktadır. Ocak 2008 - Aralık 2010 tarihleri arasında IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı ile takibe alınan ve ABP testi yapılmış hastaların demografik özellikleri, yumurta sIgE düzeyleri ve provokasyon bilgileri retrospektif olarak incelendi. Ocak 2011- Eylül 2012 tarihleri arasında yumurta allerjisi tanısı ile izlenen hastalar ÇKPKBP testleri ile birlikte prospektif olarak incelendi.

3.2. HASTALAR

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda Ocak 2008 - Eylül 2012 tarihleri arasında IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı ile izlenen 0-18 yaş arası çocuklar alındı.

3.3. ETİK KURUL VE ÇALIŞMA İZİNLERİ

Araştırma için aşağıda belirtilen makamlardan gerekli izinler alınmıştır:

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu
Tarih:26/05/2011, Toplantı No: 2011/6)
2. Ailelerden ve 6 yaş üzeri çocukların kendilerinden yazılı onam formları.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

- IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı almış olmak. IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu;
 - Hikayede yumurtanın tüketilmesinden sonra dakikalar veya ilk iki saat içerisinde semptom ve bulguların ortaya çıkması ve;
 - Serum yumurta sIgE pozitifliği (≥ 0.35 kU/L) ve/veya yumurta ile deri testi pozitifliği (≥ 3 mm) ile yumurtaya karşı sIgE antikorlarının varlığının gösterilmesi ve/veya;
 - Besin provokasyon testlerine (ABP veya ÇKPKBP) pozitif yanıt alınması
- Astım, allerjik rinit, atopik dermatit dışında kronik, sistemik hastalığı olmamak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu yapılması için aşağıdaki kriterlere uygun olmak
 - 1 yaşından büyük olmak
 - Son 1 yıl içinde yumurta ile anafilaksi geçirmemiş olmak
 - Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi sırasında herhangi bir sistemik enfeksiyon geçirmiyor olmak
 - Ağır / kontrolsüz astım, persistan allerjik rinit, ağır atopik dermatit olmaması

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birini taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemek

- Eşlik eden astım, allerjik rinit ve atopik dermatit dışında sistemik hastalığının olması
- Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testi için son 1 yıl içinde yumurtaya bağlı anafilaksi geçirmiş olmak

3.5. ÇALIŞMA İŞLEMLERİ

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı'nda çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalarda yapıldı. Kronik hastalığı olan 8 hasta (tüberoskleroz, kistik fibrozis, fenilketonüri, Netherton Sendromu gibi) analizlere dahil edilmedi.

Çalışmanın retrospektif ve prospektif yönleri bulunmaktadır. IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı almış olan hastalara retrospektif olarak yapılan işlemler; tıbbi kayıtlardan IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı almış hastaların demografik, klinik, laboratuvar bilgilerinin alınarak kaydedilmesi idi. Daha önceden açık besin provokasyonu yapılmış olan hastaların provokasyon bilgileri kaydedildi. Yumurta allerjisi devam eden hastalara besin provokasyonu için herhangi bir kontrendikasyon yoksa ve ÇKPKBP testi için dahil edilme kriterlerine uygun ise rehberlere uygun olarak ÇKPKBP testi yapılarak provokasyon bilgileri kaydedildi. Bu hastalarda provokasyon sonucu ile tolerans gelişimi ve/veya yumurta allerjisinin devam edip etmediği belirlendi.

Retrospektif ve prospektif incelenen tüm hastaların demografik verileri, yumurta ile karşılaşma sonrası semptom ve bulguları, şikayetlerinin başlama yaşı, başvurudaki ve takipleri sırasında en yüksek yumurta sIgE düzeyleri, tIgE düzeyleri, eozinofil sayıları, deri prik testleri sonuçları, eşlik eden diğer besin allerjileri veya aeroallerjen duyarlılığı, eşlik eden astım, allerjik rinit, atopik dermatit ve diğer hastalıkları kaydedildi. Hikayede ve/veya provokasyon sırasında anafilaksi şiddeti Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin (EAACI) Çocuklarda Anafilaksi Çalışma Kolu tarafından 2007 yılında önerilen sınıflamaya göre

belirlendi. Buna göre anafilaksi şiddeti hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı (Tablo 2.5).

Yumurta allerjisinin geçip geçmediği bilgisi dosya taraması ile veya dosya taraması ile ulaşılamayanlara telefon ile ulaşılarak edinildi. Elde edilen bilgiler yumurta allerjisine tolerans gelişimi ve yumurta allerjisi devam süreleri ile ilgili analizlerde kullanıldı.

Ayrıca tIgE düzeyi başlangıçta veya provokasyon sırasında 1000 U/L ve üzeri olan 24 hasta probabilitate analizlerine alınmadı. Bunun dışındaki diğer tüm analizlere tIgE düzeyi 1000 U/L ve üzeri olan hastalar dahil edildi.

Hastalara yapılan tanısal işlemler aşağıda sıralanmıştır.

3.5.1. Deri Testleri

Tüm hastalara yumurta akı ticari ekstraktı ile deri testleri yapıldı. Deri testleri ön kol volar yüzüne veya sırtta uygulandı. Pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. 15 dk sonunda ortaya çıkan ödem çapının negatif kontrolden 3 mm'den büyük olması halinde test pozitif kabul edildi. Ödem çapı horizontal ve vertikal olarak milimetrik ölçüm cetveli ile ölçülerek ortalaması milimetre olarak kaydedildi.

Tüm hastalara yaş gruplarına göre ülkemizde sık rastlanan besin allerjenleri (inek sütü, fındık, yer fıstığı, ceviz, mercimek, buğday) ve aeroallerjenlerle (çayır karışımı, ağaç karışımı, ot karışımı olarak polenler; *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* olarak ev tozu akarları; kedi, köpek ve hamamböceği allerjenleri ile alternaria) polikliniğimizde kullandığımız standart deri prik testi panelleri ile test yapılarak eşlik eden besin ve aeroallerjen duyarlılıkları saptandı.⁹⁶ Test edilen aeroallerjenlerden herhangi birine pozitif yanıt ortaya çıkması "aeroallerjen duyarlılığı" olarak tanımlandı. Besin ile spesifik ve tutarlı bir öykü ile birlikte besin duyarlılığının olması ve/veya besin provokasyon testinin pozitif sonuçlanması "besin allerjisi" olarak kabul edildi.

3.5.2. Yumurta Spesifik IgE ve Total IgE Ölçümü

Yumurta sIgE ölçümü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı laboratuvarında ImmunoCAP (PhadiaAB, Uppsala, Sweeden) sistemi ile ölçüldü. Yumurta sIgE ölçümleri başvuru sırasında ve takiplerinde yapıldı. ImmunoCAP yönteminin ölçüm aralığı 0.35-100 kU/L olup sonuçlar sIgE düzeylerine göre (<0.35, 0.35-0.7, 0.7-3.5, 3.5-17.5, 17.5-50, 50-100 ve >100 kU/L) sırasıyla klas 0, 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 olarak belirlendi. 0.35 kU/L'den yüksek değerler pozitif olarak kabul edildi. 100 kU/L üzerindeki değerler dilüe edilerek ölçüldü.

Serum tIgE düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalı laboratuvarında Pharmacia ImmunoCAP (Phadia, AB Uppsala, Sweden) yöntemi ile ölçüldü.

3.5.3. Tam Kan Sayımı ve Eozinofil Sayısı Tayini

İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarındaki aletler (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tam kan sayımı ve eozinofil sayıları hastaların ilk başvurudaki kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

3.5.4. Besin Provokasyon Testleri

Besin provokasyon testleri Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) önerilerine göre açık veya çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri olarak yapıldı.⁴ Prospektif olarak yapılan tüm provokasyon testlerinden önce hastalara ayrıntılı sistemik muayene yapıldı. Aktif enfeksiyon bulgusu olan veya son bir hafta içinde antihistamin kullanmış hastalara besin provokasyon testi yapılmadı. Hastalar ve aileleri test işlemleri hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve yazılı onam formu alındı.

3.5.4.1. Açık besin provokasyonları

Açık besin provokasyon testlerinde 10 dk haşlanmış yumurtanın beyazı giderek artan dozlarda (0.5, 1, 3, 6, 10, 15 gr) 15 dk aralıklarla yedirildi. 3 yaşından küçük çocuklarda toplam verilecek doz 10.5 gr olacak şekilde ayarlandı, bu nedenle son iki basamak yedirilmedi.

3.5.4.2. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonları

Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonlarında matris hazırlanması sırasında süt allerjisi eşlik etmeyen yumurta allerjili hastalar için haşlanmış pirinç, muzlu puding ve karamel şurubu kullanıldı. Aktif ve plasebo test seçeneklerinin görünüm, şekil, akışkanlık, tat ve koku olarak birbirlerine tamamen benzer olduğu en az 10 kişi ile test edilerek onaylandı. Aktif seçenekte, haşlanmış yumurtanın beyazı matris içerisinde giderek artan dozlarda (0.5, 1, 3, 6, 10, 15 gr) 15 dk aralıklarla verildi. Açık besin provokasyonunda olduğu gibi 3 yaşından küçük çocuklarda toplam verilecek doz 10.5 gr olacak şekilde ayarlandı, bu nedenle son iki basamak yedirilmedi.

Yumurta allerjisi ile birlikte süt allerjisi de olan çocuklarda ÇKPKBP testi için ticari yumurta akı tozu kullanıldı. Matris hazırlanması için meyve suyu ve karamel şurubu kullanıldı. Aktif seçeneğin hazırlanmasında 200 ml meyve suyu içerisine 8 gr ticari yumurta akı tozu konularak karamel şurubu eklendi. Aktif ve plasebo test seçeneklerinin görünüm, şekil, akışkanlık, tat ve koku olarak birbirlerine tamamen benzer olduğu en az 10 kişi ile test edilerek onaylandı. Aktif seçenek içerisinde yumurta akı tozu hastaya giderek artan dozlarda (0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.6, 1.2, 3, 6 g yumurta proteini içerecek şekilde) 15 dk aralıklarla içirildi.

Her iki seçenekte de aktif ve plasebo testleri aynı gün içerisinde en az iki saat arayla verildi. ABP ve ÇKPKBP testleri herhangi bir objektif reaksiyon durumunda pozitif kabul edildi. Tek başına peroral kontakt ürtiker olması durumunda test pozitif kabul edilmedi. Herhangi bir subjektif semptom varlığında testler başka bir gün tekrar edildi. Pozitif reaksiyon durumunda reaksiyonun başladığı süre, reaksiyonun

tipi, şiddeti ve reaksiyonun pozitif olduğu yumurta miktarı kaydedildi. Testlerin negatif sonuçlanması durumunda hastalar en az iki saat boyunca reaksiyon açısından gözlemlendi. Negatif sonuçlarda hastada gözlem süresince herhangi bir reaksiyon olmaması durumunda eve göndermeden önce allerjik reaksiyonlar açısından tekrar ayrıntılı muayene edildi. Daha sonra geç reaksiyonlar açısından evde bir yumurtanın yarısı (3 gram yumurta proteini/gün) 5 gün daha yemek üzere devam edildi.

Birden fazla sayıda provokasyonu olan hastaların yalnızca ilk provokasyon bilgileri analiz edildi.

3.6. İSTATİSTİK

Çalışmanın tüm verileri SPSS istatistik yazılımı, versiyon 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm ortalamanın standart hatası; normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak belirtildi. Çoklu gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi testi ile, ikili gruplar arası karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare veya Fisher'in kesin testlerinden uygun olanlar kullanıldı. Belirli yumurta sIgE değerlerinin klinik reaktiviteyi öngörmeye tanısallık karar verdirici kesimleri *Receiver Operating Characteristics* eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısallık değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Klinik reaktiviteyi tahmin etmede yumurta sIgE düzeylerinin ROC eğrisi analizi ile probabilitate eğrileri kullanıldı. Probabilitate eğrileri tüm yaşlarda ve yaş gruplarına göre ayrı ayrı oluşturuldu. Yaş grupları 2 yaş altı, 2-4 yaş arası ve 4 yaşından büyük olarak belirlendi. Her bir seçilmiş eşik değeri için sensitivite, spesifisite, PPD ve NPD hesaplandı. Doğru pozitif sonuçlar sensitivite; doğru negatif sonuçlar spesifite olarak tanımlandı. Pozitif

sonuçlar içerisinde semptomatik hastaların oranı PPD; negatif sonuçlar içerisinde semptomatik olmayan hastaların oranı NPD olarak tanımlandı.

Tolerans gelişimi ve yumurta allerjisinin persistansını en yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırt edebilen başlangıç yumurta sIgE değeri ROC eğrisi analizi ile 6.2 kU/L olarak bulundu. Başlangıç yumurta sIgE düzeyinin 6.2 kU/L'den düşük ve yüksek olmasına göre yumurta allerjisi persistansını belirleyebilmek için standart log-rank testi ile Kaplan-Meier eğrisi kullanıldı.

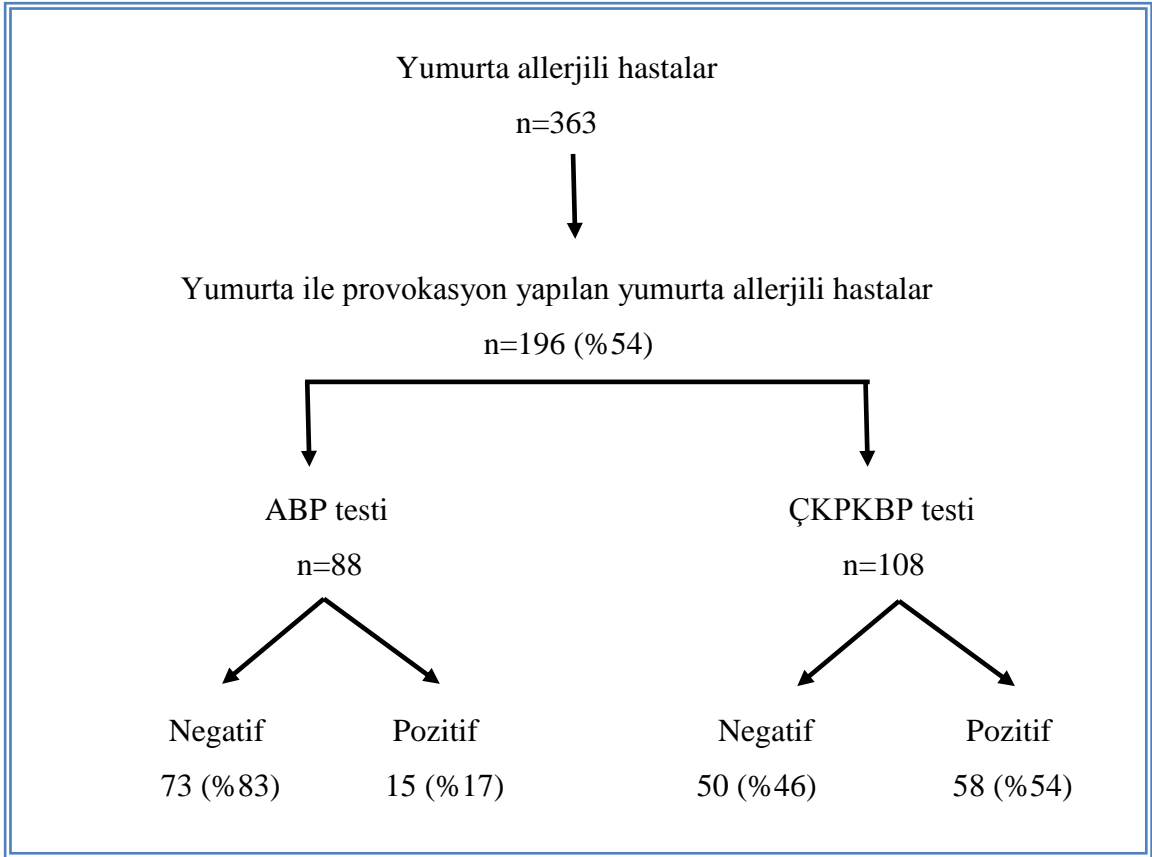
Anafilaksi için risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlendi.

Tüm analizler için p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Toplam 551 besin allerjili çocuk içerisinde 363 (%65.9) çocuğa IgE aracılı yumurta allerjisi tanısı kondu. Son bir yıl içinde yumurta ile anafilaksi geçirmeyen 196 hastaya yumurta ile besin provokasyon testi yapıldı. Yumurta ile yapılan besin provokasyonlarının 88'i (%45) açık besin provokasyonu (ABP); 108'i (%55) çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon ÇKPKBP testleri idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Yumurta provokasyonu yapılan hastaların dağılımı

Tüm yumurta provokasyonu yapılan hastaların özellikleri ve ABP ile ÇKPKBP testleri yapılan yumurta allerjili hastaların özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.1'de verilmiştir. Açık provokasyon testleri sırasında temel amaç yumurtaya

karşı toleransın gelişip gelişmediğini belirlemek iken, ÇKPKBP testi sırasında temel amaç yumurta allerjisi tanısını doğru koymak, ikinci amaç ise tolerans gelişimini belirlemek idi. Bu yaklaşım farkı provokasyon sırasındaki yumurta sIgE düzeylerinin farklılığından da anlaşılmaktadır. Provokasyon sırasındaki yumurta sIgE düzeyleri ÇKPKBP testlerinde ABP testlerine göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.0001$). Provokasyon sırasında anafilaksi sıklığı ÇKPKBP testlerinde daha fazlaydı ($p<0.0001$).

Tablo 4.1. Yumurta provokasyonu yapılan hastaların özellikleri ve ABP ve ÇKPKBP testi yapılan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm provokasyonla n=196	ABP n=88	ÇKPKP n=108	p [†]
Cinsiyet, erkek/kız, n (%)	144/52 (74/26)	66/22 (75/25)	78/30 (72/28)	>0.05
Başlangıç bulguları, n (%)				
- Deri	185 (94.4)	84 (95.5)	101 (95.3)	>0.05
- Gastrointestinal sistem	39 (19.9)	16 (18.4)	23 (23.1)	>0.05
- Solunum sistemi	44 (22.4)	19 (21.8)	9 (8.3)	>0.05
Ailede allerjik hastalık hikayesi, n (%)	73 (37.4)	32 (36.4)	41 (38.3)	>0.05
Allerjen sayısı, n (%)				
- Monosensitizasyon	67 (34.2)	32 (36.4)	35 (32.4)	>0.05
- Multisensitizasyon	129 (65.8)	56 (63.6)	73 (67.6)	
Yumurta ile ilgili şikayetlerin başlama yaşı (yıl)*	0.3 (0.1-0.5)	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.1-0.5)	>0.05
Eozinofil yüzdesi*	5.7 (3.3-8.4)	5.4 (3.2-8.8)	5.8 (3.3-8.3)	>0.05
Eozinofil sayısı (mm ³)*	600 (385-1000)	585 (400-939)	600 (327-1060)	>0.05
Total IgE (kU/L)*	85 (35-225)	74.5 (28-177)	105 (43-294)	>0.05
Başvurudaki yumurta sIgE (kU/L)*	2.9 (0.9-10.2)	2.2 (0.8-5.8)	4.3 (1.4-11.8)	0.028
En yüksek yumurta sIgE (kU/L)*	3.5 (1.4-13.8)	2.7 (0.9-9.1)	6.2 (1.8-16.4)	0.032
Yumurta ile deri prik testi (mm)*	n=23 6.5 (4-9)	n=7 6.5 (4.5-10.5)	n=16 6.5 (3.8-8.5)	>0.05
Provokasyon sırasındaki yaş (yıl)*	1.8 (1.3-3.2)	2 (1.3-3.5)	1.8 (1.3-2.9)	>0.05
Provokasyon sırasındaki yumurta sIgE (kU/L)*	0.9 (0.5-2.9)	0.7 (0.4-1.3)	1.5 (0.6-4.7)	<0.0001
Provokasyonda anafilaksi, n (%)	34 (17.3)	4 (4.5)	30 (27.8)	<0.0001
- Hafif	21 (10.7)	2 (2.3)	19 (17.6)	
- Orta	13 (6.6)	2 (2.3)	11 (10.2)	>0.05
- Ağır	0	0	0	

* ortanca (çeyrekler arası aralık)

†ABP testleri ile ÇKPKBP testlerinin karşılaştırılması

Tüm yumurta provokasyonlarında toplam 73 test [ABP testlerinde 15 (%17); ÇKPKBP testlerinde 58 (%54)] objektif olarak pozitif reaksiyonla sonuçlandı. Pozitif provokasyon testlerinin 34'ünde (%46.6) anafilaktik reaksiyon gözlemlendi. Toplam 10 hastaya adrenalin uygulandı. Tüm yumurta provokasyonlarında negatif ve pozitif sonuçların karşılaştırılması Tablo 4.2'de verilmiştir. Besin provokasyon testi pozitif olan yumurta allerjili çocukların ilk başvuru ve izlemlerindeki yumurta sIgE düzeyi ve provokasyon sırasındaki yumurta sIgE düzeyleri provokasyon testi negatif sonuçlananlara göre belirgin olarak daha yüksekti.

Benzer şekilde yumurta allerjisi devam etme süresi pozitif yumurta provokasyon testleri olan yumurta allerjili çocuklarda, negatif sonuçlananlara göre belirgin olarak daha uzundu.

4.2. KLİNİK REAKTİVİTE TAHMİNİ İÇİN YUMURTA sIgE KESİM DEĞERİ

4.2.1. ABP Ve ÇKPKBP Testleri Bir Arada Değerlendirilerek Elde Edilen Yumurta sIgE Kesim Değerleri

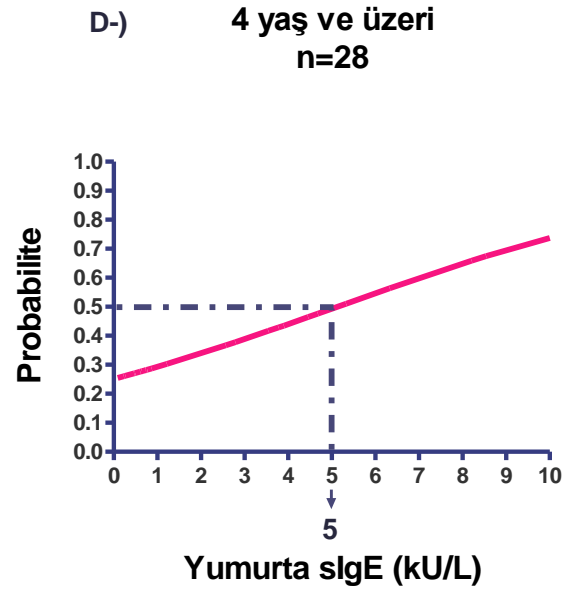
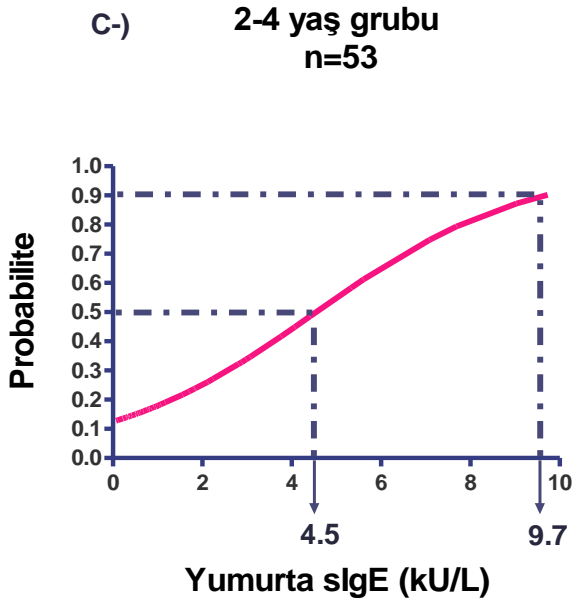
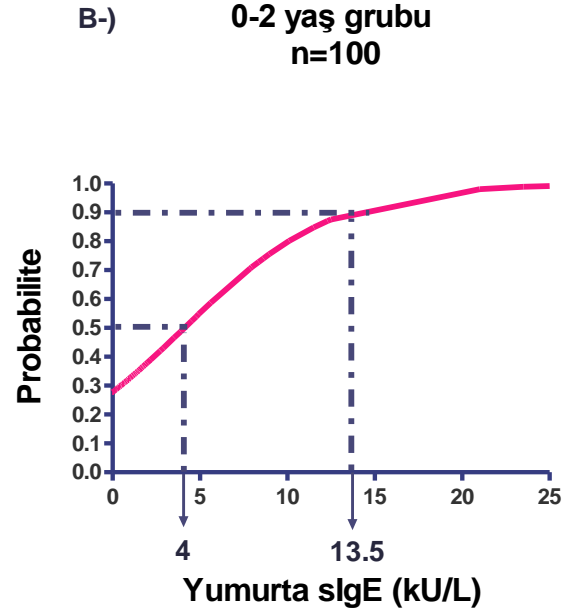
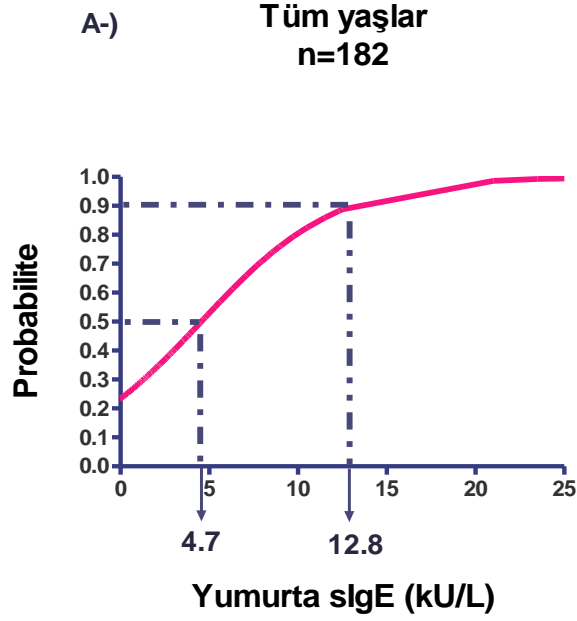
ROC eğrisi ile eğri altında kalan alan yaş gruplarına göre 0.639 ile 0.822 arasında değişiyordu. Yumurta ile tüm besin provokasyon sonuçlarına göre probabilitate eğrilerini kullanarak %50 ve %90 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri tüm yaşlarda sırasıyla 4.7 kU/L ve 12.8 kU/L olarak bulundu. Yaş gruplarına göre %50 ve %90 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE kesim değerleri 2 yaşından küçük çocuklar için sırasıyla 4 kU/L ve 13.5 kU/L; 2-4 yaş arası çocuklar için 4.5 kU/L ve 9.7 kU/L bulundu. Dört yaş ve üzeri çocuklarda klinik reaktiviteyi %50 olasılıkla gösteren yumurta sIgE değeri 5 kU/L olarak saptandı. Bu yaş grubunda %90 klinik reaktiviteyi gösterebilen yumurta sIgE değerine ulaşamadı. Yumurta allerjili hastalarda provokasyon sonuçlarına göre tüm yaşlarda ve farklı yaş gruplarına göre klinik reaktiviteyi gösteren probabilitate eğrileri Şekil 4.2 A-D'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Yumurta provokasyon sonucu pozitif veya negatif olan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Tüm provokasyonlar n=196	Provokasyon sonucu negatif n=123	Provokasyon sonucu pozitif n=73	p [†]
Erkek/kız, n (%)	144/52 (74/26)	91/32 (74/26)	53/20 (73/27)	>0.05
Başlangıç bulguları, n (%)				
- Deri	185 (94.4)	116 (95.1)	69 (95.8)	>0.05
- Gastrointestinal sis.	39 (19.9)	17 (13.6)	22 (31)	>0.05
- Solunum sis.	44 (22.4)	26 (21.3)	18 (25.4)	>0.05
Ailede allerjik hastalık hikayesi, n (%)	73 (37.4)	44 (35.8)	29 (40.3)	>0.05
Allerjen sayısı, n (%)				
- Monosensitizasyon	67 (34.2)	42 (34.1)	25 (34.2)	>0.05
- Multisensitizasyon	129 (65.8)	81 (65.9)	48 (65.8)	
Yakınmaların başlama yaşı (yıl)*	0.3 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.5)	>0.05
Eozinofil yüzdesi*	5.7 (3.3-8.4)	5.8 (3.5-8.7)	5.4 (3.3-8.2)	>0.05
Eozinofil sayısı (mm ³)*	600 (385-1000)	600 (400-1079)	500 (300-900)	>0.05
Total IgE (kU/L)*	85 (35-225)	83.5 (33-213)	89 (40-261)	>0.05
Başvurudaki yumurta sIgE (kU/L)*	2.9 (0.9-10.2)	2.4 (0.7-6.2)	5.9 (1.6-12.6)	0.011
En yüksek yumurta sIgE (kU/L)*	3.5 (1.4-13.8)	2.8 (1.1-9.9)	8.9 (1.8-18.4)	0.005
Yumurta ile deri prik testi (mm)*	6.5 (4-9)	5 (4.5-10.5)	6.8 (3.8-8.8)	>0.05
Provokasyon sırasındaki yaş (yıl)*	1.8 (1.3-3.2)	2 (1.4-3.2)	1.7 (1.1-3.4)	>0.05
Provokasyon sırasındaki yumurta sIgE (kU/L)*	0.9 (0.5-2.9)	0.7 (0.3-1.4)	2.2 (0.9-7.8)	<0.0001
Yumurta allerjisi devam süresi (yıl)*	1.9 (1.3-3.4)	1.7 (1.1-2.7)	2.8 (1.9-5.1)	<0.0001
Yumurta allerjisi devam süresi (ay)*	22.9 (16.1-40.8)	20.4 (13.2-32.4)	33.8 (23-61.7)	<0.0001

* ortanca (çeyrekler arası aralık)

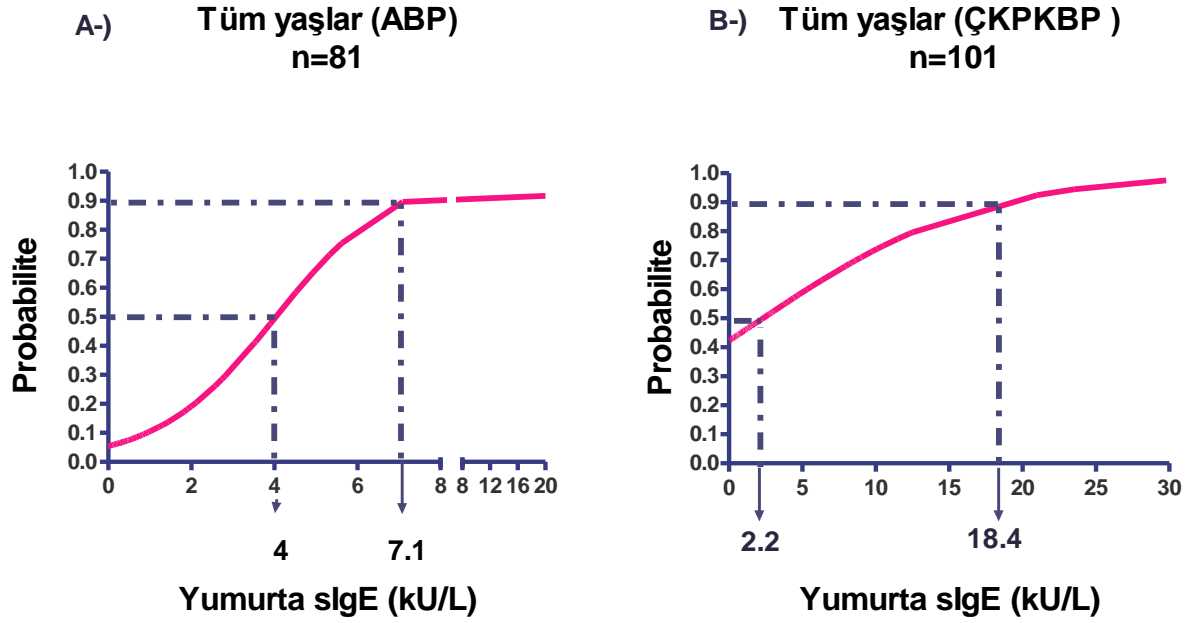
† provokasyon sonucu negatif olanlar ile pozitif olan hastaların karşılaştırılması



Şekil 4.2. Besin provokasyon testi yapılan tüm yumurta allerjili hastalarda tüm yaşlarda ve farklı yaş gruplarında klinik reaktiviteyi gösteren probabilitte eğrileri. Tüm yaşlar için (A); 2 yaş altı için (B); 2-4 yaş arası için (C); 4 yaş ve üzeri için (D)

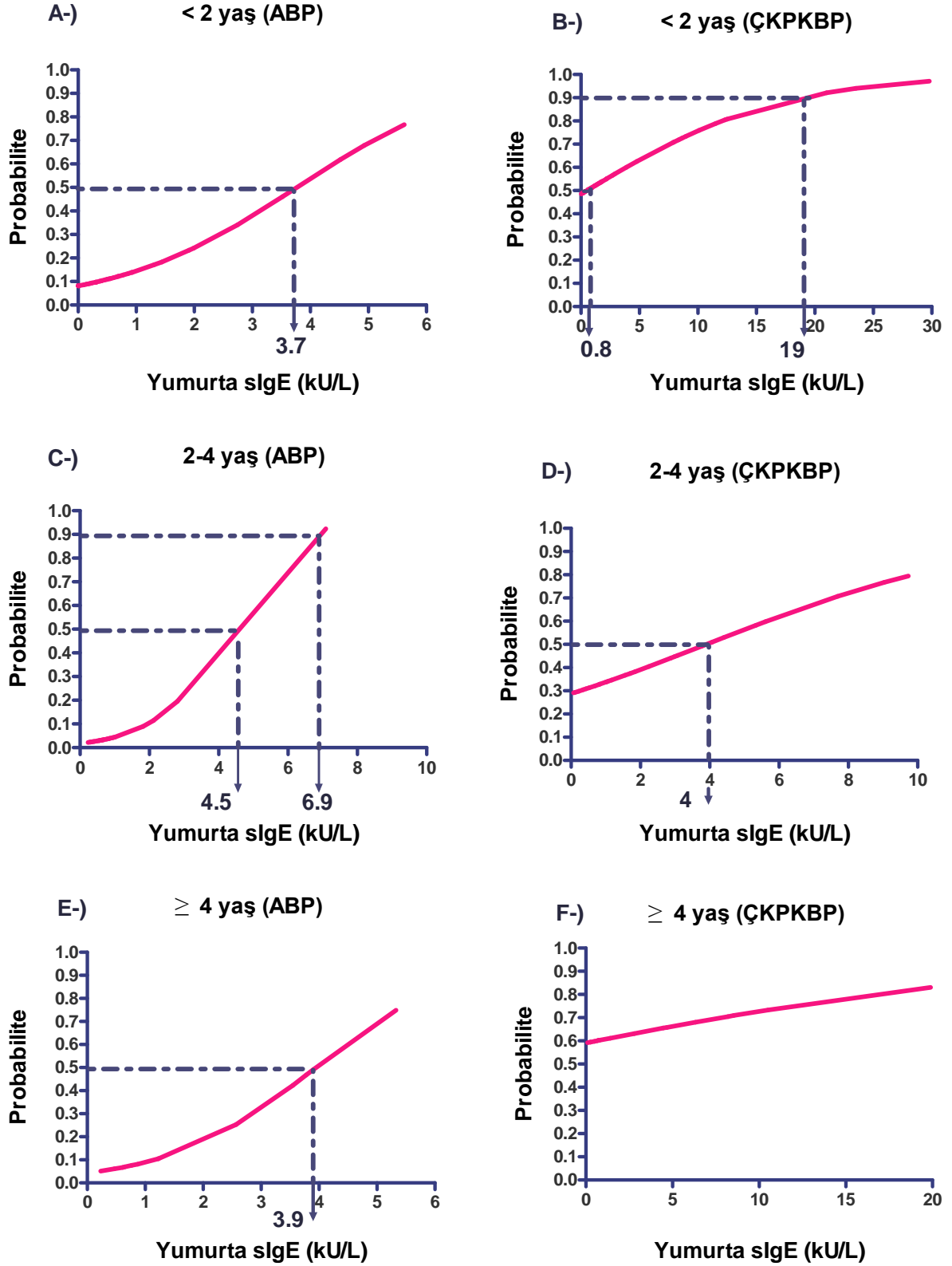
4.2.2. ABP ve ÇKPKBP Testleri Ayırık Değerlendirilerek Elde Edilen Yumurta sIgE Kesim Değerlerinin Karşılaştırılması

Açık besin provokasyonları sonuçlarına göre probabilitte eğrilerini kullanarak %50 ve %90 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri tüm yaşlarda sırasıyla 4 kU/L ve 7.1 kU/L bulundu (Şekil 4.3 A). Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testlerinde ise bu değerler tüm yaşlarda sırasıyla 2.2 kU/L ve 18.4 kU/L idi (Şekil 4.3 B).



Şekil 4.3. ABP ve ÇKPKBP testi yapılan yumurta allerjili hastalarda tüm yaşlarda klinik reaktiviteyi gösteren probabilitte eğrileri. Açık besin provokasyonları için (A); çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testleri için (B)

Yaş gruplarına göre bakıldığında; açık besin provokasyonlarında probabilitte eğrileri kullanılarak %50 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri 2 yaş altında 3.7 kU/L; 2-4 yaş arası 4.5 kU/L; 4 yaş ve üzerinde 3.9 kU/L iken %90 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE'ye yalnızca 2-4 yaş arası yaş grubunda (6.9 kU/L) ulaşılabilir (Şekil 4.4. A, C, E). Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon testlerinde 2 yaş altında %50 ve %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri sırasıyla 0.8 kU/L ve 19 kU/L iken; 2-4 yaş grubunda %50 klinik reaktiviteyi gösteren değer 4 kU/L bulundu. Ancak ÇKPKBP testlerinde 4 yaş ve üzeri grupta %50 veya %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösterebilecek bir yumurta sIgE değerine ulaşılamadı (Şekil 4.4. B, D, F).



Şekil 4.4. ABP (A, C, E) ve ÇKPKBP (B, D, F) testlerinde yaş gruplarına göre %50 ve %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren probabilitte eğrileri

4.3. BAŞLANGIÇ YUMURTA sIgE DÜZEYİ VE YUMURTA ALLERJİSİNİN PERSİSTANSI

Dosya ve provokasyon verileri veya telefon ile ulaşılabilen 264 hastada yumurta allerjilerinin son durumu değerlendirildi ve allerjinin devam ettiği veya tolerans geliştiği şeklinde hastalar kategorize edildi. Bu hastaların 68'inde (%26) yumurta allerjisi devam ediyorken; 196 (%74) hasta yumurta allerjisine tolerans geliştirmişti. Yumurta allerjisi geçen hastaların 70'i (%35.7) 2 yaşından önce; 86'sı (%43.9) 2-4 yaş arasında ve 40'ı (%20.4) 4 yaşından sonra yumurtaya tolerans göstermişti. Yumurta allerjili hastalar içerisinde yumurta allerjisi geçen ve devam eden hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.3'te, provokasyon testleri bilgilerinin karşılaştırılması ise Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Tüm yumurta allerjili hastalar içerisinde yumurta allerjisi geçen ve devam eden hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Yumurta allerjisi geçmiş n=196	Yumurta allerjisi devam n=68	p
Cinsiyet, erkek/kız, n (%)	149/47 (76/24)	45/23 (66/34)	>0.05
Eşlik eden allerjik hastalık, n (%)			
- Atopik dermatit	165 (84.2)	49 (72.1)	0.028
- Astım	58 (29.6)	19 (28.4)	0.848
- Allerjik rinit	25 (12.8)	9 (13.2)	0.919
Başlangıç bulguları, n (%)			
- Deri	187 (96.4)	64 (95.5)	>0.05
- Gastrointestinal sistem	28 (14.6)	21 (31.8)	0.002
- Solunum sistemi	39 (20.3)	19 (28.8)	>0.05
Perennial allerjen duyarlılığı, n (%)	19 (12.2)	5 (8.8)	>0.05
Aeroallerjen duyarlılığı, n (%)	43 (27)	10 (17.5)	>0.05
Ailede allerjik hastalık, n (%)	74 (37.9)	31 (46.3)	>0.05
Allerjen sayısı, n (%)			
- Monosensitizasyon	60 (30.6)	20 (29.4)	>0.05
- Multisensitizasyon	136 (69.4)	48 (70.6)	
Yumurta ile anafilaksi öyküsü, n (%)	14 (7.3)	17 (25)	0.0001
Öykü veya provokasyonla anafilaksi, n (%)	21 (10.9)	33 (61.1)	<0.0001
Yumurta ile ilgili şikayetlerin başlama yaşı (yıl)*	0.3 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.5)	>0.05
Eozinofil yüzdesi*	5.8 (3.3-8.9)	5.9 (2.9-8.3)	>0.05
Eozinofil sayısı (mm ³)*	600 (362-1091)	600 (300-900)	>0.05
Total IgE (kU/L)*	81 (30-220)	129 (50-383)	0.031
Başvurudaki yumurta sIgE (kU/L)*	2.6 (0.8-8)	8.1 (2.4-18.3)	<0.0001
En yüksek yumurta sIgE (kU/L)*	2.9 (1.3-10)	11.7 (2.6-21.6)	<0.0001
Yumurta ile deri prik testi (mm)*	n=12 5.7 (3.9-8.5)	n=12 8.2 (6.2-10)	>0.05
Yumurta allerjisi devam süresi (yıl)*	n=191 1.8 (1.3-2.9)	n=68 2.9 (1.8-4.9)	<0.0001
Yumurta allerjisi devam süresi (ay)*	n=191 21.6 (15.6-34.8)	n=68 35.2 (22-58.4)	<0.0001

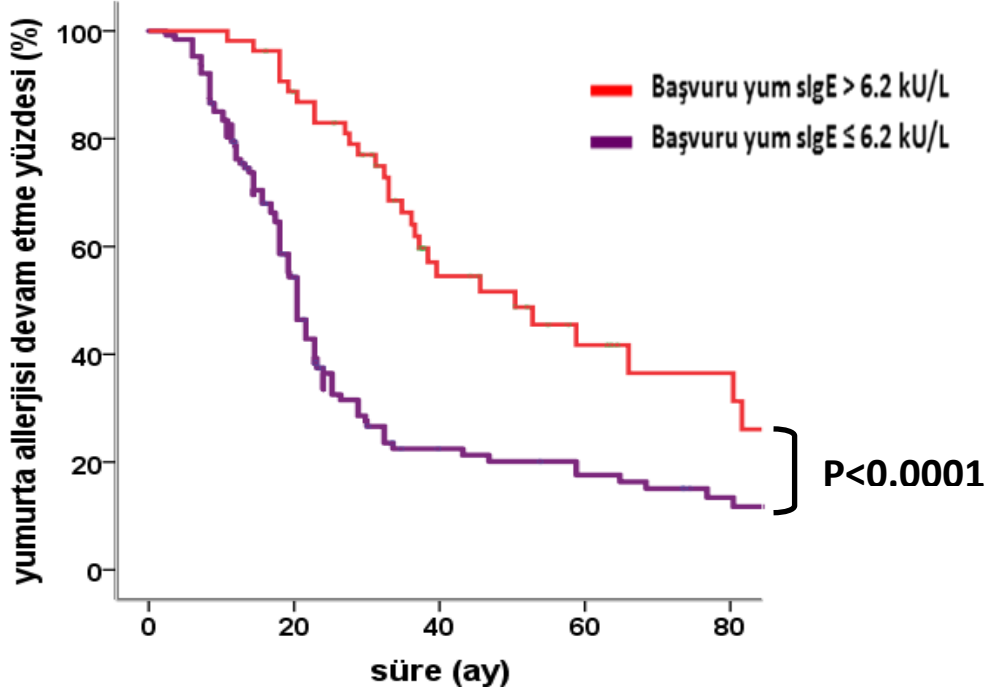
* ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.4. Tüm yumurta allerjili hastalar içerisinde yumurta allerjisi geçen ve devam eden hastaların provokasyon testleri bilgilerinin karşılaştırılması

Özellikler	Yumurta allerjisi	Yumurta allerjisi	p
	geçmiş n=196	devam n=68	
Provokasyon testi yapılanlar, n (%)	144 (73.5)	41 (60.3)	
Provokasyon sırasındaki yaş (yıl)*	n=144 1.8 (1.3-3.1)	n=41 2.2 (1.2-4.7)	>0.05
Provokasyon sırasındaki yumurta sIgE (kU/L)*	n=142 0.8 (0.4-1.8)	n=41 3.8 (0.9-8.3)	<0.0001
Provokasyon sırasında anafilaksi, n (%)	9 (6.3)	21 (51.2)	<0.0001
- Hafif	6 (4.2)	13 (31.7)	>0.05
- Orta	3 (2.1)	8 (19.5)	
Provokasyon bulguları, n (%)			
- Deri	17 (11.9)	36 (87.8)	<0.0001
- Gastrointestinal sistem	8 (5.6)	18 (43.9)	<0.0001
- Solunum sistemi	1 (0.7)	15 (36.6)	<0.0001
Provokasyonun pozitif olduğu süre (dakika)*	n=14 30 (13.7-76.2)	n=38 30 (20-66.2)	>0.05
Provokasyonun pozitif olduğu miktar (gr)*	n=20 4.2 (0.8-10.5)	n=40 2.6 (0.3-10)	>0.05

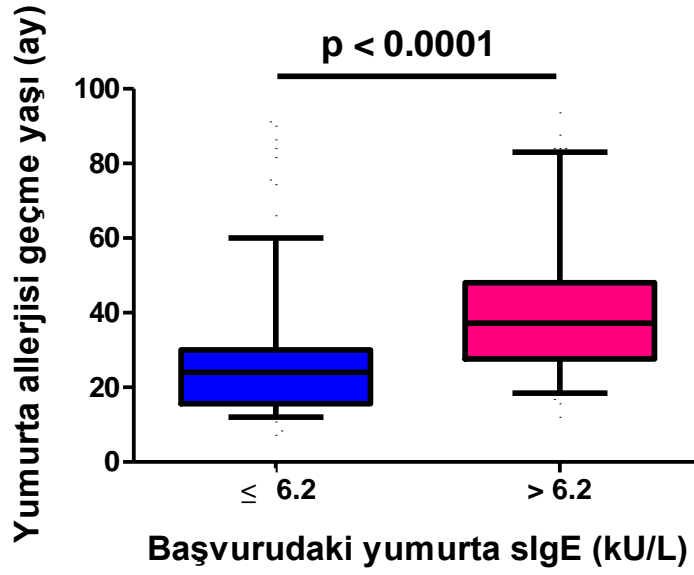
* ortanca (çeyrekler arası aralık)

Yumurta allerjisi devam eden ve yumurta allerjisine tolerans geliştiren hastaları yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırt edebilecek ilk başvurudaki başlangıç yumurta sIgE kesim düzeyi ROC eğrisi analizi ile 6.2 kU/L olarak belirlendi (sensitivite %49, spesifite %76, NPD %72 ve PPD %55 idi). Kaplan-Meier analizine göre başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda yumurta allerjisi devam süresi, başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den düşük olanlara göre belirgin olarak daha uzundu (p<0.0001, Log Rank, Mantel-Cox) (Şekil 4.5.).



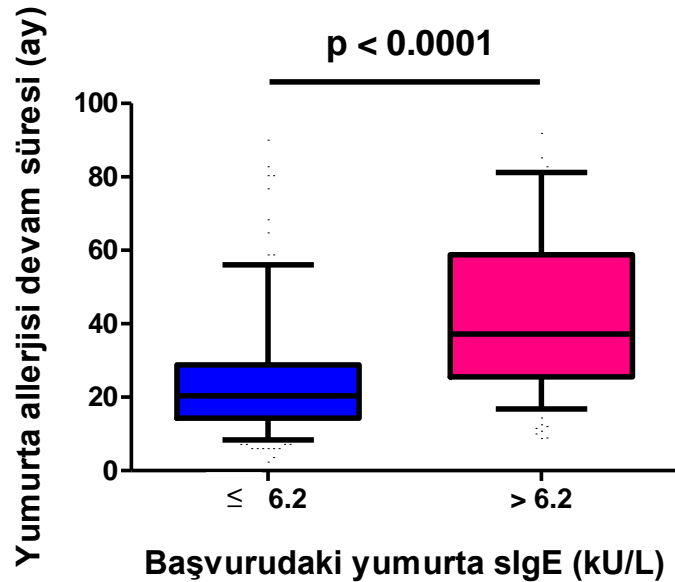
Şekil 4.5. Yumurta allerjili hastalarda başlangıç yumurta sIgE düzeyine göre yumurta allerjisi devam etme süresinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

Yumurta allerjili hastalar başlangıç yumurta sIgE düzeylerinin 6.2 kU/L'den düşük ve yüksek olmasına göre gruplandırıldıklarında; yumurta allerjisine tolerans geliştirme yaşı başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den düşük olanlara göre belirgin olarak daha geç idi [37.2 ay (27.6-48) vs. 24 ay (15.6-30)] ve [3.1 yıl (2.3-4.3) vs. 2 yıl (1.3-2.5)] ($p < 0.0001$) (Şekil 4.6).



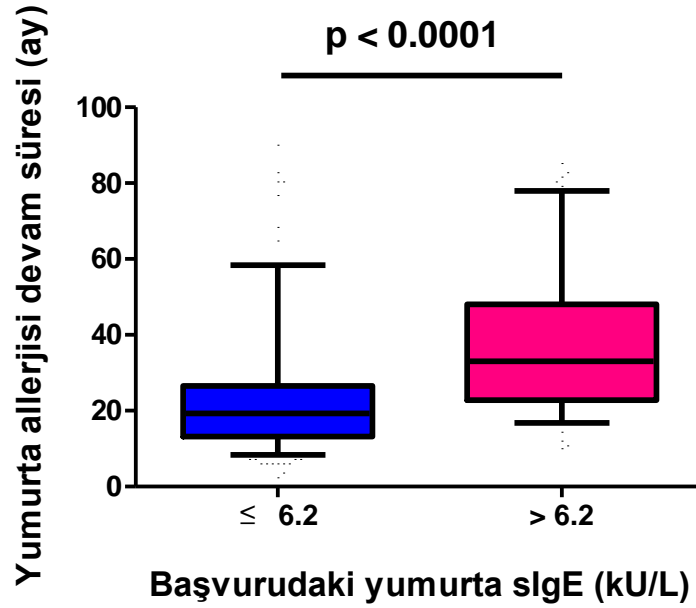
Şekil 4.6. Yumurta allerjili çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi geçme yaşı

Tüm yumurta allerjili çocuklarda yumurta allerjisi devam süresi başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda daha uzundu [37.2 ay (25.6-58.8) vs. 20.4 ay (14.3-28.8)] ve [3.1 yıl (2.1-4.9) vs. 1.7 yıl (1.2-2.4)] ($p < 0.0001$) (Şekil 4.7.).



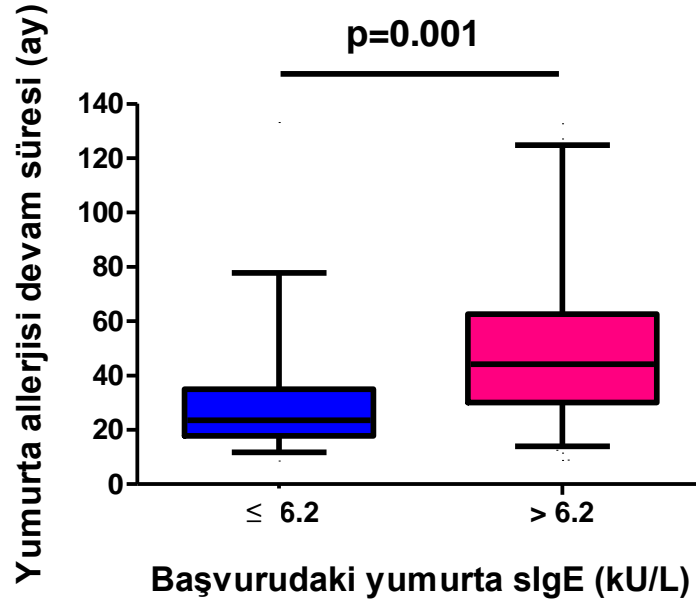
Şekil 4.7. Yumurta allerjili çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi devam süresi

Yumurta allerjisine tolerans geliştiren çocuklar içerisinde yumurta allerjisi devam süresi başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda daha uzundu [33 ay (22.8-48) vs. 19.3 ay (13.2-26.6)] ve [2.8 yıl (1.9-4) vs. 1.6 yıl (1.1-2.2)] ($p < 0.0001$) (Şekil 4.8)



Şekil 4.8. Yumurta allerjisine tolerans geliştiren çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi devam süresi.

Benzer şekilde yumurta allerjisi devam eden çocuklar içerisinde yumurta allerjisi devam süresi başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda daha uzundu [44.2 ay (30-62.5) vs. 23.5 (17.8-35)] ve [3.7 yıl (2.5-5.2) vs. 1.96 yıl (1.5-2.9)] ($p=0.001$) (Şekil 4.9.)



Şekil 4.9. Yumurta allerjisi devam eden çocuklarda başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'ye göre yumurta allerjisi devam süresi.

4.4. YUMURTA İLE ANAFİLAKSİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Hikayede ve/veya besin provokasyonunda yumurta ile karşılaşma sonrası anafilaksi ortaya çıkan hastaların başlangıç ve en yüksek yumurta sIgE, tIgE düzeyleri, başvuru eozinofil yüzdesi ve sayısı, yaş, atopik dermatit, astım, allerjik rinit, aeroallerjen duyalılığı varlığı, hikayede yumurta ile deri, solunum veya gastrointestinal bulguların olması ve eşlik eden diğer besin allerjilerinin varlığı değişkenleri anafilaksi gelişimi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 4.5). Analiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunan değişkenler (atopik dermatit, astım, başlangıç yumurta sIgE düzeyi, yumurta ile karşılaşma sonrası solunum bulguları ile gastrointestinal bulgularının olması) çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirildi ve yumurta sIgE düzeyleri (OR:1.02, %95GA:1.01-1.04, $p=0.004$) hafif yumurta tüketimiyle gastrointestinal semptomların ortaya çıkması (OR:5.14, %95GA:2.53-10.46, $p < 0.001$) anafilaksi için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.

Tablo 4.5. Yumurta ile anafilaksi için risk faktörlerini belirlemede tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95 GA	p	OR	%95GA	p
Yaş	0.93	0.88-1.16	0.928			
Cinsiyet	0.91	0.48-1.78	0.789			
Başvurudaki yumurta sIgE	1.02	1.01-1.04	0.001	1.02	1.07-1.04	0.004
En yüksek yumurta sIgE	1.02	1.01-1.03	0.001			
Eozinofil sayısı	1.00	1.00-1.00	0.646			
Eozinofil yüzdesi	0.99	0.93-1.05	0.661			
Total IgE	1.00	1.00-1.00	0.275			
Astım	2.53	1.41-4.56	0.002			
Atopik dermatit	0.35	0.18-0.67	0.001			
Allerjik rinit	1.42	0.65-3.12	0.379			
Aeroallerjen duyarlılığı	1.33	0.65-2.70	0.432			
Polen duyarlılığı	0.97	0.82-1.15	0.717			
Ev tozu akarı duyarlılığı	1.36	0.60-3.11	0.432			
Birden fazla besin allerjisinin olması	1.08	0.62-1.86	0.789			
Yer fıstığı allerjisi	0.51	0.15-1.74	0.278			
Fındık allerjisi	1.01	0.53-1.94	0.976			
Ceviz allerjisi	0.46	0.14-1.59	0.221			
Kuruyemiş allerjisi	0.89	0.47-1.71	0.733			
Bakliyat allerjisi	1.20	0.43-3.37	0.734			
Başvurudaki bulguları						
- Deri	1.02	0.21-4.83	0.985			
- Solunum	3.23	1.70-6.15	<0.001			
- Gastrointestinal	6.03	3.08-11.81	<0.001	5.14	2.53-10.46	<0.001

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Türk çocuklarında IgE aracılı yumurta allerjili hastalarla ilgili önemli bulgular elde edilmiştir. İlk olarak yumurta allerjisi olan çocuklarda farklı provokasyon testleri ile klinik reaktiviteyi öngörebilen yumurta sIgE düzeyleri belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca başlangıç yumurta sIgE düzeyinin 6.2 kU/L'den yüksek olmasının yumurta allerjisinin devam süresi ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek yumurta sIgE düzeyi ve yumurta tüketimine bağlı gastrointestinal bulguların yumurta ile anafilaksi gelişimi için risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur. Öte yandan yumurta allerjili çocuklarda çok yüksek sıklıkta atopik dermatitin eşlik ettiği ancak atopik dermatit varlığının yumurta allerjisi prognozunu olumsuz etkilemediği ve anafilaksi geliştirme riskini artırmadığı gözlenmiştir.

Besin allerjisi tanısında ve besin allerjenine tolerans gelişimini değerlendirmede altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilen besin provokasyon testleri zaman alıcı ve anafilaksi riski olan testlerdir. Yumurta sIgE düzeyleri provokasyon testlerine karar vermede sıklıkla kullanılmışlardır. İlk çalışmalardan biri Sampson ve Ho⁶³ tarafından yumurta allerjisi olan atopik dermatitli çocuk ve adölesanlarda yapılmış ve tüm yaş gruplarında yumurta sIgE düzeyinin 2 kU/L ve üzeri olmasının %90 ihtimalle; 6 kU/L ve üzeri olmasının da %95 ihtimalle klinik reaktivite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonraki çalışmalarda %90 ihtimalle klinik reaktiviteyi gösteren değerler Boyano-Martinez ve ark.⁹⁷ tarafından 0.35 kU/L; Crespo ve ark.⁹⁸ tarafından 1.2 kU/L; Diguez ve ark.⁹⁹ tarafından 1.5 kU/L ve Benhamou ve ark.¹⁰⁰ tarafından 8.2 kU/L bulunmuştur. Daha sonra başka çalışmalarda %95 ihtimalle klinik reaktiviteyi gösteren değerler Osterballe ve ark.¹⁰¹ tarafından 1.5 kU/L; Peters ve ark.¹⁴ tarafından 1.7 kU/L; Çelik-Bilgili ve ark.⁶² tarafından 12.6 kU/L ve Komata ve ark.¹⁰² tarafından 25.5 kU/L olarak bulunmuştur. Sampson'un daha sonra prospektif olarak yaptığı başka bir çalışmada %95 spesifite ile klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE değeri 7 kU/L olarak bulunmuştur.⁶⁶ Bu çalışmaların hemen hepsi yumurta sIgE düzeyi ile pozitif besin provokasyon testleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş olsa da öne sürdükleri klinik reaktivite için

yumurta kesim değerleri birbirlerinden oldukça farklı gorunmektedir. Çalışmaların öne surduğu yumurta sIgE değerlerindeki bu farklılıklar çalışma popülasyonunun farklılığından kaynaklanıyor gibi gorunmektedir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerinin farklı olması, provokasyon testlerinin yapılma zamanı ve provokasyon testinin tipi, dahil edilen hasta sayısı, dahil edilen hastaların özellikleri, eşlik eden diğer besin allerjileri ve atopik dermatit varlığı gibi faktörler çalışmalardaki farklılıklar arasında sayılabilir. Ayrıca coğrafi farklılık ta bu değişkenliğe etki ediyor gibi gorunmektedir. Örneğin Sampson'ın çalışma grubundaki ocuk ve adölesanların hemen hepsine atopik dermatit eşlik ediyorken; Crespo'nun çalışma hastalarının hiçbirinde atopik dermatit yoktu. Yumurta sIgE kesim değerlerindeki farklılığın en önemli nedenlerinden biri de yaş grubu gibi gorunmaktadır. Peters ve ark.¹⁴ sadece süt çocuklarını çalışmaya dahil etmişken; Sampson'ın çalışma popülasyonunda okul öncesi ve okul ağı çocukların yanında adölesanlar da bulunmaktaydı. Bizim hasta kohortumuzda eşlik eden allerjik hastalığın varlığına bakılmaksızın 0-18 yaş grubu hastaların alınması planlanmıştı. Bu açılardan çalışma grubumuzun tüm yumurta allerjili ocuk popülasyonu yansıtması amaçlanmıştı. Besin provokasyonu yapılan hastaların en kucuğu 0.7; en buyuğu ise 14.3 yaşındaydı ve hastaların çoğunluğunu 2-3 yaş arası hastalar oluşturuyordu. Hastaların %70'i erkek olup; yaklaşık 2/3'üne atopik dermatit eşlik ediyordu. Çalışmamızda tüm yumurta allerjili hastalarda %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyi 12.8 kU/L olarak bulundu.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre bakıldığında %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE değeri 2 yaş altında 13.5 kU/L; 2-4 yaş arası çocuklarda 9.7 kU/L saptanırken; 4 yaş ve üzeri hastalarda bu değere ulaşılamadı. Daha önce retrospektif bir izlem çalışmasında, Montesinos ve ark.¹⁰³ ortalama yaşları 15.7 ay (8-27.5) olan yumurta allerjili 42 çocuğa tolerans gelişene kadar yumurta ile yıllık besin provokasyonları yapmışlar ve izlem yıllarına göre klinik reaktiviteyi %95 olasılıkla tahmin edebilen yumurta sIgE kesim değerlerini saptamışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre izlem yıllarına göre ≤ 2 yaşta 1.37 kU/L; 2-3 yaşta 1.52 kU/L; 3-4 yaşta 1.35 kU/L ve 4-5 yaşta 2.59 kU/L ve > 5 yaşta 1.84 kU/L bulunmuştur. Öne sürülen bu değerler birbirlerine oldukça yakın olup, çalışmamızın sonuçlarına göre oldukça duşuktur.

Yakın zamanda yapılan retrospektif bir izlem çalışmasında diğer besin allerjileriyle birlikte yumurta allerjili çocuklarda da her kontrolde bakılan besin sIgE değerlerinde bir yükselme eğilimi olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴. Bazı çalışmalarda da klinik reaktiviteyi tahmin edebilmek için araştırılan yumurta sIgE düzeylerinin yaşla birlikte değişebileceği öne sürülmüştür.¹⁰² Sampson⁶⁶ yumurta allerjili çocuklarda yumurta sIgE düzeyinin 2 yaş altında 2 kU/L'in üzerinde; 2 yaş üzerinde de 7 kU/L'in üzerinde olmasının %95 olasılıkla klinik reaktivite ile ilişkili olduğunu öne sürerek farklı yaşlarda yumurta sIgE kesim değerlerinin değişebileceğini göstermiştir. Komata ve ark.¹⁰² çoğu açık olmak üzere besin provokasyonu yaptıkları 1 yaşından küçük yumurta allerjili çocuklarda yumurta sIgE düzeyinin 13 kU/L; 1 yaşından büyük çocuklarda 23 kU/L ve 2 yaşından büyük çocuklarda da 30 kU/L ve üzeri olmasının %95 klinik reaktivite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarının tanısal yumurta sIgE düzeylerinin yaş ile değişebildiğini gösterdiğini ve daha küçük çocuklarda daha küçük yumurta sIgE düzeylerinin klinik reaktiviteye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yaş grupları arasında fark bulmayan çalışmalarda vardır. Örneğin Osterballe ve Bindsvlev-Jensen¹⁰¹ hemen hepsine atopik dermatitin eşlik ettiği yumurta allerjili 2 yaş ve altındaki çocuklarda açık besin provokasyonu yaparak %80 ve %100 olasılıkla klinik reaktivite gösteren yumurta sIgE değerlerini sırasıyla 0.8 kU/L ve 1.5 kU/L bulurken; benzer şekilde 2 yaşından büyük çocuklarda sırasıyla 0.8 kU/L ve 1.3 kU/L bulmuştur. Bu çalışma grubundaki hastaların hepsine atopik dermatit de eşlik ediyordu. Yine hasta grubunun %90'ına yakınının atopik dermatitli olduğu başka bir çalışmada Çelik-Bilgili ve ark.⁶² 1 yaşından küçük yumurta allerjili çocuklara ABP, 1 yaşından büyük çocuklara da ÇKPKBP testleri yaptıkları çalışmalarında yaş gruplarına göre yumurta sIgE kesim değerlerini birbirlerine benzer bulmuşlardır (%90 olasılıkla <1 yaşta 4.2 kU/L ve >1 yaşta 6.7 kU/L ve %95 olasılıkla <1 yaşta 10.9 kU/L ve >1 yaşta 13.2 kU/L). Benzer şekilde Dieguez ve ark.⁹⁹ bütün hastalara yumurta ile ÇKPKBP testi yaptıkları çalışmada 2 yaş altı ve 2 yaş üstü hastalarda yumurta sIgE kesim değerleri açısından bir fark bulamamıştır. Ancak bu çalışmalarda çoğunlukla geniş yaş aralıkları kullanılmıştır. Yaş grupları daraltıldığında farklı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda yumurta sIgE kesim değerlerini belirleyebilen probabilitte eğrilerini ROC eğrisi analizi kullanarak oluşturduk. ROC eğrisi analizleri klinik

reaktiviteyi gösteren sIgE değerini en yüksek sensitivite ve spesifite ile belirleyebilen bir yöntemdir. Klinik reaktiviteyi belirlemek için besin sIgE değerlerinin probabilitte eğrilerinin kullanılarak belirlenmesi ilk olarak Sampson tarafından öne sürülmüş, daha sonra diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmıştır.⁶⁶ Dieguez ve ark.⁹⁹ yumurta allerjili hastalarda yaptıkları bir çalışmada yumurta sIgE tanısal değerleri belirlemek için ROC eğrisi analizi ile diğer metodları karşılaştırmış ve ROC eğrisi analizi ile elde edilen sonuçların spesifite ve pozitif prediktif indeksinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Hacettepe ocuk Allerji Bilim Dalı'nda daha önce süt allerjili çocuklarda klinik reaktiviteyi gösteren süt sIgE değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada yine ROC eğrisi ile probabilitte eğrilerinin özellikle farklı yaş gruplarında birbirinden çok farklı kesim değerleri verdiği gsterilmiřti¹⁰⁵. Bu farklılıklar süt allerjili çocuklarda elde edilen kesim değerlerinin klinik pratikte uygulanmasını zorlaştırdığı gözlendi.

Çalışma popülasyonumuzda yumurta ile provokasyon yapılan hastaların %45'ine ABP; %55'ine ÇKPKBP testi yapılmıştı. Başvurudaki ve takipleri sırasındaki en yüksek yumurta sIgE düzeyi ile provokasyon sırasındaki yumurta sIgE düzeyleri açık besin provokasyon testleri yapılan hastalarda ÇKPKBP testleri yapılan hastalara göre belirgin olarak daha düşüktü. Aynı zamanda provokasyon sırasında anafilaksi sıklığı ÇKPKBP testi yapılan hastalarda ABP testi yapılan hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti. Bu farklılıklar çok büyük olasılıkla; ABP testlerinin yumurta allerjisinin geçip geçmediğini anlamak amacıyla, reaksiyon olma ihtimalinin hikaye ile en az desteklendiği koşullarda ve yumurta sIgE düzeylerinin düşme eğilimine geçtiği dönemlerde yapılmış olması ve ÇKPKBP testlerinin ise yumurta sIgE düzeylerine bakılmaksızın tanı ve tolerans gelişimini belirlemek amacıyla yapılmasından kaynaklanıyor görünmektedir. Çalışmamızın verileri; coğrafi koşullar, sosyal, ekonomik ve genetik faktörlerin değişmediği ABP ve ÇKPKBP testleri sonuçları arasındaki temel farklılığın doktorun hedeflediği birincil amaç olduğunu ortaya koymaktadır. Doktorun hastada belirlemek istediği birincil amaın 'tanıyı kesinleştirmek' veya 'tolerans geliştiğini göstermek' olmasına göre provokasyon testi sırasındaki sIgE düzeyleri çok farklılıklar göstermektedir. Bu alışma aynı merkezde ve aynı çalışma grubuyla yapılmış olduğu halde hedeflenen amaın ve seçilen provokasyon testi farklılığının birbirinden ne kadar farklı klinik reaktivite

sIgE kesim sonuçlarına ulaşılmasına güzel bir örnektir. Bu değişkenlikler her yaşta çocuğa hitap eden ve tolerans gelişimini veya tanıyı kesinleştirmeyi amaçlayan açık/kapalı/plasebo kontrollü gibi farklı amaç ve testlere yönelik anafilaksi riskini en az düzeye indirecek genel tek bir sIgE kesim değerini referans almanın zorluğunu göstermektedir.

Bu nedenlerle birden çok verinin biyoinformatik yöntemlerle işlendiği yeni çalışmalara daha çok ihtiyaç vardır. Örneğin yakın zamanda süt, yumurta ve yer fıstığı allerjisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada besin sIgE düzeyi ile birlikte toplam 6 faktörün (deri prik testi, tIgE düzeyinden besin sIgE değerinin çıkarılması, semptomlar, cinsiyet ve yaş) farklı kombinasyonları ile klinik reaktiviteyi öngörebilecek tanısal bir model oluşturulmuş ve bu modelle hastaların %97'sinde doğru bir şekilde pozitif provokasyonu, %94'ünde de doğru bir şekilde negatif provokasyonu tahmin edebilmiştir.¹⁰⁶

Çalışma popülasyonumuzda yumurta allerjisi geçen 196 hastanın tolerans geliştirme yaşının 70 çocukta (%35.7) 2 yaşından önce; 86 çocukta (%43.9) 2-4 yaş arasında; 40 çocukta (%20.4) ise 4 yaşından sonra olduğu bulunmuştur. Bu da çalışma popülasyonumuzdaki hastaların %80'ine yakınının 4 yaşından önce tolerans geliştirdiğini göstermektedir.

Önceki çalışmalarda da bizim çalışmamızın sonuçlarında olduğu gibi yumurta allerjisi olan çocukların büyük bir kısmının okul öncesi dönemde yumurta allerjisine karşı tolerans geliştirdiğini göstermiştir. İsveç'ten yapılan bir çalışmada yumurta allerjisi olan çocukların %50'sinin 3 yaşına kadar allerjilerinin geçtiği saptanmıştır.⁸⁹ İspanya'dan önemli bir çalışmada da benzer şekilde yumurta allerjisi olan çocukların %52'sinin 3 yaşında; %66'sinin 5 yaşına kadar yumurtaya karşı tolerans geliştirdiği gösterilmişti.⁹⁰ Ancak daha sonra 2007 yılında Savage ve ark.⁷ tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 881 yumurta allerjili hastanın kayıtları incelenmiş ve yumurta allerjisine tolerans gelişiminin tahmin edilen ve bilinenen daha yavaş olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın verilerine göre 4 yaşında iken hastaların %4'ünün; 6 yaşında %12'sinin; 10 yaşında %37'sinin; 16 yaşında ise %68'inin yumurtaya tolerans geliştirdiğini saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları yumurta allerjisinin önceden bilinenin aksine çoğunlukla okul çağında geçen bir besin allerjisi

değil de ileriki yaşlarda da devam etme olasılığı yüksek olabilen bir besin allerji şeklinde değiştiği düşünülmüştür. Daha sonra Sicherer ve ark.⁹¹ yumurta allerjili hastalarda prognozu değerlendirmek üzere çok merkezli gözlemsel bir çalışma yapmış ve tolerans yaşının Savage ve arkadaşlarının öne sürdüğü kadar yüksek olmayabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada yaşları 3-15 ay arası değişen toplam 213 yumurta allerjili çocuk, ortanca 74 aylığa kadar izlenmiş ve %49.3'ünün ortanca 72 ayda yumurtaya tolerans geliştirdiği gösterilmiştir. Tolerans gelişimi yaşlarının ortaya konulduğu çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılıklar; çalışılan popülasyonun genetik ve fenotipik özellikleri, çalışmaya dahil edilme kriterleri, yumurta allerjisi tanı kriterleri gibi çok değişik faktörlerden etkileniyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda 6 yaşına kadar takip edilen 203 hastanın 134'ünde (%66) yumurta allerjisine 4 yaşında tolerans gelişmişti.

Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda tolerans gelişimi ve yumurta allerjisinin devam etmesi ile ilişkili olabilecek değişik faktörler saptanmıştır. Yumurta allerjili hastalarda prognoz ile ilgili ilk çalışmalardan birinde yumurta ile karşılaşma sonrası birden fazla sistemin etkilendiği reaksiyonları olan ve anjiyoödem ve solunum semptomları olan hastaların yumurta allerjilerinin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir.⁹³ Daha sonra Boyano-Martinez ve ark.⁹⁰ yaptığı bir çalışmada yumurta tüketimi ile yalnızca cilt bulguları olan hastaların diğerlerine göre daha iyi prognoza sahip oldukları bulunmuş. Sonraki çalışmalarda yumurta sIgE düzeylerinin yumurta allerjisinin devam etmesi ile yakından ilişkili olabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir.^{92, 99} Shek ve ark.⁹² tarafından yapılan bir çalışmada yumurta allerjisi devam eden hastaların tolerans geliştirenlere göre belirgin olarak daha yüksek başlangıç yumurta sIgE düzeylerine sahip oldukları; özellikle 4 yaşından küçük çocuklarda takipte yumurta sIgE düzeylerinde belirgin düşme olmasının da klinik tolerans gelişimi ile çok yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın verilerine göre 4 yaşından küçük çocuklarda herhangi bir 12 aylık dönemde yumurta sIgE düzeyindeki %50 ve %90 düşme durumunda tolerans geliştirme olasılığı sırasıyla %52 ve %78 bulunmuştur. Aynı çalışmada yumurta ile ilgili semptomların başlama yaşı, diğer besin allerjilerinin eşlik etmesi veya başlangıçta atopik dermatitin varlığı persistan ve toleran gruplar arasında farklı bulunmamış. Benzer şekilde Dieguez ve ark.⁹⁹ yumurta allerjisi geçen ve devam eden hastalar arasında yaş, cinsiyet, atopik

dermatit varlığı, ailede allerjik hastalık, eşlik eden diğer besin allerjileri veya astım yönünden bir farklılık bulmamışlardır.

Montesinos ve ark.¹⁰³ yaptığı bir çalışmaya göre yumurta allerjisi nedeniyle ortanca 4 yıl izlenen hastalarda, yumurta allerjisi devam eden hastaların başlangıç ve takip sonundaki yumurta, ovalbumin ve ovomukoid sIgE düzeylerinin yumurta allerjisine tolerans geliştiren hastalara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Savage ve ark.⁷ yaptığı, yumurta allerjili hastaların sadece %37'sinin 10 yaşında tolerans geliştirebildiğini gösterdikleri bir çalışmanın verilerine göre başlangıç yumurta sIgE düzeyinin yüksek olması; eşlik eden başka bir besin allerjisinin olması veya astım, allerjik rinit gibi allerjik hastalıkların varlığı yumurta allerjisinin persistansı için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada yumurta sIgE düzeyi 50 kU/L ve üzerinde olan hastalarda tolerans gelişiminin diğer hastalara göre daha yavaş olduğu, bu hastalarda 18 yaşından önce tolerans gelişme olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir.

Çok yakın zamanda Sicherer ve ark.⁹¹ tarafından yapılan çalışmada da ilk semptomlarının izole ürtiker veya anjiyoödem olması, bazal yumurta sIgE düzeyleri, yumurta ile deri prik testi reaktivitesi, atopik dermatit şiddeti, yumurta sIgG4 düzeyi ve IL-4 cevabı yumurta allerjisinin geçmesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın verileri tolerans gelişiminin başlangıç yumurta sIgE düzeyi 2 kU/L'nin altında olanlarda 10 kU/L'in üzerinde olanlara göre daha olası olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre yumurta sIgE değerleri 2 ile 10 kU/L arasında olan hastaların nasıl bir prognoza sahip olacağını kestirmek ise mümkün değildir.

Bizim çalışmamızda da persistan yumurta allerjili hastalarda başvurudaki yumurta sIgE düzeyi tolerans geliştiren çocuklara göre belirgin olarak daha yüksekti. Yumurta allerjili hastalarda allerjinin devam etmesi ve geçmesi durumlarını yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırt edebilecek başlangıç yumurta sIgE düzeyini de ROC eğrisi analizi ile 6.2 kU/L olarak saptadık. Kaplan-Meier analizine göre de başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda yumurta allerjisinin belirgin olarak daha uzun sürdüğünü gösterdik. Çalışmamızın bu verilerine göre yumurta

allerjili çocuklarda başlangıç yumurta sIgE düzeyine bakılarak yumurta allerjisinin devam etme olasılığının öngörülmesi mümkün olmaktadır.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu da yumurta ile anafilaksi gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesidir. Daha önce besin allerjisi olan çocuklarda anafilaksi gelişimi için bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Besin allerjisi olan çocuklarda kontrolsüz astım, kardiyovasküler hastalık ve mastositoz gibi altta yatan hastalıklarının olması anafilaksi risklerini artırmaktadır.⁷⁶ Geniş kohortlu başka bir çalışmada da tüm besin allerjilerinde deri prik testi reaktivitesi, yaş ve önceki reaksiyonun cilt bulguları dışında bir reaksiyon şeklinde olmasının anafilaksi riskini artırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁷ Ancak yumurta allerjili çocuklarda yumurta ile anafilaksi için spesifik risk faktörleri çalışılmamıştır. Yumurta çocukluk çağında en sık görülen besin allerjilerinden biri olmasının yanı sıra, besin ile ilişkili anafilaksinin de en sık nedenlerinden biridir. Öte yandan yumurta ile hayatı tehdit eden ağır şiddette anafilaksinin diğer besinlere göre daha az olduğunu bildiren gözlemler vardır.^{43, 44} Bu çalışmada da provokasyonlar sırasında gözlenen anafilaktik reaksiyonların hepsi Allerji Bilim Dalında tedavi edilmiştir. Hiç bir olguda ağır şiddetli anafilaksi gelişmemiş ve hiç bir hasta yoğun bakıma yatırılmamıştır.

Çocukluk çağı beslenmesinde önemli yere sahip olması, çoğu gıdanın içerisinde bulunabilmesi nedeniyle kazara maruz kalımlar sık olabilmektedir. Ayrıca her ne kadar gerekli önlemler alınarak yapılıyor olsa da besin provokasyon testleri ile de anafilaksi gelişebilmektedir. Bu nedenle yumurtaya özgü anafilaksi risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Çalışmamızda yumurta allerjili hastalar arasında hikayede yumurta ile anafilaksi öyküsü olan ve/veya yumurta provokasyonu ile anafilaksi gelişen hastalarda risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Buna göre başlangıç yumurta sIgE'nin yüksek olması anafilaksi riskini 1 kat artırırken; yumurta tüketimi ile birlikte gastrointestinal semptom ve bulguların ortaya çıkması 5 kattan fazla artırmaktadır. Yakın zamanda İtalya'da çocuklarda ağır anafilaksi için risk faktörlerini araştıran çalışmada hikayede kronik ve/veya tekrarlayan gastrointestinal semptomları olan hastalarda, bu besinlerle anafilaksi sırasında kusma ortaya çıkma olasılığını 2 kat, hipotansiyonu 7.9 kat, bradikardi/kardiyak arrest riskini 9.2 kat artırdığı bulunmuştur.¹⁰⁸ Yine aynı

çalışmada yumurta ve yer fıstığının besin ile tetiklenen ağır anafilaksinin en sık nedenleri olduğu belirlenmiştir.¹⁰⁸

Çalışmamızda ayrıca hikayede veya provokasyonda gastrointestinal sistem bulgularının sıklığının yumurta allerjisi devam eden hastalarda tolerans geliştirenlere göre belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Gastrointestinal sistem bulguları sıklıkla subjektif olabilmektedir. Bu nedenle öyküde ve/veya provokasyonda bulantı, karın ağrısı gibi subjektif olabilen belirtiler bazen hekimlerin gözünden kaçabilmekte veya önemsenmeyebilmektedir. Çalışmamızın sonuçları özellikle öyküde ve/veya provokasyonda subjektif olsa bile gastrointestinal sistem bulguları varsa, yumurta allerjili hastalarda anafilaksi riskini belirgin olarak artırdığından çok dikkatli olunması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Başlangıçta ve/veya provokasyon sırasında tIgE düzeyleri 1000 kU/L ve üzeri olan hastaların probabilitte eğrilerine alınmamış olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olabilir. Gözlemlerimize göre yüksek tIgE varlığında besin sIgE düzeyleri de etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. İlk olarak 2005 yılında Mehl ve ark.¹⁰⁹ semptomatik besin allerjilerinde tek başına besin sIgE düzeyi ve besin sIgE/ tIgE oranı arasında fark olup olmadığını araştırmış ve sonuçların inek sütü, yumurta ve buğday allerjilerinde benzer olduğunu, ancak soya allerjilerinde birbirlerinden farklı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada yumurta sIgE/ tIgE oranı kullanılarak %95 probabilitteye ulaşılmış ancak bu değerlerin sensitivitesinin çok düşük olduğu belirtilmiştir. Daha sonra 2013 yılında Federly ve ark.⁶⁴ yumurta allerjili hastalarda ln (tIgE) ve ln (besin sIgE) arasında paralel ve kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada ln (tIgE) değerlerinin yaş, ırk, atopik dermatit ve allerjik rinit varlığına göre değiştiği gösterilmiştir. Çalışmanın verilerine göre yaşın her bir yıl artmasında ln (tIgE) 0.21 ± 0.03 (ortalama \pm standart sapma) kadar artmaktadır. Çok yakın bir zamanda, Gupta ve ark.¹¹⁰ besin allerjili hastalarda tolerans gelişimini belirlemek için provokasyon sonuçlarını tahmin etmede besin sIgE/ tIgE oranının tek başına besin sIgE kullanılmasından daha doğru sonuçlar verebileceğini göstermişlerdir. Ancak söz konusu çalışmada bu durumun her besin allerjisi için geçerli olmadığı, daha çok yer fıstığı, ağaç yemişleri, deniz kabukluları ve tohum allerjileri gibi persistan olabilen besin allerjilerinde saptandığı

belirtilmiştir. Yüksek tIgE düzeyleri varlığında beklenenden daha yüksek yumurta sIgE düzeyleri saptanabileceğinden probabilitte eğrileriyle hesaplanan yumurta sIgE kesim noktaları beklenenden çok daha yüksek değerler olacaktır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları tIgE düzeyi 1000 U/L'nin altında olan yumurta allerjili hastalar için genellenebilir. Probabilitte eğrileri analizine tIgE düzeyi 1000 U/L ve üzerinde olan hastalar da dahil edildiğinde %90 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri tüm yaşlarda 38.5 kU/L, <2 yaşta 13.2 olup 2-4 yaş ve 4 yaş üzerinde herhangi bir değere ulaşamadı. Total IgE düzeyleri yüksek olan (>1000 U/L) hastalar içerisinde yumurta sIgE düzeyleri oldukça yüksek (>40 kU/L) olup provokasyonda erken veya geç dönemde herhangi bir reaksiyonu olmayan hastalar bulunmaktaydı. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise atopik dermatiti olan hastaların egzema şiddeti verilerinin eksikliğidir. Son yıllarda bölümümüzde egzemalı hastalarda SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) indeksi ile hastalığın yayılımı ve lezyonun ağırlığını gösteren şiddet skorlaması uygulaması başlansa da çalışmaya alınan hasta grubundaki eksiklikler egzema şiddeti ile yumurta allerjisi kliniği arasında analizlere izin vermedi. Sicherer ve ark.⁹¹ çalışmasında egzeması olmayan / hafif egzemalıların orta / ağır egzemalılarına göre 1.5 kat (HR:1,59, %95 GA:1,03-2,46, p=0.036) fazla yumurtaya tolerans geliştirdiği belirlenmiştir. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı da çalışma grubundaki hastaların deri prik testi reaktivitelerinin milimetrik ölçümlerinin eksik olmasıdır. Tüm hastaların provokasyon tarihinde veya provokasyon tarihine yakın zamanda yumurta ile deri testleri bulunmasına rağmen, ödem çapının milimetrik ölçümü her hastada yapılmamıştır. Özellikle verilerin retrospektif olarak incelendiği ABP testlerinde bu eksiklik daha fazladır. Deri prik reaktivitesi de klinik reaktiviteyi tahmin etmede kullanılabilen önemli tanısal testlerden biridir.^{14, 111} Ancak çalışmamızın primer amacı klinik reaktiviteyi tahmin edebilecek sIgE değerlerini belirlemek olduğundan sonuçlarımız bu eksiklikten etkilenmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları Türk çocuklarında farklı besin provokasyon testleri sonuçlarına göre farklı yaş gruplarında klinik reaktiviteyi öngörebilecek besin sIgE değerleri ortaya koymuş; başlangıç yumurta sIgE düzeyinin hastalığın prognozunu öngörmedeki rolü ve yüksek sIgE ile gastrointestinal bulguların yumurtanın tetiklediği anafilaksi riskini artıran faktörler olduğu,

Ülkemizdeki yumurta allerjili ocuk popülasyonun %80'inde 4 yaşta yumurta allerjisinin geçtiği saptanmıştır. Çalışmamızın hekimler için yumurta allerjili çocukların klinik izleminde yararlanılacak bilgiler ortaya koyan önemli bir kaynak olacağını umut ediyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Toplam 196 yumurta allerjili hastaya yumurta ile besin provokasyon testi yapıldı; bunların 88'i (%45) ABP; 108'i (%55) ÇKPKBP testleriydi.
2. Tüm yumurta provokasyonlarında toplam 73 (ABP testlerinde 15; ÇKPKBP testlerinde 58) pozitif sonuç saptandı, bunların 34'ü (%46.6) anafilaktik reaksiyon şeklindeydi.
3. Başvurudaki yumurta sIgE ve takipleri sırasındaki en yüksek yumurta sIgE düzeyleri ile provokasyon sırasındaki yumurta sIgE düzeyleri, besin provokasyon testi pozitif olan yumurta allerjili çocuklarda, negatif sonuçlananlara göre belirgin olarak daha yüksekti.
4. Yumurta allerjisi devam etme süresi yumurta provokasyon testleri pozitif olan yumurta allerjili çocuklarda negatif sonuçlananlara göre belirgin olarak daha uzun idi [33.8 ay (22.8-61.7) vs. 20.4 ay (13.2-32.4)] ($p<0.0001$).
5. Provokasyon sırasındaki yumurta sIgE düzeyleri ÇKPKBP testlerinde ABP testlerine göre belirgin olarak daha yüksekti [1.5 (0.6-4.7) vs. 0.7 (0.4-1.3)] ($p<0.0001$). Provokasyon testi ile ortaya konmak istenen hedef tolerans gelişimi olduğunda daha düşük sIgE değerlerinde provokasyon testleri yapılmakta, tanının doğrulanması hedeflendiğinde ise daha yüksek sIgE değerlerinde de provokasyon testi yapılır hale gelmektedir.
6. Son bir yıl içinde anafilaksi geçirenlere provokasyon testi yapılmamasına rağmen ÇKPKBP testlerinde (%27.8); ABP testlerine göre (%4.5) daha fazla anafilaksi gözlemlendi ($p<0.0001$). Hastaların hiçbirinde ağır anafilaksi gelişmedi.
7. Yumurta provokasyon sonuçlarına göre probabilitite eğrileri kullanılarak %50 ve %90 klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri tüm yaşlarda sırasıyla 4.7 kU/L ve 12.8 kU/L olarak bulundu.

8. İki yaşın altında %50 ve %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren yumurta sIgE düzeyleri sırasıyla 4 kU/L ve 13.5 kU/L; 2-4 yaş arası çocuklarda 4.5 kU/L and 9.7 kU/L bulundu. Dört yaş ve üzeri çocuklarda klinik reaktiviteyi %50 olasılıkla gösteren yumurta sIgE değeri 5 kU/L olarak saptandı. Bu yaş grubunda %90 klinik reaktiviteyi gösterebilen yumurta sIgE değerine ulaşılamadı.
9. ABP ve ÇKPKBP testleri ile klinik reaktiviteyi kestirecek yumurta sIgE değerleri birbirinden farklı bulundu. Provokasyon testi ile doğrulanmak istenen amaca ve seçilen provokasyon testine göre klinik reaktiviteyi öngören yumurta sIgE kesim değerlerinin değişkenlik gösterdiği kanaatine varıldı. Bu değişkenlikler her yaştaki çocuğa hitap eden ve tolerans gelişimini veya tanıyı kesinleştirmeyi amaçlayan açık/kapalı/plasebo kontrollü provokasyon testi öncesinde anafilaksi riskini en az düzeye indirecek genel tek bir sIgE kesim değerini referans almanın mümkün olmadığını göstermektedir. Ancak yüksek yumurta sIgE değerlerinde reaktivite/anafilaksi riskinin artması her iki tip yaklaşımın/provokasyon testinin ortak sonucudur.
10. Yumurta allerjisi geçen hastaların 70'i (%35.7) 2 yaşından önce; 86'sı (%43.9) 2-4 yaş arasında ve 40'ı (%20.4) 4 yaşından sonra geçmişti. Yumurta allerjili çocukların %80'de yumurta allerjisi 4 yaşında geçmektedir.
11. Yumurta allerjisi devam eden hastalarda (%32) başlangıçta yumurta ile gastrointestinal semptomların olma sıklığı tolerans geliştiren gruba (%15) göre belirgin olarak daha yüksekti ($p=0.002$).
12. Yumurta allerjisi devam eden ve yumurta allerjisine tolerans geliştiren hastaları yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırt edebilen başlangıç yumurta sIgE düzeyleri ROC eğrisi analizi ile 6.2 kU/L olarak belirlendi.
13. Başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda yumurta allerjisi devam süresi, başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den düşük olanlara göre belirgin olarak daha uzundu ($p<0.0001$).

14. Yumurta allerjisine tolerans geliştirme yaşı başlangıç yumurta sIgE 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda başlangıç yumurta sIgE düzeyi 6.2 kU/L'den düşük olanlara göre belirgin olarak daha büyüktü [37.2 ay (27.6-48) vs. 24 ay (15.6-30)] ($p<0.0001$).
15. Yumurta allerjisi devam süresi başlangıç yumurta sIgE değeri 6.2 kU/L'den yüksek olanlarda düşük olanlara göre daha uzundu [37.2 ay (25.6-58.8) vs. 20.4 ay (14.3-28.8)] ($p<0.0001$).
16. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yüksek yumurta sIgE düzeyleri (OR:1.02, %95GA:1.01-1.04, $p=0.004$) ve yumurta tüketimiyle gastrointestinal semptomların ortaya çıkması (OR:5.14, 95%CI:2.53-10.46, $p<0.001$) anafilaksi için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120:638-46.
2. Martorell A, Alonso E, Bone J, Echeverria L, Lopez MC, Martin F, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41:320-36.
3. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink J, Raat H, DunnGalvin A, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy* 2010; 65:238-44.
4. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59:690-7.
5. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *Journal of allergy and clinical immunology* 2004; 114:1164-8.
6. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *Journal of allergy and clinical immunology* 1990; 86:766-74.
7. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120:1413-7.

8. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food*. *Allergy* 1995; 50:623-35.
9. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29:91-6.
10. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131:135-43. e12.
11. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 55:765-71.
12. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *Journal of allergy and clinical immunology* 1997; 99:613-7.
13. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 127:668-76. e2.
14. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby A-L, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 132:874-80.

15. Roehr C, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clinical & Experimental Allergy* 2004; 34:1534-41.
16. Osterballe M, Hansen TK, Mortz C, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatric Allergy and Immunology* 2005; 16:567-73.
17. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001; 56:403-11.
18. Kucukosmanoglu E, Yazici D, Yesil O, Akkoc T, Gezer M, Bakirci N, et al. Prevalence of egg sensitization in Turkish infants based on skin prick test. *Allergologia et immunopathologia* 2008; 36:141-4.
19. Zeyrek D, Koruk I, Kara B, Demir C, Cakmak A. Prevalence of IgE mediated cow's milk and egg allergy in children under 2 years of age in Sanliurfa, Turkey: the city that isn't almost allergic to cow's milk. *Minerva Pediatr* 2014.
20. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39:1027-35.
21. Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yüksel H, Boz A, Şekerel B. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergologia et immunopathologia* 2013; 41:387-96.
22. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy and Asthma Proceedings: OceanSide Publications, Inc*, 2011:e47-e55.

23. Caubet J-C, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatric clinics of North America* 2011; 58:427.
24. Monti G, Muratore M, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clinical & Experimental Allergy* 2002; 32:1515-9.
25. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, Koletzko S, Von Berg A, Gruebl A, et al. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatric allergy and immunology* 2002; 13:234-42.
26. Koplin J, Dharmage S, Ponsonby AL, Tang M, Lowe A, Gurrin L, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 2012; 67:1415-22.
27. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126:807-13.
28. Konstantinou GN, Kim JS. Paradigm shift in the management of milk and egg allergy: baked milk and egg diet. *Immunology and allergy clinics of North America* 2012; 32:151-64.
29. Benhamou A, Caubet JC, Eigenmann P, Marcos C, Reche M, Urisu A. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010; 65:283-9.
30. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *The Journal of Immunology* 1997; 159:2026-32.

31. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1994; 93:1047-59.
32. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson H. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62:758-65.
33. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122:977-83. e1.
34. Haneda Y, Kando N, Yasui M, Kobayashi T, Maeda T, Hino A, et al. Ovomucoids IgE is a better marker than egg white-specific IgE to diagnose boiled egg allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129:1681-2.
35. Caubet J-C, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2011; 11:210-5.
36. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Clinical & Experimental Allergy* 1983; 13:371-82.
37. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, De Las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56:754-62.

38. Keet C, Wood R. Overview of mucosal immunity and development of oral tolerance. In Food Allergy. James JM, Burks AW, Eigenmann P (eds) 2011; 32:1.
39. Burks A, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121:1344-50.
40. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks A. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 127:576-84.
41. Johansson S, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of allergy and clinical immunology* 2004; 113:832-6.
42. Goh D, Lau Y, Chew F, Shek L, Lee B. Pattern of food-induced anaphylaxis in children of an Asian community. *Allergy* 1999; 54:84-6.
43. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107:191-3.
44. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 1992; 327:380-4.
45. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children—a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005; 60:1440-5.

46. Liew WK, Chiang WC, Goh AE, Lim HH, Chay OM, Chang S, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pacific Allergy* 2013; 3:29.
47. Park M, Kim D, Ahn K, Kim J, Han Y. Prevalence of Immediate-Type Food Allergy in Early Childhood in Seoul. *Allergy, asthma & immunology research* 2014; 6:131-6.
48. Vezir E, Erkoçoğlu M, Kaya A, Toyran M, Özcan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy and Asthma Proceedings: OceanSide Publications, Inc*, 2013:239-46.
49. Tewari A, Du Toit G, Lack G. The difficulties of diagnosing food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood—a case study and review. *Pediatric allergy and immunology* 2006; 17:157-60.
50. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62:857-71.
51. Escudero C, Quirce S, Fernández-Nieto M, Miguel J, Cuesta J, Sastre J. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. *Allergy* 2003; 58:616-20.
52. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk α -livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology* 1994; 93:932-42.
53. Nwaru B, Hickstein L, Panesar S, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 69, 992–1007. 2014.

54. Mailhol C, Giordano-Labadie F, Lauwers-Cances V, Ammoury A, Paul C, Rance F. Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. *European Journal of Dermatology* 2001; 1:0-.
55. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar S, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69:76-86.
56. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133:291-307. e5.
57. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006; 96:S6-S12.
58. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3:3.
59. Bock SA. In Vivo and In Vitro Diagnostic Methods in the Evaluation of Food Allergy. James JM, Burks AW, Eigenmann P (eds). In *Food Allergy*. (Elsevier Health Sciences) s.175-184; 2011.
60. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52:1031-5.
61. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel F-B. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *Journal of allergy and clinical immunology* 1990; 85:1039-43.

62. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clinical & Experimental Allergy* 2005; 35:268-73.
63. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997; 100:444-51.
64. Federly TJ, Jones BL, Dai H, Dinakar C. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013; 111:20-4.
65. Eigenmann PA, Oh J-W, Beyer K. Diagnostic testing in the evaluation of food allergy. *Pediatric clinics of North America* 2011; 58:351-62.
66. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107:891-6.
67. Sampson H. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Annals of allergy* 1988; 60:262-9.
68. 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:S365-S83.
69. Tan JL, Campbell D, Turner P, Kakakios A, Wong M, Mehr S, et al. Baked egg food challenges—clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; 43:1189-95.
70. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122:342-7. e2.

71. Cochrane S, Salt L, Wantling E, Rogers A, Coutts J, Ballmer-Weber B, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. *Allergy* 2012; 67:107-13.
72. Libbers L, Flokstra-de Blok B, Vlieg-Boerstra B, Heide S, Meulen G, Kukler J, et al. No matrix effect in double-blind, placebo-controlled egg challenges in egg allergic children. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; 43:1067-70.
73. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 44:572-8.
74. Briggs D, Aspinall L, Dickens A, Bindslev-Jensen C. Statistical model for assessing the proportion of subjects with subjective sensitisations in adverse reactions to foods. *Allergy* 2001; 56:83-5.
75. Petrus N, Kole E, Schoemaker A, van Aalderen W, Sprikkelman A. Exclusively breastfed infants at risk for false negative double blind placebo controlled milk challenge. *European annals of allergy and clinical immunology* 2014; 46:43-5.
76. Simons FER, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *International archives of allergy and immunology* 2013; 162:193-204.
77. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010; 126:S1-58.

78. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* 2007; 119:199-205.
79. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62:1261-9.
80. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *New England Journal of Medicine* 2012; 367:233-43.
81. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122:414-5.
82. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 130:473-80. e1.
83. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 127:640-6. e1.
84. Fleischer DM, Burks A, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131:119-27. e7.

85. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006; 61:1238-9.
86. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *Journal of allergy and clinical immunology* 2005; 116:1073-9.
87. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129:448-55. e5.
88. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou P-H. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125:1165-7.
89. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clinical & Experimental Allergy* 1987; 17:571-8.
90. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Journal of allergy and clinical immunology* 2002; 110:304-9.
91. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133:492-9. e8.

92. 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. *Journal of allergy and clinical immunology* 2004; 114:387-91.
93. Ford R, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Archives of disease in childhood* 1982; 57:649-52.
94. Mudd K, Paterakis M, Curtin-Brosnan J, Matsui E, Wood R. Predicting outcome of repeat milk, egg, or peanut oral food challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124:1115-6.
95. Kim J, Chung Y, Han Y, Ahn K, Lee S-i. The natural history and prognostic factors of egg allergy in Korean infants with atopic dermatitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2009; 27:107-14.
96. Şahiner U, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki A, Tuncer A, Şekerel B. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *International archives of allergy and immunology* 2011; 157:391-8.
97. Boyano Martinez T, García-Ara C, Díaz-Pena J, Muñoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2001; 31:1464-9.
98. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks A, Pena J, Esteban MM. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy and Asthma Proceedings: OceanSide Publications, Inc*, 1994:73-6.
99. Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Abreira V, Camacho E, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39:1575-84.

100. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatric allergy and immunology* 2008; 19:173-9.
101. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *Journal of allergy and clinical immunology* 2003; 112:196-201.
102. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *Journal of allergy and clinical immunology* 2007; 119:1272-4.
103. Montesinos E, Martorell A, Félix R, Carlos Cerdá J. Egg white specific IgE levels in serum as clinical reactivity predictors in the course of egg allergy follow-up. *Pediatric Allergy and Immunology* 2010; 21:634-9.
104. Amin AJ, Davis CM. Changes in prevalence and characteristics of IgE-mediated food allergies in children referred to a tertiary care center in 2003 and 2008. *Allergy and Asthma Proceedings: OceanSide Publications, Inc*, 2012:95-101.
105. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013; 110:284-9.
106. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 127:633-9. e3.

107. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 2012; 14:24-8.
108. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22:813-9.
109. Mehl A, Verstege A, Staden U, Kulig M, Nocon M, Beyer K, et al. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy* 2005; 60:1034-9.
110. Gupta RS, Lau CH, Hamilton RG, Donnell A, Newhall KK. Predicting Outcomes of Oral Food Challenges by Using the Allergen-Specific IgE–Total IgE Ratio. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2014; 2:300-5.
111. Johannsen H, Nolan R, Pascoe E, Cuthbert P, Noble V, Corderoy T, et al. Skin prick testing and peanut-specific IgE can predict peanut challenge outcomes in preschoolchildren with peanut sensitization. *Clinical & Experimental Allergy* 2011; 41:994-1000.

EK-1**ÇİFT KÖR PLASEBO YUMURTA PROVOKASYON KAYIT FORMU**

Adı-Soyadı: _____ **Tarih:** _____
Dosya No: _____ **Doğum Tarihi:** _____
Total IgE _____ **BAL NO:** _____
En son spesifik IgE: _____ **Yumurta ile anafilaksi öyküsü:** _____
Eozinofil sayı/yüzde: _____
Eşlik eden hastalık: Astım Allerjik rinit A. dermatitK.ürtiker

I.seçenek

Saat	Kod	Doz	Reaksiyon
	1	0.5 gram **	
	2	1.0 gram **	
	3	3.0 gram	
	4	6.0 gram	
	5	10 gram	
	6	15 gram	

II.seçenek

Saat	Kod	Doz	Reaksiyon
	1	0.5 gram **	
	2	1.0 gram **	
	3	3.0 gram	
	4	6.0 gram	
	5	10 gram	
	6	15 gram	

- ** Bu iki adım eğer ciddi reaksiyon beklenmiyorsa atlanabilir.
- Her adım 15 dk aralarla verilecektir.
- Son adımdan sonra hasta klinikte 2 saat izlenecektir.
- Aile oluşabilecek geç reaksiyonlar açısından bilgilendirilecektir.

REAKSİYON ŞEKLİ					
Deri:					
Ağız çevresinde kızarıklık		Jeneralize ürtiker		Anjioödem	A. dermatitte artma
Gastrointestinal:					
Karın ağrısı		Bulantı		Kusma	
İshal		Ağzında kaşıntı			
Solunum sistemi:					
Rinit		Boğuk ses		Vizing	
Zor yutma		Siyanoz/ pO ₂ sat≤ 92		Dispne	
Öksürük					
Kardiyovasküler, nörolojik:					
Kollaps		Hipotansiyon		Taşikardi	
Vizüel bozukluklar		Konfüzyon			

*Referanslar*1. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Mar;19:173-9.

**ÇİFT KÖR PLASEBO KONTROLLÜ YUMURTA AKI TOZU İLE
PROVOKASYON KAYIT FORMU**

Adı-Soyadı:

Tarih:

Dosya No:

Doğum Tarihi:

Total IgE:

BAL NO

Eozinofil sayı/yüzde:...../.....

Yumurta ile anafilaksi öyküsü:

Eşlik eden hastalık: Astım Allerjik rinit A. dermatitK.ürtiker

I.seçenek

saat	Kod	Doz (ml)	Reaksiyon
	1	0.1**	
	2	0.2 **	
	3	0.4	
	4	1	
	5	2	
	6	4	
	7	10	
	8	20	
	9	50	
	10	100	

II.seçenek

saat	Kod	Doz (ml)	Reaksiyon
	1	0.1**	
	2	0.2 **	
	3	0.4	
	4	1	
	5	2	
	6	4	
	7	10	
	8	20	
	9	50	
	10	100	

- ** Bu iki adım eğer ciddi reaksiyon beklenmiyorsa atlanabilir.
- Her adım 15 dk aralarla verilecektir.
- Son adımdan sonra hasta klinikte 2 saat izlenecektir.
- Aile oluşabilecek geç reaksiyonlar açısından bilgilendirilecektir.

Deri:				
Ağız çevresinde kızarıklık		Jeneralize ürtiker	Anjioödem	A. dermatitte artma
Gastrointestinal:				
Karın ağrısı		Bulantı		Kusma
İshal		Ağzında kaşıntı		
Solunum sistemi:				
Rinit		Boğuk ses		Vizing
Zor yutma		Siyanoz/ pO ₂ sat ₂ ≤ 92		Dispne
Öksürük				
Kardiyovasküler, nörolojik:				
Kollaps		Hipotansiyon		Taşikardi
Vizüel bozukluklar		Konfüzyon		

Kaynak: J Allergy Clin Immunol 1997;100:171-6