

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BESİN ALERJİLERİNİN KLİNİK
FENOTİPLENDİRMESİ**

Dr. Gizem KÖKEN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2019

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BESİN ALERJİLERİNİN KLİNİK
FENOTİPLENDİRMESİ**

Dr. Gizem KÖKEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Betül BÜYÜKTİRYAKİ

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesi sırasında her aşamada katkıda bulunan, her türlü yardım ve desteği sağlayan Doç. Dr. Betül Büyüktiryaki ve Prof. Dr. Ümit Murat Şahiner'e; çalışma sürecimde bana her zaman destek olup başarılı olmam için yol gösteren Prof. Dr. Bülent Enis Şekerel'e; tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Özge Uysal Soyer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üye ve görevlilerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Gerek tez sürecimde gerekse Çocuk Alerji Bölümü'nde eğitim aldığım süre boyunca her zaman bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Melike Kahveci ile Çocuk Alerji Bölümü'nün değerli hemşireleri, teknisyenleri ve personeline çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma; her anımda yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

Köken, G. Çocukluk çağı besin alerjilerinin klinik fenotiplendirmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019.

Besin alerjisi immün aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan ters besin reaksiyonları olarak tanımlanır. Bu immün mekanizmalar IgE aracılı, hücre aracılı (non-IgE) ve hem IgE aracılı hem de hücre aracılı (mikst) olabilir. Hayatı tehdit edici reaksiyonlarla sonuçlanabilen önemli bir halk sağlığı problemidir ve sıklığı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik prezentasyon şekilleri, eşlik eden atopi durumu, aile öyküsü ve tanıya yönelik yapılan testlerin analiz edilerek çocukluk çağında besin alerjilerinin klinik fenotiplendirmesinin yapılması ve tekli besin alerjileri ile çoklu besin alerjilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Temmuz 2017 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında polikliniğimizde değerlendirilen; daha önce besin alerjisi tanısı ile takip edilmiş, şu anda besin alerjisi tanısı ile takibine devam edilen ve yeni besin alerjisi tanısı almış olan 537 hasta retrospektif ve prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 422'si (%78.6) IgE aracılı besin alerjisi, 57'si (%10.6) non-IgE aracılı besin alerjisi, 58'i ise (%10.8) non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısına sahip idi. IgE aracılı besin alerjisi tanılı hastalarda en sık sorumlu alerjen yumurta akı (%81.5), en sık görülen semptom egzama (%82); non-IgE aracılı besin alerjisi tanılı hastalarda en sık sorumlu alerjen inek sütü (%94.7), en sık görülen semptom kanlı gaita (%82.5); non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanılı hastalarda ise en sık sorumlu alerjen inek sütü (%96.6), en sık görülen semptom kanlı gaita (%84.5) idi. IgE aracılı yumurta akını içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda ürtiker, anjiyoödem, dispne ve hışıltı şikayetlerinin tek yumurta akı alerjisi olanlara göre daha fazla olduğu (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.035$, $p=0.025$), anafilaksinin daha sık olarak görüldüğü ($p=0.004$), eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE değerinin daha yüksek olduğu ($p=0.017$, $p<0.001$) gösterildi. IgE aracılı inek sütünü içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda ise semptomların tek inek sütü alerjisi olanlara göre daha erken yaşta ortaya çıktığı ($p=0.025$), atopik dermatitin daha sık eşlik ettiği ($p<0.001$), ev tozu duyarlılığının daha fazla olduğu ($p=0.019$), mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE değerinin daha yüksek olduğu (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.018$, $p<0.001$) gösterildi.

Bu ve benzer çalışmaların ışığında besin alerjilerini doğru tanımlayabilmek hastaların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin doğru yönetilmesini sağlayarak mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Besin alerjisi, klinik prezentasyon, IgE, çoklu besin alerjisi

ABSTRACT

Koken, G. Food allergy phenotypes in childhood. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2019. Food allergy is defined as adverse food reactions that occur through immune-mediated mechanisms. These immune mechanisms may be IgE-mediated, cell-mediated (non-IgE) and both IgE-mediated and cell-mediated (mixed). It is an important public health problem that can result in life-threatening reactions and its frequency is increasing.

The aim of this study was to evaluate the clinical phenotyping of food allergies in childhood by analyzing the demographic characteristics, clinical presentation patterns, accompanying atopy status, family history and diagnostic tests and to compare the single versus multiple food allergies in children followed up at Hacettepe University Pediatric Allergy Outpatient Clinic.

In our study, 537 patients admitted to our outpatient clinic between July 2017 and July 2019 were evaluated retrospectively and prospectively. The study group includes who were previously followed food allergy diagnosis, currently being followed up with food allergy diagnosis and newly diagnosed food allergy. Four hundred twenty-two patients (%78.6) had IgE-mediated food allergy, 57 patients (%10.6) had non-IgE-mediated food allergy and 58 patients (%10.8) had non-IgE-mediated and IgE-mediated food allergy. In patients with IgE-mediated food allergy the most common responsible allergen was egg white (%81.5), the most common symptom was eczema (%82); in patients with non-IgE mediated food allergy the most common responsible allergen was cow's milk (%94.7), the most common symptom was bloody stool (%82.5); in patients with non-IgE mediated and IgE-mediated food allergy the most common responsible allergen was cow's milk (%96.6), the most common symptom was bloody stool (%84.5). In children with egg allergy urticaria, angioedema, dyspnea and wheezing were more common in patients followed up with multiple food allergies compared to isolated egg allergic children ($p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.035$, $p=0.025$, respectively). Also anaphylaxis was shown to be common ($p=0.004$), eosinophil percentage and total serum IgE values were higher ($p=0.017$, $p<0.001$) in children with egg allergy having multiple food allergies. In children with cow's milk allergy, symptoms appeared earlier ($p=0.025$); eczema and house dust sensitivity was more frequent ($p<0.001$, $p=0.019$) in patients with multiple food allergies than those with isolated cow's milk allergy. In addition, absolute eosinophil count, eosinophil percentage and total serum IgE values were higher ($p=0.029$, $p=0.018$, $p<0.001$, respectively) in these patients.

Accurately identifying food allergies in the light of similar studies will contribute to the reduction of mortality and morbidity by ensuring the correct management of patients diagnosis, treatment and follow-up processes.

Key words: Food allergy, clinical presentation, IgE, multiple food allergy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Risk faktörleri	8
2.3.1. Genetik predispozisyon	8
2.3.2. Atopi durumu	8
2.3.3. Demografik özellikler	8
2.3.4. Besine maruziyet zamanı	9
2.4. İmmünopatogenez	9
2.4.1. Mukozal bariyer	9
2.4.2. Oral tolerans	9
2.4.2.1. Dendritrik hücreler	10
2.4.2.2. T regülatör hücreler	10
2.4.2.3. B regülatör hücreler	11
2.4.2.4. Barsak mikrobiotası	11

2.4.3. İmmünolojik mekanizmalarına göre besin alerjileri	11
2.4.3.1. IgE aracılı besin alerjileri	11
2.4.3.2. Non-IgE aracılı besin alerjileri	12
2.4.3.3. Miks tip besin alerjileri	13
2.5. Besin alerjenleri	13
2.5.1. İnek sütü	13
2.5.2. Yumurta	14
2.5.3. Yer fıstığı	15
2.5.4. Ağaç yemişleri	16
2.5.5. Buğday	17
2.5.6. Susam	18
2.5.7. Soya	18
2.5.8. Diğer baklagiller	18
2.5.9. Balık ve kabuklu deniz ürünleri	19
2.5.10. Et ürünleri	19
2.5.11. Meyve ve sebze	19
2.6. Klinik bulgular	20
2.6.1. Cilt reaksiyonları	21
2.6.2. Gastrointestinal sistem (GİS) reaksiyonları	22
2.6.2.1. IgE aracılı GİS reaksiyonları	22
2.6.2.1.1. Erken hipersensitivite reaksiyonları	22
2.6.2.1.2. Oral alerji sendromu (OAS)	22
2.6.2.2. Hem IgE/hem non-IgE aracılı GİS reaksiyonları	23
2.6.2.3. Non-IgE aracılı GİS reaksiyonları	24
2.6.3. Solunum sistemi reaksiyonları	25
2.6.4. Diğer sistem reaksiyonları	26

2.6.5. Anafilaksi	26
2.7. Tanı	27
2.7.1. Öykü ve fizik muayene	27
2.7.2. Deri prick testi (DPT)	29
2.7.3. Total serum IgE düzeyi	30
2.7.4. Alerjen spesifik IgE düzeyi	30
2.7.5. Diğer laboratuvar bulguları	30
2.7.6. Yama (patch) testi	31
2.7.7. Endoskopi	32
2.7.8. Eliminasyon diyeti	32
2.7.9. Oral provokasyon testleri	32
2.7.10. Diğer yöntemler	33
2.8. Besin alerjisinde tolerans gelişimi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Çalışma planı ve hastalar	37
3.2. Etik kurul ve çalışma izinleri	37
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	37
3.4. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	37
3.5. Çalışma işlemleri	38
3.5.1. Tam kan sayımı, eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayısı	38
3.5.2. Serum alerjen spesifik IgE düzeyi	38
3.5.3. Total serum IgE düzeyi	39
3.5.4. Deri prick testi (DPT)	39
3.5.5. Eliminasyon diyeti	40
3.5.6. Oral provokasyon testleri	40
3.6. İstatistiksel analiz	40

4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR	88
7. KAYNAKLAR	91
8. EK-1	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAAAI	Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi
AD	Atopik dermatit
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
APC	Antijen sunan hücre
AR	Alerjik rinit
BPE	Besin proteini ilişkili enteropati
BPIAP	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit
BPIES	Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom
Breg	B regülatör hücre
CD	Cluster of differentiation
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4
CXCR	CXC kemokin reseptör
ÇKPKBP	Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu
DC	Dendritik hücre
DPT	Deri prick testi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAACI	Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
EC	Eozinofilik kolit
EG	Eozinofilik gastrit
EGE	Eozinofilik gastroenterit
EoE	Eozinofilik özefajit
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Derneği
FCεR	Fragment constant epsilon receptor
FOXP3	Forkhead box protein 3

GALT	Barsak ilişkili lenfoid doku
GAPs	Goblet cell associated antigen passages
GİS	Gastrointestinal sistem
IFN- γ	İnterferon-gama
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
İSA	İnek sütü alerjisi
LAP	Latency-activated peptide
LTP	Lipid transfer protein
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
M cell	Microfold hücre
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
NPV	Negatif prediktif değer
OAS	Oral alerji sendromu
OPT	Oral provokasyon testi
PD1	Inhibitory costimulators programmed cell dead protein-1
PPi	Proton pompa inhibitörü
PPT	Prick to prick test
PPV	Pozitif prediktif değer
PR	Plant pathogenesis-related veya pathogen-response protein
sIgE	Spesifik immünoglobulin E
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü-beta
Th	T yardımcı hücre
tIgE	Total serum immünoglobulin E
TLP	Taumatın benzeri protein

TNF	Tümör nekrozis faktör
Treg	T regülatör hücre

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1.	İmmün aracılı olmayan besin reaksiyonları	4
Tablo 2.2.	Besin alerjisi reaksiyonları	20
Tablo 4.1.	IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	43
Tablo 4.2.	Non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	47
Tablo 4.3.	Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	48
Tablo 4.4.	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanıları ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	54
Tablo 4.5.	IgE aracılı inek sütü alerjisi tanılı hastaların özellikleri	58
Tablo 4.6.	IgE aracılı tekli ve çoklu inek sütü alerjisi tanılı hastaların özellikleri	59
Tablo 4.7.	IgE aracılı yumurta akı alerjisi tanılı hastaların özellikleri	61
Tablo 4.8.	IgE aracılı tekli ve çoklu yumurta akı alerjisi tanılı hastaların özellikleri	62
Tablo 4.9.	IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi tanılı hastaların özellikleri	65
Tablo 4.10.	IgE aracılı susam alerjisi tanılı hastaların özellikleri	67
Tablo 4.11.	IgE aracılı yer fıstığı alerjisi tanılı hastaların özellikleri	68
Tablo 4.12.	IgE aracılı mercimek alerjisi tanılı hastaların özellikleri	70
Tablo 4.13.	IgE aracılı buğday alerjisi tanılı hastaların özellikleri	71
Tablo 4.14.	IgE aracılı haşhaş alerjisi tanılı hastaların özellikleri	72
Tablo 4.15.	IgE aracılı nohut alerjisi tanılı hastaların özellikleri	73
Tablo 4.16.	IgE aracılı balık alerjisi tanılı hastaların özellikleri	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa	
Şekil 2.1.	İstenmeyen besin reaksiyonlarının sınıflandırılması	2
Şekil 2.2.	Besin alerjilerinin sınıflandırılması	5
Şekil 2.3.	Besin alerjisinde tanı algoritmi	34
Şekil 4.1.	Besin alerjisi tanılı hastaların dağılımı	42
Şekil 4.2	IgE aracılı besin alerjilerinde besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı	45
Şekil 4.3.	IgE aracılı besin alerjilerinde semptomların sıklıklarına göre dağılımı	46
Şekil 4.4.	Non-IgE aracılı besin alerjilerinde besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı	48
Şekil 4.5.	Non-IgE aracılı besin alerjilerinde semptomların sıklıklarına göre dağılımı	49
Şekil 4.6.	Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinde besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı	52
Şekil 4.7.	Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinde semptomların sıklıklarına göre dağılımı	52
Şekil 4.8.	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) tanılı hastalarda besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı	55
Şekil 4.9.	Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanılı hastalarda besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı	56
Şekil 4.10.	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanılı hastalarda semptomların sıklıklarına göre dağılımı	56

Şekil 4.11. IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi tanılı hastalarda alerjen sıklığının dağılımı

1. GİRİŞ

Besin alerjisi immün aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan ters besin reaksiyonları olarak tanımlanır. Bu immün mekanizmalar IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarını, IgE aracılı olmayan hücre aracılı reaksiyonları ve hem IgE aracılı hem de hücre aracılı olan mikst reaksiyonları kapsamaktadır (1, 2).

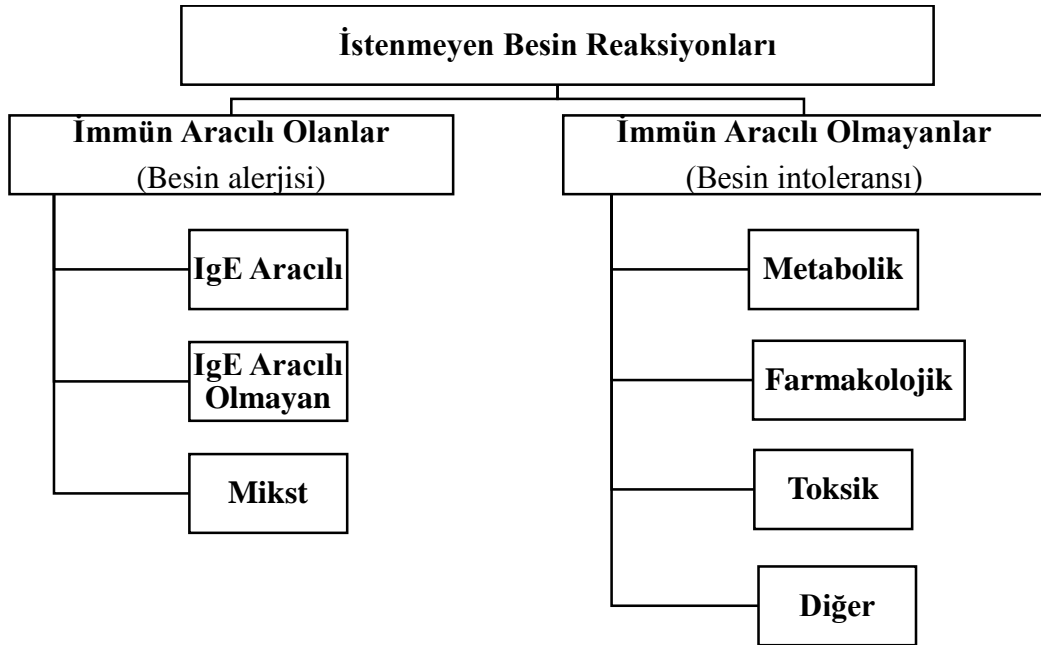
Besin alerjisi hayatı tehdit edici reaksiyonlarla sonuçlanabilen önemli bir halk sağlığı problemidir ve özellikle gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Güncel çalışmalar okul öncesi çocuklarda sıklığın %10'a varan oranlarda olduğunu bildirmektedir (3). Ayrıca erişkin yaş grubu ile kıyaslandığında pediatrik yaş grubunda daha sık olarak gözlenmektedir. Genel popülasyona bakıldığında en sık sorumlu alerjenler inek sütü (%2.5), yumurta (%1.3) ve yer fıstığı (%0.8) alerjisi şeklindedir (1). Bununla birlikte farklı popülasyonlardaki beslenme alışkanlıkları farklılıklarına bağlı olarak sorumlu alerjenler değişkenlik göstermektedir.

Besin alerjilerinde klinik prezentasyon altta yatan immün mekanizmaya göre şekillenir. IgE aracılı besin alerjileri alerjene maruziyet sonrası tipik olarak dakikalar ile ilk 2 saat içerisinde ortaya çıkan anafilaksi dahil ciddi klinik reaksiyonlar ile kendisini gösterir. IgE aracılı olmayan besin reaksiyonları alerjen maruziyetinden birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkar ve primer olarak gastrointestinal sistem semptomları ile kendisini gösterir. Mikst besin alerjilerinde ise semptomlar genellikle 6-48 saat içerisinde ortaya çıkar ve klinik her iki mekanizmanın ortak sonucudur. Diğer atopik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjisi gelişiminde de genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca besin alerjileri genel popülasyona göre atopik bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Bununla birlikte hastaların demografik özellikleri, alerjene maruziyet zamanı, beslenme alışkanlıkları gibi faktörler de besin alerjisi gelişiminde önemli olduğu düşünülen diğer faktörlerdir (4, 5).

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik prezentasyon şekilleri, eşlik eden atopi durumu, aile öyküsü ve tanıya yönelik yapılan testlerin analiz edilerek çocukluk çağında besin alerjilerinin klinik fenotiplendirmesinin yapılması ve tekli besin alerjileri ile çoklu besin alerjilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Besin alımı sonrası ortaya çıkan her türlü anormal yanıt istenmeyen besin reaksiyonları olarak tanımlanır. Besinin tanımı ise insan tüketimine yönelik olarak hazırlanmış işlenmiş, yarı işlenmiş veya çiğ herhangi bir madde olarak yapılabilir. İçecekler, gıda katkı maddeleri, diyet takviyeleri ve sakız bu tanıma dahil edilir; ancak ilaçlar, tütün maddeleri, kozmetik ürünleri bu tanıma dahil edilmez (1, 2). İstenmeyen besin reaksiyonları immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir.



Şekil 2.1. İstenmeyen besin reaksiyonlarının sınıflandırılması*

*(1) no'lu yayından alınmıştır.

Besin alerjisi immün aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan ters besin reaksiyonları olarak tanımlanır. Non-immün besin reaksiyonlarından daha az sıklıkta görülmekle birlikte hayatı tehdit edici reaksiyonlarla sonuçlanabilen önemli bir halk sağlığı problemidir ve özellikle gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır (3, 5). Yapılan çalışmalarda tanısal yöntemler ile (deri prick testleri, besin spesifik IgE düzeyi ölçümleri, oral provokasyon testleri) gösterilmiş besin alerjisi prevalansı %1-10.8 arasında bildirilmiştir (6). Bununla birlikte hastaların kendisi ve/veya aileleri tarafından bildirilen besin alerjisi prevalansı ise gerçek prevalansının çok üstündedir. Türkiye’de yaşları 6-9 yaş arasında değişen çocuklar ile yapılan bir çalışmada hasta ve/veya ailesi tarafından rapor edilen besin alerjisi sıklığı %5.7 olarak bulunmakla birlikte çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (ÇKPKBP) testi ile yapılan doğrulama sonrası ise sıklık %0.8 olarak bulunmuştur (7). Ayrıca besin alerjileri çocuklarda daha sık olarak görülmektedir. Çocukluk çağında en sık rastlanan besin alerjileri dünya geneline bakıldığında inek sütü (%2.5), yumurta (%1.3) ve yer fıstığı (%0.8) alerjisi şeklindedir (1). Türkiye’de yapılan bir çalışmada da bir yaş altı çocuklarda en sık yumurta ve inek sütü alerjisi gözlenirken, bir yaş üstü çocuklarda ise fındık ve yer fıstığı alerjisi daha sık olarak bildirilmiştir (8).

İmmün aracılı olmayan besin reaksiyonları ise besin intoleransı olarak adlandırılır. Metabolik, farmakolojik, toksik veya tanımlanmamış mekanizmalarla ortaya çıkabilen besin intoleransı gelişiminde daha çok gastrointestinal sistemin enzimatik işlevleri rol oynar. Laktaz enzim yetersizliği sonucu ortaya çıkan laktoz intoleransı metabolik mekanizmalarla ortaya çıkan besin intoleransına örnek olarak verilebilir. Laktoz intoleransı süt ve süt ürünlerinde bulunan laktozun sindirilememesi sonucu karın ağrısı, şişkinlik, bulantı, ishal gibi karakteristik klinik semptomlar ile kendisini gösterir. Ton balığı, uskumru, sardalya gibi balıkların tüketimi sonrası ortaya çıkan ürtiker, anjiyoödem, karın ağrısı, kusma, ishal gibi şikayetler scombroid balık toksinine bağlı olarak ortaya çıkar. Özellikle peynir ve alkollü maddelerde bulunan tiraminin aromatik amin içeriği nedeni ile migren baş ağrılarını tetiklemesi yine farmakolojik mekanizmalarla ortaya çıkan besin intoleransına örnek gösterilebilir. Besin zehirlenmeleri ise toksik mekanizmalarla ortaya çıkan besin intoleransına örnektir. Sülfidler doğal olarak oluşabilmekle birlikte sebze ve meyveler üzerinde mantar üremesini engellemek amacı ile sprey olarak kullanılabilir ve maruz kalınması

halinde yutma güçlüğü, bulantı, ishal, taşikardi gibi şikayetlere yol açabilir. Son olarak anoreksiya nervosa gibi psikiyatrik hastalıklar ile Frey sendromu (diğer adı ile auriculotemporal sendrom; besin alımını takiben ortaya çıkan yüzde kızarıklık, terleme) ve gustatuar rinit (özellikle sıcak ve/veya baharatlı besin maddesi alımından sonra ortaya çıkan burun akıntısı) gibi nörolojik hastalıklar da immün aracılı olmayan besin reaksiyonları arasında kabul edilmektedir (1, 9).

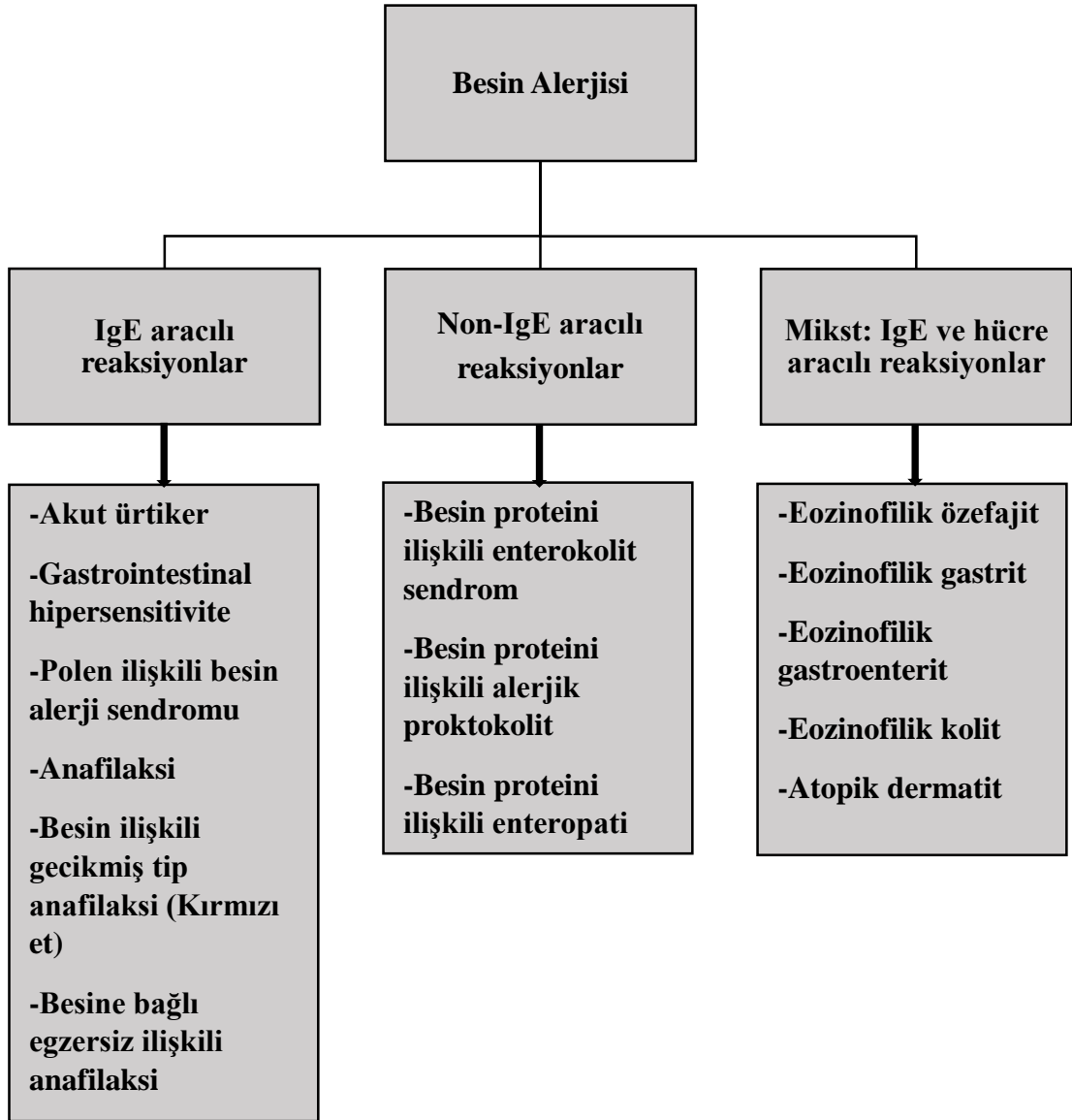
Tablo 2.1. İmmün aracılı olmayan besin reaksiyonları*

İmmün aracılı olmayan besin reaksiyonları
Konağa özgü metabolik bozukluklar Karbonhidrat malabsorbsiyonu Laktaz enzim eksikliği (laktoz intoleransı) Sukraz-izomaltaz enzim eksikliği (sukroz intoleransı) Galaktozemi Alkol intoleransı
Farmakolojik olarak aktif gıda bileşenine karşı reaksiyon Scombroid toksini (ton balığı, uskumru, sardalya) Kafein Tiramin (peynir) Teobromin (çay, çikolata)
Toksik reaksiyonlar (besin zehirlenmesi) Fungal toksinler: aflaktoksin, ergo Kabuklu deniz hayvanları: saksitoksin
Psikolojik reaksiyonlar Anoreksiya nervosa Besinden kaçınma Besin fobileri
Nörolojik reaksiyonlar Frey sendromu (auriculotemporal sendrom) Gustatuar rinit

*(9) no'lu yayından alınmıştır.

2.1. Tanım

Besin alerjisi bitkisel veya hayvansal kaynaklı antijenik besin alımını takiben gelişen anormal immün cevap olarak tanımlanır. Bu anormal immün cevap IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarını, IgE aracılı olmayan hücre aracılı reaksiyonları ve hem IgE aracılı hem de hücre aracılı olan mikst reaksiyonları kapsar (10).



Şekil 2.2. Besin alerjilerinin sınıflandırılması

*(10) no'lu yayından alınmıştır.

2.2. Epidemiyoloji

Besin alerjisinin gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte son 20 yılda özellikle gelişmiş ülkelerde oldukça artmıştır. Yapılan son çalışmalarda gelişmiş ülkelerde prevalansın %5-10 kadar olduğu bildirilmiştir (10). Erişkin yaş grubu ile kıyaslandığında pediatrik yaş grubunda besin alerjileri daha sık olarak görülür. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) besin alerjisi rehberine göre Avrupa'da ebeveyn veya hastanın kendisi tarafından rapor edilen besin alerjisi sıklığı çocuklarda %6.9, erişkinlerde %5.1 olup yaşam boyu sıklığı yaklaşık %17 kadardır. Bununla birlikte besin provokasyon testi ile kanıtlanmış sıklık ise <%1'dir. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI) verilerine göre ise çocuklarda besin alerjisi sıklığı %8 kadardır.

IgE aracılı besin reaksiyonlarına neden olan 170'in üzerinde besin maddesi tanımlanmıştır. Ancak çalışmaların çoğunun en sık gözlenen besin alerjileri üzerine yoğunlaşması, çalışma tasarımındaki tutarsızlıklar ve eksiklikler nedeni ile besin alerjisi prevalans ve insidansına dair veriler yetersizdir. Daha çok ülke bazında yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmasında inek sütü alerjisi sıklığı %2.2 olarak belirtilmiş olup bu reaksiyonların %54'ünün IgE aracılı; %46'sının ise IgE aracılı olmayan reaksiyonlarla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Norveç'te yapılan bir kohort çalışmasında ise yumurta alerjisi sıklığı %1.6 olarak gösterilmiş olup çoğunun IgE aracılı reaksiyonlarla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yer fıstığı alerjisi sıklığı %0.6, ağaç yemişi alerjisi sıklığı ise %0.4-0.5'tir. Yine ABD verilerine göre balık alerjisi çocuklarda %0.2, erişkinlerde ise %0.5 sıklıkta olup kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülür (2).

Rona ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde toplam 934 yayın incelenmiş, bunlardan 51 tanesi çalışmaya dahil edilerek besin alerjisi prevalansı değerlendirilmiştir. Çalışmalar arasında belirgin heterojenite söz konusu olmakla birlikte ebeveyn ve/veya hasta tarafından bildirilen sıklık inek sütü için %1.2-17, yumurta için %0.2-7, yer fıstığı ve balık için %0-2, kabuklu deniz ürünleri için %0-10, diğer besin maddeleri için ise %3-35 olarak bulunmuştur. Semptomatik olan ve deri prick testi (DPT) veya besin spesifik IgE yöntemleri ile gösterilmiş besin alerji

sıklığı inek sütü için %0-2, yumurta için %0.5-2.5, yer fıstığı için %0.5-2.5, balık için <%0.5, kabuklu deniz ürünleri için %0-1.4, diğer besin maddeleri için %2-5 olarak; provokasyon testi ile belirlenmiş sıklık ise inek sütü için %0-3, yumurta için %0-1.7, diğer besinler için %1-10.8 olarak bulunmuştur. (6).

Nwaru ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde 1 Ocak 2000 ve 30 Eylül 2012 tarihleri arasında yayınlanmış 42 çalışma incelenmiş ve en sık alerjik reaksiyona sebep olan sekiz besin (inek sütü, yumurta, ağaç yemişi, yer fıstığı, kırmızı et, balık, kabuklu deniz ürünleri, soya) değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunu Avrupa ülkelerinden seçilmiş ve çoğunluğu 18 yaş altı olan bireyler oluşturmuştur. Çalışma sonucunda yaşam boyu sıklığı en fazla olan besin alerjisi inek sütü iken (%6) en az sıklıkta ise soya alerjisi (%0.3) olarak gözlenmiştir. Bunun yanında ebeveyn ve/veya hastanın kendisi tarafından rapor edilen yaşam boyu yumurta alerjisi sıklığı %2.5, balık alerjisi %2.2, kırmızı et alerjisi %1.5, kabuklu deniz ürünleri alerjisi %1.3, ağaç yemişi alerjisi %1.3, yer fıstığı alerjisi %0.4 olarak gözlenmiştir. İnek sütü ve yumurta alerjisi çocukluk yaş gurubunda daha sık olarak gözlenirken ağaç yemişi, yer fıstığı, balık ve kabuklu deniz ürünleri alerjilerinin ise ileri yaşlarda daha sık olarak görüldüğü belirtilmiştir (11).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda 2002 ve 2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada besin alerjisi tanısı alan çocuklarda en sık yumurta (%57.8) ve inek sütü (%55.9) alerjisi saptanmıştır. Bu alerjileri sırasıyla fındık (%21.9), yer fıstığı (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7), buğday (%5.7) ve kırmızı et (%5.7) izlemiştir (8).

Besin alerjisi prevalansı farklı popülasyonlarda önemli farklılıklar gösterir. Bu durum etnik, nutrisyonel, kültürel farklılıklar ile çalışma dizaynı ve metodolojisindeki farklılıklardan ileri gelir. Diğer bölgeler ile kıyaslandığında mercimek alerjisi İspanya'da, susam alerjisi ise İsrail'de daha sık olarak bildirilmiştir. Türkiye'de de mercimek alerjisi sık olarak gözlenir. Bunun nedeni olarak 2007 Gıda ve Tarım örgütü raporlarına göre dünya mercimek üretiminin %15'inden sorumlu olan Türkiye'de mercimeğin diyeteye erken girmesi gösterilebilir (8). Farklı popülasyonlardaki beslenme alışkanlıkları farklılıklarına bağlı olarak gözlenen alerjen değişikliklerine Hong

Kong’da arı sütü, Fransa’da ise hardal alerjisinin sık olarak görülmesi de örnek olarak verilebilir (4).

2.3. Risk Faktörleri

2.3.1. Genetik predispozisyon

Diğer atopik hastalıklarda olduğu gibi besin alerjisi gelişiminde de genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Biparental, parental ve/veya ikiz eşinde atopik hastalık öyküsü bulunanlarda besin alerjisi gelişme ihtimali daha yüksek olarak bulunmuştur. Örneğin parental astım öyküsü olanlarda besin alerjisi sıklığı normal popülasyona göre 4 kat daha fazla yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda besin alerjisi ile interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-13 (IL-13) gen polimorfizmi arasındaki ilişki gösterilmiştir (4). Yine başka bir çalışmada STAT6 gen polimorfizminin olası yemiş alerjisi gelişme riski ve şiddeti hakkında bilgi verebileceği öngörülmüştür (12).

2.3.2. Atopi durumu

Besin alerjisi genel popülasyona göre atopik bireylerde daha sık olarak görülmektedir. Türkiye’de yapılan bir kohort çalışmasında IgE aracılı besin alerjisi tanısı almış olan çocukların çoğunlukla atopik fenotipe sahip olduğu, yüksek serum eozinofil sayıları ve total serum IgE değerlerinin olduğu; atopik dermatit, alerjik rinit, astım ve anafilaksi birlikteliğinin sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (8).

2.3.3. Demografik özellikler

Besin alerjileri erken çocukluk döneminde daha sık olarak gözlenir ve ilerleyen yaş ile birlikte sıklığı giderek azalma gösterir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada besin alerjisi sıklığı yaşam boyu %2.5 olarak bildirilmiş olup en sık 1-5 yaş arası çocuklarda (%4.2), en az ise 60 yaş üstü erişkinlerde (%1.3) görüldüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada hispanik olmayan siyah ırk ve yüksek gelirli ailelerde besin alerjisi sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (5). Besin alerjisi prevalansı ile hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında ise genel olarak erkek cinsiyette daha sık olduğu; ancak balık ve yumurta alerjisinin kadınlarda daha sık olarak gözlenebileceği bildirilmiştir (2, 5).

2.3.4. Besine maruziyet zamanı

Geleneksel bilgi olarak gebelik veya emzirme döneminde alerjik proteinlere maruz kalmanın besin alerjisi sıklığını arttırdığı düşünülmekle birlikte yapılan son çalışmalarda bu hipotezden uzaklaşmıştır (4). Bununla birlikte riskli bebeklerde emzirme döneminde annenin diyetinden yer fıstığı ve ağaç yemişi gibi alerjenlerin çıkarılmasının faydalı olabileceğini belirten çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

2.4. İmmünopatogenez

2.4.1. Mukozal bariyer

Gastrointestinal sistem tek katlı silindirik epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları sayesinde bir bariyer olarak işlev görür; antijenik özelliklere sahip protein ve peptidler ile 600 Da'dan büyük makromoleküllerin geçişine engel olur. (13-15). Ayrıca antijenler intestinal mukus (glikokaliks), intestinal mikrovillus yapısı ve peristaltizm ile penetrasyonu önlenerek ve/veya gastrik asit ve pepsinler, pankreatik enzimler, intestinal enzimler, intestinal lizozim aktivitesi, defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidler ile yıkımı sağlanarak sistemden uzaklaştırılır (1, 16). Gastrointestinal sistemin non-immünolojik bu mekanizmalarının besin alerjisi gelişimini engellemede etkili olabileceği öngörülmektedir (17). Gastrointestinal sistemin besin alerjisi gelişimini engellemede görevli immün sistem komponentlerine ise doğal immün sistem elemanları (polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, epitel hücreleri, Toll like reseptörler) ile kazanılmış immün sistem elemanları (intraepitelyal lenfositler, lamina propriada yerleşik lenfositler, Peyer plakları, sitokinler ve antijen spesifik sekretuar immünoglobulin A) örnek olarak verilebilir (18).

2.4.2. Oral tolerans

Gastrointestinal sistem insan vücudundaki en büyük immünolojik organdır. Sürekli olarak yüksek antijenik yüke sahip besin proteinlerine maruz kalmasına rağmen az sayıda hastada besin alerjisi gelişmesinin nedeni oral tolerans gelişimi; yani gastrointestinal sistemin bu antijenlere karşı yanıtız kalmasıdır (19).

Oral tolerans besinlerle alınan antijenlere karşı verilen fizyolojik bir cevaptır ve '*gut-associated lymphoid tissue*' (GALT) besin ve bakteri proteinlerine karşı gelişen inflamatuvar cevabı sınırlandırmada majör rol oynar (20). Besin antijenlerinin bu doku elemanları olan intestinal epitelyal hücreler (antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar), dendritik hücreler, T regülatör hücreler (Treg), B regülatör hücreler (Breg) tarafından tanınması oral tolerans gelişimini sağlar (10, 19).

2.4.2.1. Dendritik hücreler

Gastrointestinal epitelyal hücreler '*antigen presenting cells*' (APCs) olarak görev yaparlar. Antijenler antijen sunan makrofajlar veya epitelyal hücrelerin özelleşmiş tipleri olan '*microfold cells*' (M hücreleri) veya '*goblet-cell-associated antigen passages*' (GAPs) tarafından alınarak dendritik hücrelere (DC) transfer edilir. Dendritik hücrelerin '*cluster of differentiation*' (CD)103+ CXCR1⁻ ve CXCR1+ hücreler olmak üzere iki majör tipi vardır. CD103+ CXCR1⁻ dendritik hücreler daha tolerojeniktir ve GAPs genellikle bu hücrelere antijen sunumundan sorumludur. Bu nedenle bu hücreler oral tolerans gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca antijenler dendritik hücreler tarafından direkt barsak lümeninden de alınabilir ki bu durum daha potent bir inflamatuvar cevaba neden olur (21-24).

2.4.2.2. T regülatör hücreler

Dendritik hücreler tarafından alınan antijenler '*major histocompatibility complex*' (MHC) class II eşliğinde CD4+ T lenfositlere sunulur. T lenfositler IL 4-5-13 üreten '*T helper-2*' (Th2) hücrelere dönüşür. Th2 lenfositler alerjik cevaptan sorumlu olmakla birlikte diğer T lenfositler ise toleranstan sorumludur ki bunlar Treg hücreler olarak adlandırılır. Timus derive olanlar natural Treg (nTreg) hücreler; periferde dönüşenler ise iTreg hücreler olarak adlandırılır. nTreg hücreler CD4+ CD25+ ve '*forkhead box protein 3*' (FOXP3)+ hücrelerdir. Bu hücreler IL-10 ve '*transforming growth factor-β*' (TGF-β) gibi intibitör sitokinler sentezlerler. Ayrıca '*inhibitory costimulators programmed cell dead protein*' (PD1) ve '*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*' (CTLA4) aracılığı ile APC'leri inhibe ederler (25-27). iTreg hücreler ise CD4+ CD25+ ve FOXP3- hücrelerdir ve Tr1 hücreler olarak anılırlar. Tr1 hücreler IL-10 üreterek immün yanıtı baskırlarlar (19). Oral toleranstan

sorumlu bir diğeri T hücre grubu ise Th3 lenfositlerdir. Bu hücreler '*latency-activated peptide*' (LAP) eksprese ederler ve inhibitör bir sitokin olan TGF- β üretirler (10, 19).

2.4.2.3. B regülatör hücreler

B lenfositler antijen spesifik antikor üreten plazma hücrelerine dönüşerek immün yanıtta görev alırlar. İmmüsupresif Breg hücreler ise ürettikleri IL-10, TGF- β , IL-35 aracılığı ile efektör T hücreleri suprese ederek oral toleransta görev alırlar. IL-10 sentezleyen Breg hücreler özel olarak Br1 hücreler olarak adlandırılır. Br1 hücreler ayrıca IgG4 sentezleyerek mast hücre ve bazofil degranülasyonunu önlerler (28, 29).

2.4.2.4. Barsak mikrobiotası

Barsak mikrobiotasının da Treg hücreleri uyarıp Th2 hücre yanıtını baskılayarak oral tolerans gelişimine katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin bifidobacterium breve, bifidobacterium longum, lactobacillus salivarius gibi bakteri suşlarının intestinal Treg hücrelerini uyararak besin alerjisi gelişme riskini baskıladığı gösterilmiştir (30). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri ve biyojenik aminler gibi bakteriyal metabolitler de konak immünitesinde önemli bir rol oynar. Örneğin kısa zincirli yağ asitleri IL-10 üreten Tr1 hücreleri ve diğeri Treg hücreleri uyararak tolerans gelişimine katkı sağlar (31).

2.4.3. İmmünolojik mekanizmalarına göre besin alerjileri

Besin alerjileri IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve mikst tip (IgE aracılı ve hücre aracılı) immün reaksiyonlarla ortaya çıkabilir.

2.4.3.1. IgE aracılı besin alerjileri

IgE aracılı besin alerjilerinde alerjene maruziyet sonrası gelişen immün yanıt oldukça hızlıdır. Tipik olarak dakikalar ile ilk iki saat içerisinde ortaya çıkar. Ağır klinik semptomlara yol açabilir, hatta fatal reaksiyonlarla sonuçlanabilirler (1, 32)

Alerjenle karşılaşma sonrası naive antijen spesifik T helper (Th) hücreler IL-4 aracılığı ile efektör Th2 hücrelere dönüşür. Th2 hücreler tarafından üretilen IL-4, IL-

5 ve IL-13 gibi interlökinler aracılığı ile de B lenfositler IgE üreten plazma hücrelerine dönüşür. Antijen spesifik IgE antikoları mast hücreleri ve bazofiller üzerinde yer alan yüksek afiniteli '*fragment constant epsilon receptor I*' (FcεRI) reseptörleri ile lenfosit, monosit, makrofaj ve trombositler üzerinde yer alan FcεRII (CD23) reseptörlerine bağlanırlar. Antijene tekrar maruz kalma sonucu reseptörlere bağlı duran spesifik IgE antikoları mast ve diğer hücrelerin degranülasyonunu indükleyerek sitokinler, proteazlar ve histamin gibi mediatörlerin salınımına yol açarlar ve bu sayede alerjik semptomlar ortaya çıkar (1, 10). Flushing, ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem gibi cilt bulguları; yutma güçlüğü, boğazda kaşıntı hissi, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem bulguları; hışıltı, hava yolu inflamasyonu gibi solunum sistemi bulguları; anafilaksi gibi birden çok sistem tutulumu ile ortaya çıkan hayati tehdit edici reaksiyonlar gözlenebilir (32).

2.4.3.2. Non-IgE aracılı besin alerjileri

Non-IgE aracılı besin alerjilerinde immünopatolojik mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte Tip 4 hücre aracılı hipersensitivite reaksiyonları ile klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu reaksiyonlarda CD8+ T lenfositler (sitotoksik T lenfositler) direkt doku hasarından sorumlu iken CD4+ Th1 lenfositler sitotoksik T lenfositleri, monosit ve makrofajları aktive eden IL-2, Interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α ve β gibi sitokinleri sentezler.

Non-IgE aracılı besin alerjilerinde semptomlar genellikle besin tüketiminden birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkar ve primer olarak gastrointestinal sistem ilişkili semptomlardır (32). Besin proteini ilişkili enteropatide (BPE) CD8+ T lenfositler sayıca artmıştır, B lenfosit cevabı yoktur ve artmış IL-4 ve IFN- γ düzeyleri söz konusudur. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromda (BPIES) Th2 lenfosit aktive olmaz; IgE, IgG4 ve IgA cevabı yoktur; TGF- β düzeyleri azalmış, TNF- α ve IFN- γ düzeyleri artmıştır. TNF- α ve IFN- γ intestinal permeabilityyi artırır. Ayrıca artmış IFN- γ villöz hasarlanma ile ilişkilidir. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) patofizyolojisi ise henüz aydınlatılmamıştır (33-35).

2.4.3.3. Mikst tip besin alerjileri

Mikst tip besin alerjileri hem IgE bağımlı hem de hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıkar. Klinik her iki immün mekanizmanın ortak sonucudur. Örneğin atopik dermatit kliniği ağırlıklı olarak aktive Th2 lenfositler tarafından yönetilir. Artmış IgE düzeyleri ile artmış IL 4-5-13 gibi efektör sitokin düzeyleri söz konusudur. Ancak yapılan son çalışmalarda atopik dermatitin kronik sürecinde Th1, Th17 ve Th22 lenfositlerin de yeri olduğu gösterilmiştir (36).

2.5. Besin Alerjenleri

Besin alerjenleri özgül bağışıklık hücreleri tarafından tanınan ve alerjik immün cevabı uyaran hayvansal ve bitkisel kaynaklı besin antijenleridir (10). Normal sindirim süreci içerisinde besin proteinleri gastrointestinal yol boyunca hidrolitik enzimler tarafından yıkıma uğratılır; ancak bir kısmı immünreaktif olarak kalır ve antijen spesifik immün cevabı uyatarak besin alerjilerini ortaya çıkarır. Bununla birlikte antijen ile duyarlanma sadece ağız yoluyla alım sonrası değil, temas veya inhalasyon sonrası da oluşabilir.

Başlıca besin alerjenleri çocukluk yaş grubunda inek sütü, yumurta, soya ve buğday iken erişkin yaş grubunda yer fıstığı, ağaç yemişleri ve kabuklu deniz ürünleridir. Bunlarla birlikte baklagiller, kırmızı et, tavuk eti, balık, sebze ve meyveler de diğer sık görülen besin alerjenleridir (18, 37). Alerji tek bir besine karşı olabileceği gibi birden çok sayıda besine karşı da olabilir. Tekli veya çoklu besin alerjisi olma durumunun klinik özellikler ve hastalığın seyri üzerine etkisi henüz aydınlatılmamıştır.

2.5.1. İnek sütü

İnek sütü alerjisi (İSA) üç yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. Yaşamın ilk yılında İSA sıklığı %2-7.5; emerek anne sütü alan infantlarda ise %0.5 kadardır ve altı yaşın üzerindeki çocuklarda sıklık %1'in altına düşmektedir (6, 38, 39).

İnek sütü proteinlerinin %80'ini kazein proteinleri oluştururken %20'sini ise whey proteinleri oluşturur. Başlıca kazein proteinleri arasında α s-kazein, β -kazein, κ -kazein (Bosd8) ve γ -kazein bulunur. Başlıca whey proteinleri arasında ise β -laktoglobulin (Bosd5) ve α -laktalbumin (Bosd4) bulunur. Major alerjenlerin kazein proteinleri ile whey proteinlerinden β -laktoglobulin ve α -laktalbumin olduğu düşünülmektedir. İSA'lı hastaların %50'sinden fazlasında bu major alerjenlere yönelik olarak IgE yanıtının olduğu gösterilmiştir (40). Bu proteinlerin haricinde bovin serum albumin (BSA) (Bosd6), laktoferrin ve bovin serum immünoglobulinleri (Bosd7) de minör süt alerjenleri olarak tanımlanabilir. BSA ile sığır eti proteinleri arasında çapraz reaksiyon gözlenebilir (41). İnek sütü proteinleri ile keçi ve koyun sütü proteinleri arasında da çapraz reaksiyon görülebilir (42).

İSA hem IgE aracılı hem de hücre aracılı reaksiyonlarla ortaya çıkabilir. IgE aracılı İSA süt tüketiminden sonra dakikalar ile 2 saat içerisinde ortaya çıkar. Non-IgE aracılı inek sütü alerjisi ise gecikmiş tip Tip 4 hipersensitivite reaksiyonudur (43).

İSA'lı bireylerde genellikle ilerleyen yaş ile inek sütüne karşı tolerans gelişmekle birlikte tolerans gelişimini etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur. Örneğin kazeinler whey proteinlerine kıyasla yüksek ısıya daha dayanıklıdır. Bu nedenle yüksek kazein spesifik IgE düzeyi olan İSA'lı hastalarda fırınlanmış süt ürünlerine tolerans daha düşüktür (10). Ayrıca hayatlarının bir döneminde süt spesifik IgE düzeyi 50 kU/L'den daha yüksek olan, eşlik eden atopik hastalıkları olan ve erken yaşta semptomatik olan İSA'lı hastalarda tolerans gelişme ihtimali daha düşüktür (44, 45).

2.5.2. Yumurta

Yumurta alerjisi çocukluk çağının sık görülen besin alerjilerindedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında hastanın kendisi ve/veya ebeveyni tarafından rapor edilen yumurta alerjisi sıklığı %0.2-7 arasında değişirken, klinik ve/veya laboratuvar yöntemleri ile gösterilen sıklık %0.2-2.5; provokasyon testleri ile gösterilen sıklık ise %0-1.7 olarak bulunmuştur (6).

Yumurta beyazının majör proteini ovalbumin (Gald2) olmakla birlikte diğer önemli proteinleri arasında ovotransferrin (konalbumin) (Gald3), ovomukoid (Gald1), lizozim (Gald4) sayılabilir. Yumurtanın beyazı sarısından daha alerjeniktir. Yumurta sarısının majör proteinleri ise α -livetin, β -livetin, γ -livetin ve fosfovitindir (46).

Yumurta alerjisi çocuk yaş grubunda daha sık görülmekle birlikte erişkin yaş grubunda da görülebilir. Kuş-yumurta sendromu erişkin yaş grubunda ve daha çok kadınlarda görülen kuş tüyü alerjisi ile duyarlanmış kişilerde yumurta sarısı alımından sonra gözlenen alerjik reaksiyonu tanımlamak için kullanılır. Bunun nedeni kuş tüyü alerjisi ile yumurta sarısının majör alerjisi olan α -livetin (Gald5) arasındaki çapraz reaksiyondur (47, 48). Yine Gald5 ile tavuk eti proteinleri arasında da antijenik benzerlik söz konusudur ve yumurta alerjisi olanlar tavuk eti yediği zaman çapraz reaksiyon gözlenebilir. Ayrıca yumurta beyazı proteinleri ile hindi, kaz, ördek yumurta proteinleri arasında da çapraz reaksiyon görülebilmektedir (49).

Yumurta alerjisinde de klinik hem IgE hem non-IgE aracılı mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Fırın gibi yumurta ile işlem yapılan yerlerde aerosolize yumurtaya maruz kalan kişilerde mesleksi astım görüldüğü bildirilmiştir (50).

Yumurtaya tolerans gelişimini de etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur. Bloom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek ısıya karşı ovomukoidin (Gald1) ovalbuminden (Gald2) daha dayanıklı olduğu, ısıtma sonrası her iki alerjinin de IgE bağlama kapasitelerinde azalma olmakla birlikte ovomukoidin daha kararlı yapıda kaldığı gösterilmiştir (51). Bu nedenle ovomukoid spesifik IgE yüksek olan yumurta alerjili hastalarda fırınlanmış yumurta ürünlerine tolerans daha düşüktür.

2.5.3. Yer fıstığı

Yer fıstığı baklagiller (leguminosae) familyasına aittir. Yer fıstığı alerjisi sıklıkla erişkin yaş grubunda görülür. Ancak yer fıstığı ürünlerinin (yer fıstığı ezmesi ve yer fıstığı yağı gibi) kullanımlarının artması ile çocukluk yaş grubunda da sıklığı giderek artmaktadır (46). Yapılan çalışmalarda yer fıstığı alerjisi sıklığı ABD'de tüm yaş gruplarında %0.6; Fransa, Almanya, İsveç, İsrail ve İngiltere'de %0.06-5.9 arasında değişken olarak bulunmuştur (2).

Major yer fıstığı alerjisi Arah1 olmakla birlikte diğer başlıca alerjenler Arah2 ve Arah3'tür. Ana yer fıstığı alerjenleri Arah1'den Arah8'e kadar sınıflandırılır. Minör alerjenler arasında ise peanut-1, concanavalin A-reaktif glikoprotein sayılabilir (46, 52). Arah5 profilin (huş ağacı, kanarya otu, çim, çayır kelp kuyruğu poleni); Arah8 ise Betv1 (huş ağacı poleni) ile çapraz reaksiyon gösterebilir (53).

Yer fıstığının kavrulması alerjenitesini artırır. Kavurma işlemi Maillard reaksiyonu olarak adlandırılan, yüksek ısı varlığında proteinlerin amino gruplarının glikozilasyonu ile daha dayanıklı formların olduğu enzimatik olmayan bir reaksiyondur. Kavrulmuş yer fıstığı ile karşılaştırıldığında haşlanmış ve kızartılmış yer fıstığında Arah1'in IgE bağlama kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. (54).

Yer fıstığına karşı gelişen alerjik reaksiyonlar genellikle akut ve şiddetlidir. Her geçen yıl yer fıstığı ilişkili dökümente edilen anafilaksi sayısı artmaktadır.

2.5.4. Ağaç yemişleri

Yapılan çalışmalarda ağaç yemişleri alerjisi sıklığı ABD'de tüm yaş gruplarında %0.4-0.5; Fransa, Almanya, İsveç, İsrail ve İngiltere'de %0.03-8.5 arasında değişken olarak bulunmuştur (2). Sicherer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yer fıstığı ve ağaç yemişi alerjisi olan 5149 hasta değerlendirilmiş; bunların %68'inde izole yer fıstığı alerjisi, %9'unda izole ağaç yemişi alerjisi, %23'ünde ise hem yer fıstığı hem de ağaç yemişi alerjisi olduğu belirtilmiştir (55). Yine Sicherer ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise yer fıstığı, ağaç yemişi ve susam alerjisi olan hastalar değerlendirilmiş; sadece yer fıstığı alerjisi olan kişi sayısı 77, sadece ağaç yemişi alerjisi olan kişi sayısı 58, hem yer fıstığı hem ağaç yemişi alerjisi olan kişi sayısı 26, sınıflandırılmamış yemiş alerjisi olan kişi sayısı ise 33 olarak hesaplanmıştır. Ağaç yemişi alerjisi olan toplam 41 kişide ceviz, 29 kişide kaju, 26 kişide pecan cevizi, 25 kişide badem, 19 kişide Brezilya fıstığı, 17 kişide fındık, 17 kişide Macadamia fıstığı, 1 kişide çam fıstığı alerjisi gösterilmiştir (56).

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda 2002 ve 2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada en sık alerjik reaksiyon gözlenen ağaç yemişi türünün

findık (%21.9) olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada ceviz alerjisi sıklığı ise %7.6 olarak belirtilmiştir (8).

Major findık alerjenleri Cora1 ve Cora2'dir. Betv1 ve Betv2 ile (huş ağacı poleni alerjenleri) benzer antijenik yapıya sahiptir ve çapraz reaksiyon geliştirerek OAS gelişmesine neden olabilir. Diğer önemli alerjenler olan Cora8 (LTP ailesi), Cora9 (11S globulin ailesi) ve Cora11 (7S vicilin ailesi) ise oral alerji sendromuna neden olmayan; daha ciddi klinik reaksiyonlara yol açan alerjenlerdir (57). Beyler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada findık ile sistemik alerjik reaksiyon gösteren 14 hasta değerlendirilmiş ve %86'sında gösterilen sistemik reaksiyondan 11S globulin tohum depo proteinleri ailesinden olan Cora9 alerjeni sorumlu tutulmuştur (58).

Başlıca ceviz alerjenleri ise Jugr1, Jugr2, Jugr3 (LTP ailesi) ve Jugr4 olarak tanımlanmıştır ve hem polen ilişkili hem de polen ilişkili olmayan besin alerjilerinden sorumludurlar.

2.5.5. Buğday

Buğday alerjisi çocukluk yaş grubunda daha sık olarak görülür ve sıklığı bu yaş grubunda %0.4-1 arasında olarak tanımlanmıştır (59). Poole ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk altı ayda tahıllara maruz kalan çocuklarda buğday alerji sıklığının arttığı gösterilmiştir (60).

Buğday proteinleri suda çözünür albuminleri, tuzda çözünür globulinleri, etanolde çözünür prolamini ve glutelinleri içerir (46). Başlıca buğday alerjenleri Tria1-36'ya kadar olacak şekilde 36 çeşit olarak tanımlanmıştır (1).

Keet ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada buğday alerjisi olan 103 çocuk değerlendirilmiş, çocukların %29'unda 4 yaş, %56'sında 8 yaş, %65'inde ise 12 yaşında tolerans geliştiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada buğday spesifik IgE değerleri yüksek olanlarda tolerans gelişme ihtimalinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (59).

2.5.6. Susam

Sicherer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yer fıstığı, ağaç yemişi ve susam alerjisi olan kişilerin 11 yıllık takibi yapılmış, 10'u erişkin 3'ü çocukluk yaş grubunda olmakla birlikte 13 kişide susam alerjisi tespit edilmiş ve sıklığı %0.1 olarak belirlenmiştir (56). Major susam alerjisi Sesi1'dir. Susam Ortadoğu'da en sık anafilaksi nedenidir ve İsrail'de en sık üçüncü besin alerjisi nedenidir (61).

2.5.7. Soya

Zuidmeer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplam 36 çalışma geriye dönük olarak değerlendirilmiş, soya alerjisi sıklığı tüm yaş gruplarında %0-0.7 arasında olarak belirlenmiştir (62). Başlıca soya alerjenleri α -konglisinin, β -konglisinin ve Glym1'dir (46).

2.5.8. Diğer baklagiller

Mercimek, nohut, fasulye, bakla, bezelye baklagiller sınıfına giren ana besin maddeleridir. Yer fıstığı ve soya da ortak familya gereği (leguminosae) baklagiller arasında sayılabilir. Baklagil; özellikle de mercimek alerjisi Akdeniz, Orta Doğu ve Asya ülkelerinde daha sık olarak görülür. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada mercimek alerjisi sıklığı %7 olarak belirtilmiştir. Türkiye gibi mercimek üretiminde önde gelen ülkelerde muhtemelen diyetten erken girmesi nedeni ile mercimek alerjisi sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (8). Başlıca mercimek alerjenleri Lenc1, Lenc2 ve Lenc3 (LTP ailesi) olarak sayılabilir.

Yavuz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mercimek alerjisi olan 30 çocuk değerlendirilmiştir. Ortalama semptom başlangıç yaşı 1.5 yaş olarak belirtilmiş olan hastaların %97'sinde deri, %30'unda ise solunum sistemi reaksiyonları gözlenirken sekiz hastada da (%27) anafilaktik reaksiyon gözlenmiştir. Anafilaktik reaksiyon riskinin mercimek spesifik IgE değeri 23 kU/L'nin üzerinde olanlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (63).

2.5.9. Balık ve kabuklu deniz ürünleri

ABD verilerine göre deniz ürünleri alerjisi çocukluk yaş grubunda daha nadir olarak görülür. Balık alerjisi sıklığı çocuklarda %0.2, erişkinlerde %0.5; kabuklu deniz ürünleri alerjisi sıklığı çocuklarda %0.5, erişkinlerde %2.5; diğer deniz ürünleri alerjisi sıklığı ise çocuklarda %0.6, erişkinlerde %2.8'dir. Kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülür (64). Major balık alerjeni Gadcl'dir. Kabuklu deniz ürünleri arasında en iyi tanımlanmış besin alerjisi karides alerjisidir. Başlıca karides alerjenleri shrimp antigen (SA)-I, SA-II, Penal ve Meta1'dir (46). Farklı olarak kabuklu deniz ürünlerinin pişirilmesi halinde çiğ ürünlere göre daha yüksek IgE cevabı oluşturduğu yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir. Bunu Treg yanıtını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (65).

2.5.10. Et ürünleri

Et alerjileri besin alerjileri arasında küçük bir grubu oluşturur (66). Et alerjileri arasında kırmızı et alerjisi (en sık sığır eti) daha sık olarak görülmekle birlikte tavuk alerjisi prevalansı hakkında kesin bir bilgi yoktur. Nwaru ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde kırmızı et alerjisi sıklığı %1.5 olarak bulunmuştur (11).

Farklı etler arasında, inek sütü (BSA) ve sığır eti arasında, yumurta (Gald5) ve tavuk eti arasında çapraz reaksiyon sık olarak görülür. Çapraz reaksiyondan sorumlu majör alerjenler serum albuminler ve immünoglobulinlerdir. Etin alerjenitesi dondurma, ısıtma ve homojenizasyon gibi yöntemlerle azaltılabilir (41, 67).

2.5.11. Meyve ve sebze

Zuidmeer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada daha önce yapılan çalışmalar sistematik olarak değerlendirilmiş ve meyve alerjisi sıklığı %0.1-4.3; sebze alerjisi sıklığı ise %0.1-0.3 arasında değişken olarak bulunmuştur (62). Meyve ve sebze alerjileri daha çok oral alerji sendromu (OAS) kliniği ile karşımıza çıkar. Major elma alerjenleri olan Mald1 ve Mald2'nin Betv1 ve Betv2 ile; major havuç alerjeni olan Daucl'in ise Betv1 ile çapraz reaksiyon göstermesi bu duruma örnek olarak verilebilir (68).

2.6. Klinik bulgular

Besin alerjilerinde klinik prezentasyon altta yatan immün mekanizmaya göre değişkenlik gösterir. Besin alerjilerinde görülen başlıca reaksiyonlar cilt reaksiyonları, gastrointestinal sistem (GİS) reaksiyonları, solunum sistemi reaksiyonları ve sistemik reaksiyonlar şeklindedir (1).

IgE aracılı besin alerjileri tipik olarak dakikalar ile ilk 2 saat içerisinde ortaya çıkarken IgE aracılı olmayan besin reaksiyonları birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkar ve primer olarak gastrointestinal sistem semptomları ile kendisini gösterir. Mikst besin alerjilerinde ise klinik semptomlar genellikle 6-48 saat içerisinde ortaya çıkar (32, 33). Bununla birlikte IgE aracılı besin alerjilerinin bir kısmında protein epitoplara için spesifik IgE üretiminden ziyade karbonhidrat epitoplara spesifik IgE üretimi söz konusudur. Bu karbonhidrat epitoplara kırmızı ette bulunan galaktoz- α -1,3-galaktoz (alpha-gal) örnek verilebilir. Yapılan çalışmalarda galaktoz- α -1,3-galaktoza spesifik IgE değerlerinin kene ısırması sonrası arttığı gösterilmiştir. Bu alerjiye sahip olan hastalar yıllarca sorunsuz şekilde kırmızı et tüketir. Ancak kene ısırmasına maruz kaldıklarında kenelerin tükrüklerinde taşıdıkları antijenlerin transferi ile duyarlanırlar. Bu reaksiyonlarda anafilaksi dahil ciddi klinik semptomlar ortaya çıkar; ancak diğer IgE aracılı reaksiyonlardan farklı olarak semptomlar 4-6 saat veya daha uzun sürede kendisini gösterir (69).

Tablo 2.2. Besin alerjisi reaksiyonları*

IgE Aracılı	
Kutanöz	Ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, kızarıklık, morbiliform raş
Gastrointestinal	Gastrointestinal anafilaksi, oral alerji sendromu (OAS)
Respiratuar	Akut rinokonjunktivit, bronkospazm (wheezing)
Sistemik	Anafilaktik şok
IgE ve Hücre Aracılı	
Kutanöz	Atopik dermatit
Gastrointestinal	Eozinofilik özefajit, eozinofilik gastrit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik kolit

Tablo 2.2. Devam*

Respiratuar	Astım
Hücre Aracılı	
Kutanöz	Kontakt dermatit, dermatitis herpetiformis
Gastrointestinal	Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES), besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), besin proteini ilişkili enteropati (BPE)
Respiratuar	Besin proteini ilişkili pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)

*(70) no'lu yayından alınmıştır.

2.6.1. Cilt reaksiyonları

IgE aracılı immün reaksiyonlarla ortaya çıkan besin alerjilerinde görülen başlıca cilt reaksiyonları ciltte kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem ve kaşıntıdır. Besin alerjilerinde en sık görülen reaksiyonlar cilt reaksiyonları olmakla birlikte prevalansları tam olarak bilinmemektedir. Besinlerin oral yolla alımı veya direkt cilt teması (kontakt ürtiker) yolu ile ortaya çıkar. Genellikle akut olarak ortaya çıkmakla birlikte nadiren (%2) kronik ürtiker olarak da gözlenebilir (18, 32).

Atopik dermatit (AD) hem IgE hem de hücre aracılı reaksiyonlarla ortaya çıkar. Bifazik reaksiyon gösteren AD'lı hastalarda akut reaksiyondan Th2; kronik reaksiyondan ise Th1, Th17 ve Th22 sorumludur (36). Primer olarak infantlarda görülür. AD'lı çocukların %35'inde altta yatan besin alerjisi söz konusudur. Major alerjenler ise inek sütü ve yumurtadır (18, 32).

Non-IgE aracılı immün reaksiyonlarla ortaya çıkan besin alerjilerinde görülen cilt reaksiyonlarına ise alerjik kontakt dermatit örnek olarak verilebilir. Genellikle erişkinlerde görülür, sıklıkla direkt temas yolu ile ortaya çıkar ve sistemik reaksiyonlar nadirdir (70). Dermatitis herpetiformis de hücre aracılı immün reaksiyonlarla ortaya çıkan cilt semptomlarına bir diğer örnektir. Gluten duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) tanılı hastalarda özellikle ekstansör yüzlerde belirgin, kronik, kaşıntılı papüloveziküler cilt lezyonları ile karakterizedir (71).

2.6.2. Gastrointestinal sistem (GİS) reaksiyonları

2.6.2.1. IgE aracılı GİS reaksiyonları

IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan GİS reaksiyonlarına erken hipersensitivite reaksiyonları ile çapraz reaksiyon sonucu ortaya çıkan oral alerji sendromu (OAS) örnek verilebilir.

2.6.2.1.1. Erken hipersensitivite reaksiyonları

IgE aracılı besin alerjilerinde görülen başlıca gastrointestinal hipersensitivite reaksiyonları karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal şeklindedir. Benzer semptomların görüldüğü akut gastroenteritten farklı olarak hızlı klinik düzelme sağlanır.

2.6.2.1.2. Oral alerji sendromu (OAS)

Oral alerji sendromu (OAS) veya diğer adıyla polen-besin alerji sendromu (PBS) polen duyarlılığı olan atopik bireylerde daha çok bitkisel kaynaklı besinlere karşı geliştirilen IgE aracılı Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Spesifik bir besin proteinine doğrudan duyarlılıktan ziyade inhaler alerjenler ile antijenik benzerlik gösteren meyve ve sebzelerin alımından sonra gelişen çapraz reaksiyon aracılığı ile ortaya çıkar. Bitkisel kaynaklı olmayan besinler (inek sütü, yumurta, deniz ürünleri gibi) oral alerji sendromuna neden olmazlar (72). Ayrıca sorumlu besinler pişmiş olarak tüketildikleri zaman da alerjenlerin ısı ile kolayca denatüre olmaları nedeniyle semptom vermeyebilirler (70).

OAS semptomları besin alımından dakikalar veya saatler sonra ortaya çıkar. Genellikle hafif-orta ve geçici semptomlardır. Alerjenler gastrik enzimlere duyarlı oldukları için semptomlar genellikle orofarengeal bölgede ortaya çıkar. En sık klinik semptom orofarengeal bölgede (özellikle dudak ve damakta) kaşıntı hissidir. Ayrıca oral ve peroral bölgede anjiyoödem, boğazda yanma ve yutma güçlüğü de ortaya çıkabilir. Orofarengeal semptomların dışında daha nadir olarak ise yüzde kızarıklık, burun tıkanıklığı/akıntısı, burunda ve kulaklarda kaşıntı ve konjunktivit görülebilir. Hastaların %5'inde ise OAS semptomlarının progrese olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu, karın ağrısı, bulantı, kusma ve hatta anafilaksi gibi sistemik

reaksiyonlara da neden olduğu gösterilmiştir. Daha önce bir besin maddesine karşı sistemik reaksiyon göstermiş olan kişilerde sistemik semptom görülme sıklığı daha fazladır. (72-74).

2.6.2.2. Hem IgE/hem non-IgE aracılı GİS reaksiyonları

Alerjik eozinofilik özefajit (EoE) ve alerjik eozinofilik gastroenterit (EGE) hem IgE hem de hücre aracılı mekanizmalar ile ortaya çıkan; özefagus, mide ve/veya intestinal duvarlarda eozinofil infiltrasyonu artışı, bazal hücre hiperplazisi ve periferik eozinofili ile karakterize olan besin GİS hipersensitivite reaksiyonlarıdır. IL-5 ve eotaksin gibi sitokinler patogeneizde önemli rol oynar (70, 75).

EoE sıklığı 50:100.000 olarak bildirilmiştir; ancak artan farkındalık ile birlikte prevalansı giderek artmaktadır (76). Sıklıkla genç erkeklerde görülür. Klinik olarak yutma güçlüğü, bulantı, kusma, pirozis ve büyüme geriliği gibi gastroözefageal reflü hastalığına benzer semptomlar ile kendisini gösterir. Klinik olarak ayrımları yapılamayan bu iki hastalığın ayırıcı tanısı laboratuvar, endoskopik, histopatolojik yöntemler ve tedavi cevabı değerlendirilerek yapılabilir (32, 75). EoE tanısı tipik semptomların varlığı, mikroskopta her büyütmede (x400) 15 veya üstü eozinofil görülmesi ve diğer tanıların ekarte edilmesi ile koyulur. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından 2014 yılında yayınlanan kılavuzda tipik semptomlar ile başvuran, daha önce proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi almamış hastalara endoskopik biyopsi yapılmasını; endoskopik biyopsi preparatının mikroskopik incelemesinde her büyütmede (x400) 15 veya üstü eozinofil sayılıyorsa ilk aşamada 8 haftalık PPI tedavisi verilmesini; 8 haftalık tedavinin ardından ikinci kez alınan endoskopik biyopsi örneğinin mikroskopik incelemesinde hala her büyütmede 15 veya üstü eozinofil sayılıyorsa bu hastalara EoE tanısı koyulması önerilmiştir (77). EoE tanısı alan hastalarda tedavi yönetiminde primer yaklaşım eliminasyon diyeti yapılmasıdır. Eliminasyon diyeti altında 4-12 haftada klinik ve histopatolojik düzeyde cevap alınamıyorsa tedaviye sistemik veya topikal kortikosteroid (inhale kortikosteroidlerin yutulması gibi) eklenebilir. Bunların dışında tedavide lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), kromolin sodyum, immünsupresanlar ve biyolojik ajanlar denenebilir (77).

EGE her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla genç erişkinlerde görülür. İnflamasyonun yeri ve genişliğine bağlı olarak EGE tanılı hastalarda klinik karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama, protein kaybettiren enteropati, demir eksikliği anemisi, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi geniş bir spektrumda gözlenebilir. Tanı benzer şekilde tipik semptomların varlığı, uyumlu histopatolojik değişikliklerin gözlenmesi ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi koyulur. Tedavide primer yaklaşım EoE benzer şekilde eliminasyon diyeti yapılmasıdır. Diyetten fayda görülmezse kortikosteroid tedavisi verilmesi gündeme gelebilir (70, 78).

Alerjik eozinofilik kolit (EC) ve alerjik eozinofilik gastrit (EG) ise daha nadir olarak görülür. EC infantlarda; EG ise erişkinlerde daha sıktır. Klinik semptomları tutulum yerlerine bağlı olarak ortaya çıkar (32).

2.6.2.3. Non-IgE aracılı GİS reaksiyonları

Non IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan bu grup besin alerjileri besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES), besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enteropati (BPE) olarak sınıflandırılabilir (33).

Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) genellikle infantlarda görülmekle birlikte (sıklıkla ilk üç ayda) anne sütü alanlarda daha geç dönemde semptom verebilir (18, 70). Sadece anne sütü alan bebekler genellikle klinik semptom göstermezler; ancak anne sütünden geçen proteinler ile duyarlanabilirler (79). Semptomlar tipik olarak besin alımını takiben 1-3 saat sonra sıklıkla fişkırr tarzda kusma, daha az sıklıkta ise ishal ile kendisini gösterir. İshal kanlı veya kansız olabilir. Daha nadir olarak karın ağrısı, distansiyon ve dehidratasyon görülebilir (18, 70). Hastaların %15'inde volüm kaybına ve/veya artmış TNF- α sekresyonuna bağlı olarak hipotansiyon gelişir (18, 70, 80). %4-30 hastada deri prick testi (DPT) ve/veya spesifik IgE pozitifliği olabilir. Primer tedavi yaklaşımı diyet eliminasyonudur. Diyet eliminasyonu ile akut BPIES olanlarda saatler içinde; kronik BPIES olanlarda ise 3-10 gün içinde klinik iyileşme sağlanır (33).

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) anne sütünden geçen proteinlere bağlı olarak genellikle yaşamın ilk aylarında görülür (81). Patogenezinde

distal kolon düzeyinde epitel ve lamina propriada eozinofil infiltrasyonu ile mukozal ödem olması nedeni ile hastalar tipik olarak gaitada makroskopik veya mikroskopik boyutta kan görülme şikayeti ile başvururlar (82). DPT ve/veya serum spesifik IgE genellikle negatiftir. Başlıca tedavi yaklaşımı hasta ve/veya anne tarafından diyet eliminasyonu yapılmasıdır (33).

Besin proteini ilişkili enteropati (BPE) genellikle hayatın ilk aylarında ishal ve yetersiz kilo alımı ile prezente olur. Çölyak hastalığı bu gruba dahil edilmez. BPE tanılı hastaların histopatolojisi incelendiğinde yamasal villöz atrofi, mononükleer yuvarlak hücre infiltrasyonu ve birkaç eozinofil olduğu görülmüştür (83). DPT ve/veya serum spesifik IgE genellikle negatiftir. Diyet eliminasyonu ile 1-3 hafta içerisinde klinik bulgularda iyileşme sağlanır (33).

Gluten duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin diyetle alımı sonrası tetiklenen hücre aracılı kronik immün reaksiyondur. Prevalansı farklı çalışmalarda %0.8-1 arasında bildirilmiştir ve kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görülür. Çocukluk döneminde sıklıkla GİS semptomları ile prezente olurken ileri yaşlarda daha çok ekstraintestinal semptomlar ile kendisini gösterir. Tanı klinik, laboratuvar (doku transglutaminaz IgA-IgG, anti endomisyum IgA-IgG, anti gliadin IgA-IgG) ve histopatolojik olarak koyulur. Primer tedavi yaklaşımı ise glutensiz diyettir (70).

Ayrıca infantil kolik ve kabızlık da non-IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan GİS semptomlarına örnek olarak verilebilir.

2.6.3. Solunum sistemi reaksiyonları

Solunum sistemi reaksiyonları sıklıkla diğer sistem reaksiyonları ile birlikte gözlenir, tek başlarına nadiren besin alerjisinin klinik semptomu olarak ortaya çıkarlar (84). Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada 2002-2009 yılları arasında IgE aracılı besin alerjisi nedeni ile takip edilen 315 hastanın %30.2'sinin hışıltı, dispne, rinit, siyanoz ve ses kısıklığı gibi solunum sistemi semptomları ile prezente olduğu gösterilmiştir (8). Solunum sistemi semptomları genellikle besin maddesinin oral yolla alınması ile ortaya çıkmakla birlikte aerosolize

alerjenin inhalasyon yolu ile alınması ile de ortaya çıkabilir. Fırıncı astımı gibi mesleki hastalıkların dışında çocukluk yaş grubunda erişkinlerden daha sık olarak görülür.

IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan solunum sistemi semptomları akut başlangıçlıdır ve genellikle alerjik rinokonjunktivit (burun akıntısı-tıkanıklığı, gözlerde kaşıntı-kızarıklık-sulanma) ve bronkospazm (wheezing) şeklinde kendisini gösterir (70).

Astım semptomları hem IgE hem de hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıkar. Subakut veya kronik seyirlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda besin alerjisinin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (70). Erişkinlerde %1 sıklıkta özellikle iş yerlerinde besin alerjenine inhalasyon yolu ile maruz kalınması halinde astım semptomlarının gözlemlendiği bildirilmiştir (85).

Heiner sendromu (HS) primer olarak infantları etkileyen, sıklıkla inek sütü proteininin indüklediği besin ilişkili hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıkan akciğer hastalığıdır. Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte hücre aracılı immün mekanizmalar ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Klinik olarak öksürük, hışıltı, dispne, hemoptizi, büyüme geriliği ile kendisini gösterirken laboratuvar olarak pulmoner hemosiderozis, pulmoner infiltrat oluşumu, demir eksikliği anemisi sık olarak görülür (86).

2.6.4. Diğer sistem reaksiyonları

Diğer sistemlere ait reaksiyonlar daha nadir olarak görülür ve sıklıkla anafilaksi durumunda karşımıza çıkar. Aritmi, hipotansiyon, senkop gibi kardiyovasküler sistem bulguları; baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik sistem bulguları; uterus kasılması gibi genitoüriner sistem bulguları diğer sistem tutulumlarına örnek olarak verilebilir (1).

2.6.5. Anafilaksi

Anafilaksi hızlı başlangıçlı, hayatı tehdit edici, sistemik bir alerjik reaksiyondur (87). Acil servislere anafilaksi nedeni ile başvuruların üçte biri besin

alerjisi ile ilişkili anafilaksi nedeni ile olmaktadır (88, 89). Genellikle bu hastalar cilt, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi reaksiyonlarına ilave olarak hipotansiyon, kollaps ve aritmi gibi kardiyovasküler sistem reaksiyonları da gösterirler (90). Amerika'da yapılan besin ilişkili anafilaktik reaksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada fatal reaksiyonla sonuçlanan 32 vaka değerlendirilmiş; çoğu adölesan ve genç erişkin olan bu vakalarda kadın ve erkek cinsiyetin eşit olarak etkilendiği görülmüştür. Anafilaksiye neden olan alerjen besinler %94 oranında yer fıstığı veya ağaç yemişi olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu hastaların hepsinin daha önce ilgili besine karşı genellikle hayatı tehdit edici olmayan reaksiyon geçmişinin olduğu, vakaların sadece %10'unda reaksiyon sırasında kullanıma hazır adrenalin otoenjeksiyonu olduğu gösterilmiştir (88).

Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi besin alımından sonra 2-4 saat içerisinde egzersiz yapıldığı zaman ortaya çıkan bir anafilaksi şeklidir. Hasta egzersiz yapmazsa besini almış olsa da reaksiyon ortaya çıkmayabilir (70). Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte sıklıkla erişkin kadınlarda görülür. Bu anafilaksi şeklinin majör alerjeninin buğdayda bulunan omega-5-gliadin proteini olduğu düşünülmektedir (91, 92). Tanı öykü ve besine spesifik IgE pozitifliğinin gösterilmesi ile koyulur.

2.7. Tanı

2.7.1. Öykü ve fizik muayene

Tüm hastalıklarda olduğu gibi besin alerjilerinde de tanı koyma süreci ayrıntılı anamnez alınması ve fizik muayene ile başlar.

Anamnezde şüphe edilen besinin ne olduğu, besinin özellikleri (çiğ, fermente, fırınlanmış gibi), besinin miktarı, besine hangi şekilde maruz kalındığı (tüketme, inhalasyon, temas gibi), maruz kalma ile semptomların ortaya çıkması arasında geçen süre, ortaya çıkan semptomların ne olduğu, tetikleyici diğer faktörlerin varlığı (egzersiz gibi) sorulması gereken başlıca sorulardır. Ayrıca eşlik eden diğer atopik hastalıklar ve ailede atopi varlığı da artmış besin alerjisi riski ile ilişkili olduğu için mutlaka kayıt edilmelidir (93).

Yapılan çalışmalarda hasta ve/veya ailesi tarafından olduğu düşünülen besin alerjilerinin %50-90'ının gerçek besin alerjisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle şüpheli besinin diğer tanısal yöntemler ile mutlaka konfirme edilmesi gerekmektedir birlikte diyet günlükleri tutulması da bu konuda yardımcı olabilir (2). Bu günlükler ile hastaların belli bir zaman dilimi içerisinde tükettiği besinler ve şikayetleri birlikte değerlendirilerek aralarındaki muhtemel ilişki ortaya koyulabilir (94). Diyet günlükleri tutulurken çok dikkatli olunmalı, paketli gıdaların etiketleri incelenerek içerisinde yer alan tüm besin maddeleri ve katkı maddeleri not edilmelidir (93).

Besin ilişkili alerjide semptomların yalnızca tüketim yolu ile değil; cilt veya mukoza ile temas ve inhalasyon yolu ile de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Şikayetleri ortaya çıkaran besin formu ve miktarı da öyküde mutlaka sorgulanmalıdır. Daha az miktarda alınan ve ısıtma veya diğer yöntemler ile denatüre hale gelmiş besin proteinlerinin alerjeniteleri azalır. Düşük alerjeniteye sahip besinlerin tüketimi ile dahi reaksiyon gözlenmesi alerjinin şiddeti ve prognozu hakkında bilgi verir.

Takip ve tedavi sürecini belirlemede besin ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tiplendirmesini yapabilmek oldukça önemlidir. Alerjene maruz kalma ile ortaya çıkan semptomlar ve bu semptomların başlangıç zamanı bu tiplendirmenin yapılabilmesinde oldukça önemlidir. IgE aracılı reaksiyonlar genellikle hızlı başlangıçlıdır ve anafilaksi dahil ağır klinik semptomlara yol açabilir. Buna karşılık non-IgE aracılı reaksiyonlar alerjenin alımından sonra saatler veya günler içinde gelişebilir ve daha çok gastrointestinal sistem reaksiyonları şeklinde karşımıza çıkar. Mikst tipte besin alerji reaksiyonlarının başlangıç zamanı ise değişkendir (32, 70).

Fizik muayene besin alerjisi tanısı koyulmasında tek başına yeterli değildir (2). Besin alerjisi şüphesi ile başvuran hastaların fizik muayenesinde atopi işaretleri (atopik dermatit, astım ve alerjik rinit bulguları gibi) ve tipik olarak besin alerjisi ile ilişkilendirilmemiş diğer bulgular birlikte değerlendirilmelidir (93).

2.7.2. Deri prick testi (DPT)

Deri prick testi (DPT) IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan besin alerjilerinde duyarlanmayı gösteren hızlı bir tanı yöntemidir. Ancak DPT besin alerjisi tanısında tek başına yeterli değildir.

DPT’de gliserinli alerjen ekstresi cilde damlatıldıktan sonra bir lanset yardımı ile epitelyal bütünlük bozularak cilt altına verilir. Negatif (salin) ve pozitif (histamin) kontroller de aynı teknikle uygulanır. Duyarlanmış kişide alerjen spesifik IgE aracılığı ile mast hücre degranülasyonu uyarılarak ciltte lokalize reaksiyon (kızarıklık ve kabarıklık) meydana gelir (32, 94). DPT cevabı 10-20 dakika sonra değerlendirilmeli ve bir kabarıklık oluşursa ölçümü yapılmalıdır. Ölçüm yapılırken en geniş çap ile buna dik olan çap ölçülerek ortalaması alınır. 3 mm ve üzeri DPT sonucu pozitif olarak kabul edilir (95). Pozitif DPT test edilen besin ile hastanın o besine karşı göstereceği reaksiyon arasındaki olası ilişkiyi gösterir. Ölçülen çap arttıkça reaksiyon ihtimali ve şiddeti de artmaktadır (94). Yüksek pozitif (>8-10 mm) DPT sonucu olan hastalarda ilgili besin ile daha şiddetli klinik reaksiyonlar gözlemlendiği bildirilmiştir (70).

Besin alerjisi tanısında DPT’nin negatif prediktif değeri %95’in üzerindedir. Negatif DPT IgE aracılı reaksiyonları dışlamada oldukça önemli iken pozitif DPT sadece semptomatik alerji varlığını gösterir. Bununla birlikte negatif DPT alerji tanısını kesin olarak dışlamaz. Bu nedenle klinik şüphe varsa mutlaka ileri testler yapılmalıdır (95).

DPT bazı durumlarda tanıda yetersiz kalabilir. Örneğin elma, armut, portakal, muz, kereviz, havuç, patates gibi çok sayıda sebze ve meyve alerjilerinin tanısında sorumlu alerjenin labil yapısı nedeni ticari olarak hazırlanmış ekstreler kullanışsızdır. Bu nedenle bu hastalarda taze besinler kullanılarak prick to prick test (PPT) yapılır. PPT yöntemi ile lanset önce taze besine daha sonra da cilde batırılarak test cevabı değerlendirilir (96). Ayrıca 2 yaşın altındaki çocuklarda immün sistem immatüritesi nedeni ile (düşük antijen spesifik IgE yanıtı ve cilt reaktivitesi) DPT sonucu negatif olarak değerlendirilebilir ve negatif DPT’ye rağmen bu yaş grubunda IgE aracılı besin alerji reaksiyonları gözlenebilir. Benzer şekilde test öncesinde kortikosteroid,

antihistaminik kullanım öyküsü olan hastalarda da yalancı negatiflik söz konusu olabilir (94).

2.7.3. Total serum IgE düzeyi

Besin alerjisi tanısında rutin olarak total serum IgE düzeyi bakılması önerilmemektedir (2). Besin alerjisi dışında diğer atopik hastalıklarda da düzeyinin artması nedeni ile sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (95).

2.7.4. Alerjen spesifik serum IgE düzeyi

Alerjen spesifik serum IgE düzeyi ölçümü IgE aracılı besin alerjisi tanısında önemli olmakla birlikte tanı koymak için tek başına yeterli değildir (2). Alerjene karşı oluşmuş serum IgE antikor düzeyi immunoassay yöntemleri ile ölçülür. Spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/L ve üzerinde ise anlamlı kabul edilir. Alerjen spesifik IgE düzeyi arttıkça klinik reaksiyon görülme ihtimali ve şiddeti genellikle artar. Bununla birlikte düşük spesifik IgE düzeylerinde ağır klinik reaksiyonlar gözlenebilirken yüksek spesifik IgE düzeylerinde ise daha hafif klinik reaksiyonlar gözlenebilir veya reaksiyon gözlenmeyebilir (94). Ayrıca total serum IgE düzeyi yüksek olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir (97).

Spesifik IgE düzeyi ölçümü sensitivitesi DPT'ye göre daha düşük bir yöntem olmakla birlikte ağır atopik dermatit, ürtiker, yanık gibi nedenlerle DPT için elverişli deri bölgesi bulunamayan, belirgin dermografizmi olan, antihistaminik veya kortikosteroid kullanım öyküsü olan ve bu nedenle DPT yapılamayan hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir (94, 95).

2.7.5. Diğer laboratuvar bulguları

Tam kan sayımı besin alerjisi tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Örneğin eozinofilik gastroenterit (EGE) tanılı hastaların %50'sinde periferik eozinofili, besin proteini ilişkili enteropati (BPE) tanılı hastalarda ise inflamasyona bağlı olarak nötrofil sayısında artış ve sola kayma gözlenebilir (95). Başta besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) olmak üzere GİS reaksiyonları ile karakterize besin alerjilerinde gaita ile kan kaybına bağlı olarak anemi (özellikle

demir eksikliği anemisi) saptanabilir. Yine GİS reaksiyonları ile karakterize non-IgE aracılı veya mikst tipte besin alerjilerinde malabsorbsiyon ve kayıplara bağlı olarak çeşitli biyokimyasal laboratuvar anormallikleri (hipoproteinemi, hipoalbuminemi, elektrolit anormallikleri gibi) görülebilir ve bu hastalarda büyüme geriliği gözlenebilir (70). Bunun dışında besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanıılı hastalarda methemoglobinemi gözlenebilir. Akut inflamasyon boyunca azalmış katalaz aktivitesi nedeni ile intestinal nitritler artar ve bu sayede heme molekül oksidasyonu artarak methemoglobinemi ortaya çıkar (98). Ayrıca genellikle primer olarak GİS'i etkileyen besin alerjilerinde antijen spesifik IgG (veya IgG4) düzeyleri artmış olarak saptanabilir (95). İlginç olarak Sampson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada besin ilişkili anafilakside serum β -triptaz düzeylerinin nadiren yükseldiği gösterilmiştir (99). Bu laboratuvar anormallikleri tanısal değildir; ancak destekleyici bulgular olmaları nedeni ile tanıda yardımcı olarak kullanılabilir.

2.7.6. Yama (patch) testi

Besin alerjisi tanısında rutin olarak kullanımının yeri yoktur (2). Bununla birlikte yama testi ile alerjene karşı gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonları değerlendirildiği için IgE aracılı olmayan veya mikst tipte besin alerjisi tanısında kullanılabilir. Alerjenler vazelin veya sıvı taşıyıcılar içerisinde ya da kullanıma hazır bantlar şeklinde cilde (tercihen sırt bölgesine) uygulanır. 48-72 ve 96.saatlerde cilt reaksiyonu değerlendirilerek test yorumlanır. Test yanıtları reaksiyon yoksa (-); hafif eritem varsa (+/-); eritem ve infiltrasyon varsa (+); eritem, infiltrasyon, papül ve/veya vezikül oluşumu varsa (++) eritem, infiltrasyon ve bül oluşumu varsa (+++) olarak kabul edilir.

İntradermal testlerin ise sistemik reaksiyon riskini arttırmaları nedeni ile besin alerjisi tanısında kullanımları önerilmemektedir. (2, 70). Bununla birlikte alpha-gal alerjenine bağlı olarak ortaya çıkan kırmızı et ilişkili gecikmiş tip anafilaksi tanısında kullanılabilirler (69).

2.7.7. Endoskopi

Endoskopi başta eozinofilik özefajit (EoE) ve eozinofilik gastroenterit (EGE) olmak üzere primer GİS reaksiyonları ile ilişkili besin alerjileri tanısında uyumlu histopatolojik değişikliklerin gösterilmesi amacı ile kullanılır.

2.7.8. Eliminasyon diyeti

Eliminasyon diyeti ile alerjen olduğundan şüphe edilen veya alerjen olduğu gösterilmiş bir veya birden fazla besin ve bu besinleri içeren diğer tüketim formları hastanın diyetinden çıkarılarak semptom takibi yapılır. Eliminasyon diyeti ile semptomlar azalıyor veya kayboluyorsa elimine edilen besinin alerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülür. Bu nedenle hem tanı hem de tedavi sürecinde yardımcı bir yöntem olduğu ifade edilebilir (2, 94).

2.7.9. Oral provokasyon testleri

Oral provokasyon testleri (OPT) üç şekilde yapılabilir. Açık provokasyon testinde hasta besini gizlenmeden, doğal formu ile alır. Tek kör provokasyon testinde besin gizlenir, hasta tükettiği besini bilmez; ancak doktor bilir. Çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonunda (ÇKPKBP) ise hasta da doktor da provokasyon besininin ne olduğunu bilmez. Tat, koku, görünüm, yoğunluk açısından tamamen benzer olan alerjen besini içeren form ve plasebo protokollere uygun olarak artan dozlarda hastaya verilir ve hastanın cevabı değerlendirilir. Her iki değerlendirme arasında en az iki saat olması gerekmektedir. Bununla birlikte birkaç gün ara ile de test yapılabilir (100). Altın standart yöntem ÇKPKBP olmasına rağmen uygulama zorluğu olması nedeni ile sıklıkla tercih edilen yöntem açık provokasyondur.

Besin provokasyonundan en az 7-14 gün (tercihen iki hafta; non-IgE aracılı besin alerjilerinde ise daha uzun süre) önce ilgili besin hastanın diyetinden çıkarılmış olmalıdır. EoE ve EGE gibi çoklu besin alerjisi olan hastalarda provokasyon öncesi 4-6 hafta elementel diyet uygulanması istenebilir. Elementel diyetle aminoasit bazlı formüller kullanılır. Ayrıca provokasyon öncesi antihistaminikler ve beta adrenerejik blokörler gibi provokasyon sırasında gözlenebilecek semptomları baskılayan ilaç tedavileri de kesilmelidir (70). Test öncesinde hasta ve ailesine riskler anlatılarak yazılı

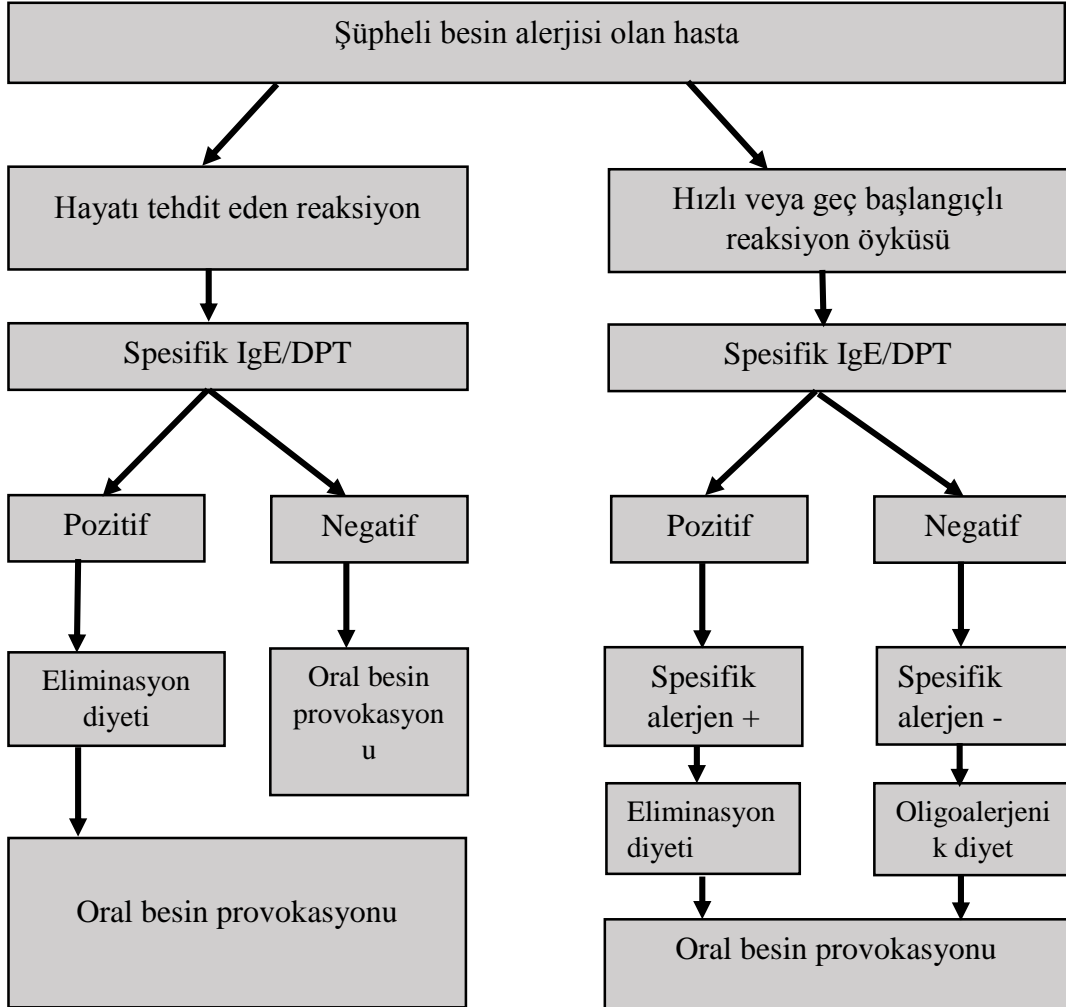
onamları alınmalıdır. Hastanın fizik muayenesi yapılmalı ve kayıt edilmelidir. Test sırasında hastanın aktif hastalık bulgusu olmamalıdır. Aksi takdirde alınacak test sonuçları yanıltıcı olabilir. Ayrıca test sırasında gelişebilecek reaksiyonlar öngörülmesi ve öncesinde gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Örneğin yüksek riskli hastalarda (yüksek pozitif spesifik IgE değerinin olması, daha önce aynı besinle ciddi reaksiyon öyküsünün olması, eşlik eden astım hastalığı olması gibi) provokasyon testleri mutlaka hastane koşullarında alerji uzmanı gözetiminde yapılmalı ve anafilaksi halinde müdahale için gerekli olacak ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır. Bununla birlikte IgE aracılı olmayan besin alerji tanılı hastalarda da ciddi reaksiyonlar gözlenebileceği unutulmamalıdır. BPIES provokasyon testi sırasında sıklıkla kusma daha nadir olarak da ishal ile sıvı kaybına bağlı olarak hipovolemik şok riski olması nedeni ile hidrasyon için gerekli malzemeler hazırlanmalıdır (95). Teste reaksiyon gelişme ihtimalinin en düşük olduğu dozdan başlanır. Test besininin başlangıç dozu total dozun %0.1-1'i kadar olmalıdır. Daha sonra her 15-30 dakikada bir doz artırılarak toplam 6-8 basamak içinde total doza ulaşılır. Test süresince verilen toplam dozun hastanın günlük alması gereken miktar kadar olmasına dikkat edilir. Test sırasında hasta tarafından ifade edilen ve/veya objektif olarak gözlenen semptom ve bulgular kayıt edilir. Testi yapan doktorun kararı ile test sonucu pozitif olarak değerlendirilip test sonlandırılabilir, aynı doz ile test tekrarlanabilir veya bir sonraki doza geçilebilir. Test hasta tarafından sorunsuz olarak tamamlanınca ise sonuç negatif olarak kabul edilir. Provokasyon tamamlandıktan sonra sonuç negatif olsa dahi geç reaksiyon riski açısından hasta en az iki saat daha gözlenir (100, 101).

Oral provokasyon hastanın ilgili besine karşı pasif olarak desensitize olması nedeni ile tolerans gelişiminde de önemlidir. Test sonucunun negatif olması hastanın ilgili besine alerjisi olmadığını veya tolerans geliştirdiğini gösterir (100).

2.7.10. Diğer yöntemler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda besin alerjisi tanısında bazofil histamin salınım testi, lenfosit stimülasyon testi, mide suyu analizi, endoskopik alerjen provokasyonu, fasiyal termografi, saç analizi, kinesiyoloji testi, sitotoksitate testleri, elektrodermal test (Vepa), mediatör salınım testi (Leap diet) gibi yöntemlerin de

kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak etkinliklerinin kesin olarak gösterilememesi nedeni ile kullanılmaları önerilmemektedir (2).



Şekil 2.3. Besin alerjisinde tanı algoritmi*

*(102) no'lu yayından alınmıştır.

2.8. Besin alerjisinde tolerans gelişimi

Dual alerjen maruziyet hipotezine göre alerjene maruz kalma şekli alerji ve tolerans gelişimini belirler. Aynı alerjene cilt teması yoluyla maruz kalanlarda sıklıkla duyarlanma ve alerji gelişimi; oral yolla maruz kalanlarda ise sıklıkla tolerans gelişimi gözlenmektedir. Yapılan kesitsel bir çalışmada gebelik, emzirme ve yer fıstığı yağı içeren preparatlar ile yer fıstığına maruz kalan infantların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yer fıstığı alerjisi geliştirme ihtimallerinin daha yüksek olduğu

görülmüştür. Bu durum duyarlanmada çevresel maruziyetin önemini ve yüksek oranda çevresel maruziyetin duyarlanmayı arttırdığını göstermektedir (103).

Alerjene erken dönemde maruz kalınması ve düzenli olarak tüketilmesi tolerans gelişiminde önemlidir. '*Learning Early about Peanut Allergy*' (LEAP) çalışmasında yer fıstığını erken dönemde ve düzenli olarak tüketenler ile yer fıstığı tüketiminden kaçınanlar kıyaslandığında 60.ayda hala yer fıstığı alerjisi olan çocukların sayısında önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir. '*Enquiring about Tolerance*' (EAT) çalışmasında ise çalışma grubundaki hastalar diyetine üç aylıktan itibaren inek sütü, pişmiş yumurta, buğday, susam, yer fıstığı ve balık dahil edilmiş hastalardan; kontrol grubundaki hastalar ise ilk altı ay sadece anne sütü alan hastalardan seçilmiştir. Çalışma sonucunda yine benzer şekilde besin alerjilerine alerjenin diyetten erken girmesi ve düzenli olarak tüketilmesi halinde daha az oranda rastlandığı gösterilmiştir (104). Bununla birlikte erken dönemde diyet müdahalesi süttten kesilme ve katı gıda tüketme dönemi arasındaki dengeyi sağlamada yaşanan güçlükler nedeni ile uygulamada zordur. Ulusal sağlık enstitüleri alerjenin vücuda erken dönemde tanıtılmasını; ancak bunun 4.aydan önce yapılmamasını önermektedir.

Tolerans gelişiminde maruz kalınan alerjenin miktarı da önemlidir. Yüksek doz antijen efektör T hücrelerin delesyonuna, düşük doz antijen ise supresör etkiye sahip regülatör T hücrelerin aktivasyonuna neden olarak toleransı sağlar. Ancak güncel veriler besin proteinlerinin miligramdan ziyade gram dozlarının oral tolerans indüksiyonunda etkili olduğunu göstermiştir (104).

Hijyen hipotezine göre erken dönemde mikrobiyal maruziyet immün savunma mekanizmalarının olgunlaşmasını sağlayarak tolerans gelişimini artırır. Probiyotiklerin bu çerçevede Th2 dışı (Th1, Th3, Tr1 gibi) immün yanıtı uyarıp IL-10, TGF- β gibi inhibitör sitokinlerin sentezlenmesini arttırarak ve IFN- γ aracılığı ile Th2 hücre yanıtı baskılayarak tolerans gelişimi üzerine etkisini gösterdiği düşünülmektedir (105).

Bununla birlikte ilerleyen yaş ile alerjene karşı tolerans gelişme ihtimalinin arttığı, fırınlanmış ürünlerle azalmış alerjeniteye bağlı olarak genellikle daha kolay tolerans geliştiği; diğer yandan ise ailede atopi öyküsü olan ve/veya eşlik eden atopik

hastalığı bulunanlarda ve geçirilmiş anafilaktik reaksiyon öyküsü olanlarda ise tolerans gelişme ihtimalinin daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma planı ve hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'ne Temmuz 2017-Temmuz 2019 tarihleri arasında başvuran; besin alerjisi tanısı ile daha önce takip edilmiş, şu anda takibine devam edilen ve yeni tanı almış olan 0-18 yaş arası 537 hasta dahil edildi. Tolerans gelişimi sağlanmış; ancak eşlik eden diğer atopik hastalıklar nedeni ile poliklinik kontrollerine devam edilen hastalar retrospektif; besin alerjisi tanısı ile takip edilmekte olan hastalar retrospektif ve prospektif; yeni tanı alan hastalar ise prospektif olarak değerlendirildi.

3.2. Etik kurul ve çalışma izinleri

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'nun 19.03.2019 tarihli, 2019/08-39 karar numaralı yazısı ile çalışma izni alındı. (Proje No: GO 19/308)

3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Besin alerjisi tanısı olan 0-18 yaş arası hastalar gönüllü olmaları halinde çalışmaya dahil edildi.

Aşağıda belirtilen kriterleri karşılayan hastalara besin alerjisi tanısı koyuldu:

- i. Klinik öykü: Besin tüketimini takiben semptomların ortaya çıkması
- ii. Deri prick testi ile ölçülen kabarıklık çapının 3 mm ve üzerinde olması ve/veya alerjen spesifik IgE düzeyi sonucunun 0.35 kU/L ve üzerinde olması (IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin bu kriteri karşılaması gerekli değildi.)
- iii. Şüpheli alerjenin eliminasyonu ile semptomların gerilemesi ve/veya oral provokasyon testi sonucunun pozitif olması

3.4. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.5. Çalışma işlemleri

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalarla yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri, hangi tip besin alerjisi tanı ya da tanıları ile takip edildiği, hangi besin ya da besinlere alerjilerinin olduğu, şikayetlerinin ne zaman başladığı, tanının hangi yaşta koyulduğu, başvuru anındaki yaşı, alerjen ile karşılaştığında hangi semptomların (deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, diğer sistemlere ait semptomlar) görüldüğü, anafilaksi gelişip gelişmediği, eşlik eden atopik hastalık olup olmadığı; varsa hangi yaşta tanı aldığı, hastada besin alerjisine eşlik eden aeroalerjen duyarlılığı olup olmadığı; varsa hangi aeroalerjen duyarlılığının olduğu, ailede atopi varlığı, tanı anındaki deri prick testi (DPT) sonucu ve serum alerjen spesifik IgE (sIgE) düzeyi, tanı anındaki tam kan sayımı eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayısı, tanı anındaki total serum IgE (tIgE) düzeyinin kayıt edildiği bir veri formu (EK-1) oluşturuldu. Hasta bilgilerine hasta dosyalarından, Nucleus bilgi sistem kayıtlarından, hasta ve aileleri ile yüz yüze veya telefonda görüşülerek ulaşıldı.

3.5.1. Tam kan sayımı, eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayısı

Tam kan sayımı, eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayısı tayini Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki cihaz sistemleri (Beckman Coulter, Fullerton CA, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanı anında bakılan tam kan sayımı değerlerine göre mutlak eozinofil sayısı 500/mm³-1500/mm³ olanlar hafif eozinofili, 1500/mm³-5000/mm³ olanlar orta dereceli eozinofili, >5000/mm³ olanlar ise ağır eozinofili olarak değerlendirildi (106). Bu değerlendirme yapılırken aynı zamanda hastaların toplam lökosit sayısı ve eozinofil yüzde değeri de kayıt edilerek yanlış pozitif sonuçların önüne geçilmesi planlandı.

3.5.2. Serum alerjen spesifik IgE düzeyi

Serum alerjen spesifik IgE düzeyi ölçümü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ImmunoCAP (PhadiaAB, Uppsala, Sweeden) sistemi kullanılarak yapıldı. Serum alerjen spesifik IgE düzeyi 0.35 kU/L ve üzerinde olan sonuçlar pozitif olarak kabul edilerek 6 sınıfta derecelendirmesi yapıldı: Class I (0.35-0.69 kU/L), Class II (0.70- 3.49 kU/L), Class III (3.50-17.49 kU/L), Class IV (17.50-49.99 kU/L), Class V (50-99.99 kU/L), Class VI (\geq 100 kU/L).

3.5.3. Total serum IgE düzeyi

Total serum immünoglobulin E düzeyi ölçümü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ImmunoCAP (PhadiaAB, Uppsala, Sweden) sistemi kullanılarak yapıldı. Referans aralığı 1.31-165 IU/mL olarak belirlenmekle birlikte sonuçlar hastanın yaşı, eşlik eden atopik ve/veya sistemik hastalık durumu göz önüne alınarak değerlendirildi.

3.5.4. Deri prick testi (DPT)

Hastalara yaş gruplarına göre ülkemizde sık rastlanan besin alerjenlerinin (inek sütü, yumurta, buğday, fındık, ceviz, yer fıstığı, susam, mercimek, soya) yer aldığı 2 yaş altı deri prick testi ve sık rastlanan aeroalerjenlerin (çayır karışımı, ot karışımı, ağaç karışımı olarak polenler; dermatophagoides pteronyssinus ve dermatophagoides farinae olarak ev tozu akarları; kedi ve köpek epiteli olarak hayvan tüyü alerjenleri; alternariae ve cockroach) yer aldığı 2 yaş üstü deri prick testi yapıldı. İki yaş altı deri prick testinde yer almayan; ancak şüpheli öykü veren ve klinik reaksiyon gösteren besin alerjenleri ve gösterilen alerjen duyarlılığı ile çapraz reaksiyon verebilecek besin alerjenleri için daha fazla sayıda alerjen ile yapılan DPT panelleri (besin paneli, kuruyemiş paneli, susam paneli, çekirdek paneli, tahıl paneli gibi) uygulandı, panel olarak bulunmayan spesifik alerjen ekstraktları ile de DPT yapıldı. Ayrıca taze sebze ve meyveler ile ticari ekstresi olmayan alerjenler için prick to prick test (PPT) uygulandı. DPT'de negatif kontrol olarak %0.9 salin; pozitif kontrol olarak ise 10 mg/ml histamin fosfat kullanıldı. DPT ön kollar volar yüzüne veya sırtta uygulandı. Test cevabı 15 dakika sonra aynı kişi tarafından değerlendirildi. Negatif kontrol ile

karşılaştırıldığında ölçülen kabarıklık çapı 3 mm ve üzerinde olan test sonuçları pozitif olarak kabul edildi.

3.5.5. Eliminasyon diyeti

Öykü, klinik ve laboratuvar yöntemleri ile alerjen olduğu gösterilmiş besinler hastanın (gerekli görülen durumlarda hasta ile birlikte annenin de) diyetinden elimine edilerek tedavi cevabı değerlendirildi. İlgili besin ile tipik reaksiyon öyküsü olan; ancak DPT ve/veya spesifik IgE sonuçları negatif olarak gelen; bununla birlikte maternal ve/veya hastanın kendisi tarafından uygulanan eliminasyon diyeti ile klinik olarak iyileşme gözlenen hastalar da besin alerjisi olarak değerlendirildi.

3.5.6. Oral provokasyon testleri

Oral provokasyon testleri (OPT) hızlı ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile açık besin provokasyonu olarak yapıldı. Prospektif olarak yapılan provokasyonlardan önce hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Yakın zamanda geçirilmiş anafilaksi öyküsü olmayan, aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, antistaminik ve kortikosteroid kullanım öyküsü olmayan hastalara OPT yapıldı. Hasta, ailesi ve hekim tarafından bilinen alerjen besin 15-20 dakika aralıklarla, giderek artan dozlarda, toplam 6 basamakta total doza ulaşılması planlanarak verildi. Total doz hesaplanırken hastanın yaşı ve klinik durumuna göre tolere edebileceği miktar göz önüne alındı. Objektif klinik reaksiyon görülmesi halinde test sonlandırılarak hastaya müdahale edildi. Şüpheli klinik reaksiyon halinde teste ara verilip semptom takibi yapıldıktan sonra teste bir önceki basamaktan veya kalınan yerden devam edildi ya da test sonlandırıldı. Reaksiyon gözlenmeyen hastalarda ise test sonucu negatif olarak değerlendirildi. OPT negatif olarak değerlendirilen hastanın test yapılan besine karşı tolerans geliştirdiği düşünüldü.

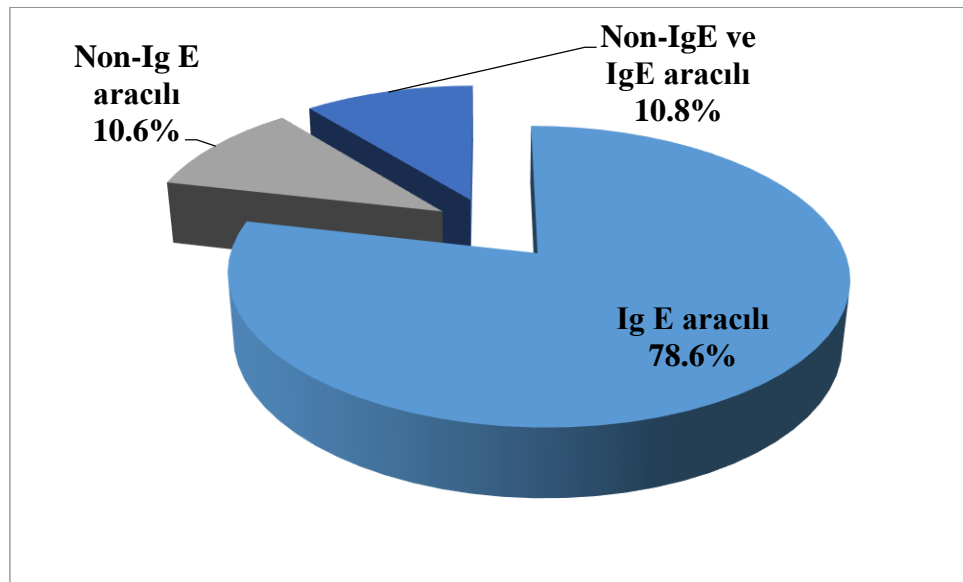
3.6. İstatistiksel analiz

Hazırlanan veri formu ile elde edilen veriler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığı ile oluşturulan veri tabanına kaydedilerek istatistiksel analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki kare testi ve Fisher Exact testleri kullanıldı. Sayısal parametreler normal

dağılım açısından test edildi ve normal dağılanlarda ikili grup karşılaştırmalarında independent samples t testi ve çoklu grup karşılaştırmalarında one way anova testi; normal dağılmayanlarda ise ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiki anlamlılık olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Temmuz 2017 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğine başvurmuş olan, yeni besin alerjisi tanısı alan, besin alerjisi tanısı ile takibine devam edilen ve daha önce besin alerjisi ile tanısı takip edilmiş olan 537 hasta değerlendirildi. Hastaların 422'si (%78.6) IgE aracılı besin alerjisi, 57'si (%10.6) non-IgE aracılı besin alerjisi, 58'i ise (%10.8) non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısına sahip idi. Non-IgE ve IgE besin alerjisi tanılı hasta grubuna non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı alıp izlemde IgE aracılı besin alerjisi gelişen ve/veya bazı besinler için non-IgE, bazı besinler için ise IgE aracılı mekanizmalarla reaksiyon gösteren hastalar dahil edildi (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Besin alerjisi tanılı hastaların dağılımı

IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların 285'i (%67.5) erkek, 137'si (%32.5) kadın idi. Hastaların semptom başlama yaşı ortanca değeri (çeyrekler arası aralık) 3 ay (2-5.6); besin alerjisi tanı yaşı ortanca değeri 6 ay (4-7); başvuru anındaki yaşı ortanca değeri ise 17 ay (8-35) idi. Hastaların 303'ü (%71.8) birden fazla besine karşı alerjik reaksiyon gösterirken 119'u (%28.2) tek besine karşı alerjik reaksiyon göstermekteydi. En sık sorumlu alerjen besin hastaların 344'ünde (%81.5) görülen yumurta akı iken bunu 290 hastada (%68.7) görülen inek sütü alerjisi takip

etmekte idi. Diğer sorumlu alerjen besinler ise sıklık sıralarına göre hastaların 118'inde (%28) görülen fındık, 96'sında (%22.7) görülen ceviz, 86'sında (%20.4) görülen susam, 84'ünde (%19.9) görülen kaju, 76'sında (%18) görülen yer fıstığı, 75'inde (%17.8) görülen antep fıstığı, 73'ünde (%17.3) görülen badem, 41'inde (%9.7) görülen mercimek, 34'ünde (%8.1) görülen buğday, 21'inde (%5) görülen haşhaş, 19'unda (%4.5) görülen nohut, 15'inde (%3.6) görülen balık, 12'sinde (%2.8) görülen bezelye, 10'unda (%2.4) görülen tavuk, 8'inde (%1.9) görülen kırmızı et ve 5'inde (%1.2) görülen soya ve kivi idi (Şekil 4.2.). En sık görülen semptom cilt semptomları olup hastaların 346'sında (%82) egzama, 154'ünde (%36.5) ürtiker, 94'ünde (%22.3) anjiyoödem, 57'sinde (%13.5) ise kızarıklık şikayeti mevcut idi. Altmış üç hastada (%14.9) görülen bulantı/kusma, 42 hastada (%10) görülen ishal ve 26 hastada (%6.2) görülen karın ağrısı şikayeti de başlıca GİS semptomları idi. Bununla birlikte besin ilişkili olarak hastaların 57'sinde (%13.5) dispne, 50'sinde (%11.8) hışıltı, 44'ünde (%10.4) öksürük, 12'sinde (%2.8) burun akıntısı, 8'inde (%1.9) üst hava yollarında anjiyoödem, 7'sinde (%1.7) hipotansiyon, 4'ünde (%0.9) senkop şikayeti gelişmiş idi. 78 hastada (%18.5) ise besin ilişkili anafilaksi öyküsü mevcut idi (Şekil 4.3.). Besin alerjisine eşlik eden atopi durumuna bakıldığında hastaların 346'sının (%82) atopik dermatit, 81'inin (%19.2) astım, 29'unun (%6.9) ise alerjik rinit tanısı aldığı görüldü. Tanı yaşı ortanca değeri atopik dermatit için 3 ay (3-5), astım için 27 ay (14.3-37.5), alerjik rinit için ise 36 ay (24-54) idi. Hastaların 35'inde (%8.3) ev tozu, 27'sinde (%6.4) polen, 20'sinde (%4.7) hayvan tüyü, 10'unda (%2.4) küf ve 5'inde (%1.2) ise diğer aeroalerjenlere duyarlılık saptandı. Yüz doksan dört hastanın (%46) ailesinde atopi öyküsü mevcut idi. Hastaların laboratuvar bulgularından mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE düzeyi değerlendirildiğinde ortanca değerleri sırasıyla 400/mm³ (200-800), %4.5 (2.6-7.8), 48.1 IU/L (17.7-205.5) olarak bulundu (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=422)

Cinsiyet, n (%)	
-Erkek	285 (%67.5)
-Kadın	137 (%32.5)
Semptom başlama yaşı (ay)	3 (2-5.6)*
Besin alerjisi tanı yaşı (ay)	6 (4-7)*
Şimdiki yaş (ay)	17 (8-35)*

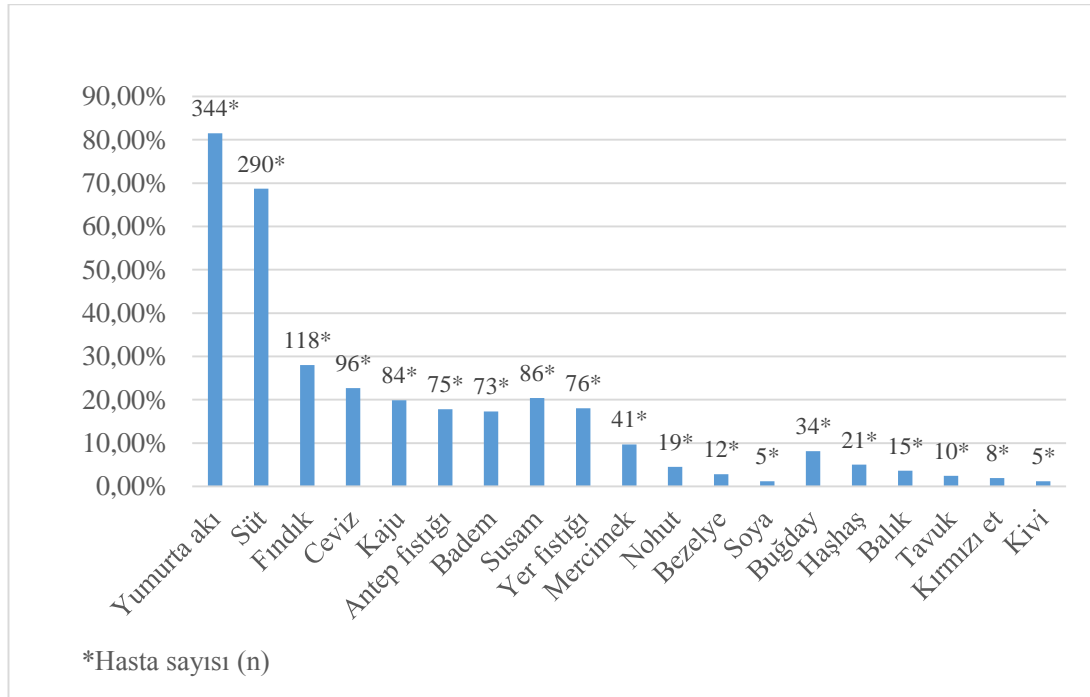
Tablo 4.1. Devam

Besin alerji durumu, n (%)	
-Çoklu	303 (%71.8)
-Tekli	119 (%28.2)
Besin alerjenleri, n (%)	
-Yumurta akı	344 (%81.5)
-İnek sütü	290 (%68.7)
-Ağaç yemişleri	
Fındık	118 (%28)
Ceviz	96 (%22.7)
Kaju	84 (%19.9)
Antep fıstığı	75 (%17.8)
Badem	73 (%17.3)
-Susam	86 (%20.4)
-Baklagiller	
Yer fıstığı	76 (%18)
Mercimek	41 (%9.7)
Nohut	19 (%4.5)
Bezelye	12 (%2.8)
Soya	5 (%1.2)
-Buğday	34 (%8.1)
-Haşhaş	21 (%5)
-Balık	15 (%3.6)
-Tavuk	10 (%2.4)
-Kırmızı et	8 (%1.9)
-Kivi	5 (%1.2)
Semptomlar, n (%)	
-Cilt bulguları	
Egzama	346 (%82)
Ürtiker	154 (%36.5)
Anjiyoödem	94 (%22.3)
Kızarıklık	57 (%13.5)
-Gastrointestinal sistem bulguları	
Bulantı/kusma	63 (%14.9)
İshal	42 (%10)
Karın ağrısı	26 (%6.2)
Kanlı gaita	0 (%0)
-Solunum sistemi bulguları	
Dispne	57 (%13.5)
Hışıltı	50 (%11.8)
Öksürük	44 (%10.4)
Burun akıntısı	12 (%2.8)
Üst hava yollarında anjiyoödem	8 (%1.9)
-Kardiyovasküler sistem bulguları	
Hipotansiyon	7 (%1.7)
Senkop	4 (%0.9)
Göğüs ağrısı	0 (%0)
-Anafilaksi	78 (%18.5)

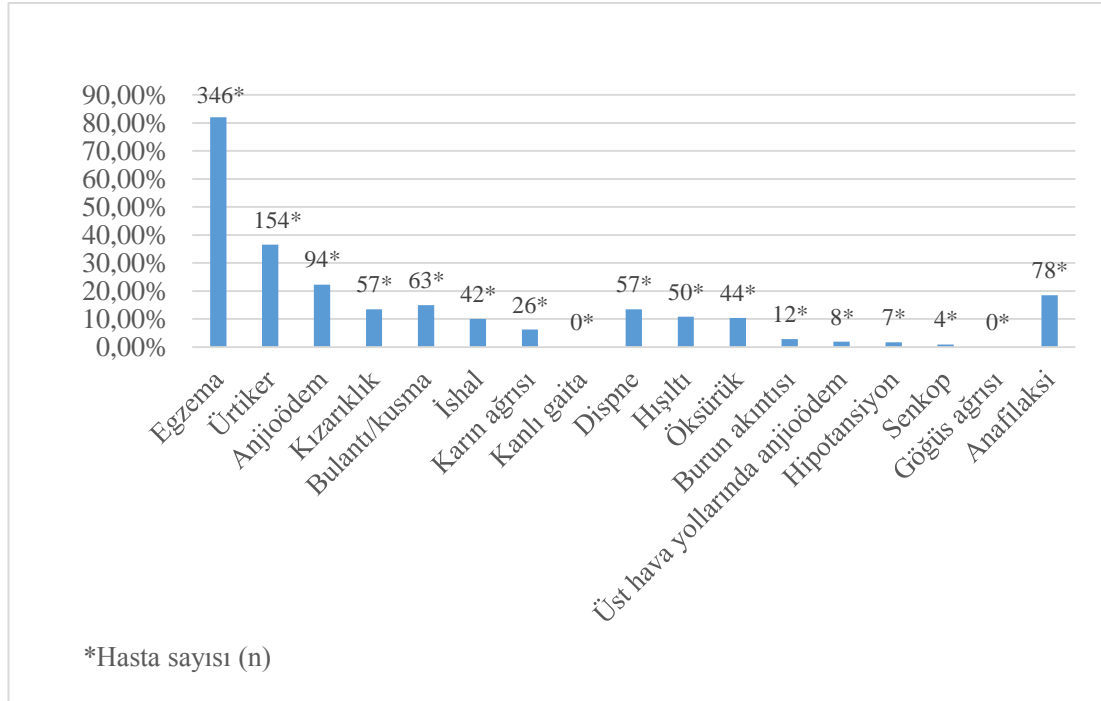
Tablo 4.1. Devam

Eşlik eden atopik dermatit, n (%)	346 (%82)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)	3 (3-5)*
Eşlik eden astım, n (%)	81 (%19.2)
Astım tanı yaşı (ay)	27 (14.3-37.5)*
Eşlik eden alerjik rinit, n (%)	29 (%6.9)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)	36 (24-54)*
Eşlik eden aeroalerjen, n (%)	
-Ev tozu	35 (%8.3)
-Polen	27 (%6.4)
-Hayvan tüyü	20 (%4.7)
-Küf	10 (%2.4)
-Diğer	5 (%1.2)
Ailede atopi öyküsü, n (%)	194 (%46)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³	400 (200-800)*
Eozinofil yüzde değeri (%)	4.5 (2.6-7.8)*
Total serum IgE (IU/L)	48.1 (17.7-205.5)*

*Ortanca (çeyrekler arası aralık)



Şekil 4.2. IgE aracılı besin alerjilerinde besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı (n=422)



Şekil 4.3. IgE aracılı besin alerjilerinde semptomların sıklıklarına göre dağılımı (n=422)

Non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların ise 30'u (%52.6) erkek, 27'si (%47.4) kadın idi. Bu hastaların daha erken yaşlarda semptomatik olduğu ve bu nedenle daha erken yaşlarda tanı aldığı görüldü. Hastaların semptom başlama yaşı ortanca değeri (çeyrekler arası aralık) 2 ay (1-2.5); besin alerjisi tanı yaşı ortanca değeri 3 ay (2-4.9); başvuru anındaki yaşı ortanca değeri ise 6 ay (4.7-12) idi. Hastaların 29'unda (%50.9) çoklu besin alerjisi, 28'inde (%49.1) ise tekli besin alerjisi mevcut idi. En sık alerjen besin hastaların 54'ünde (%94.7) görülen inek sütü idi. Diğer sorumlu alerjenler ise sıklık sıralarına göre 29 hastada (%50.9) yumurta akı, 17 hastada (%29.8) ağaç yemişleri ve yer fıstığı, 10 hastada (%17.5) kırmızı et, 9 hastada (%15.8) susam, 8 hastada (%14) tavuk, 7 hastada (%12.3) balık, 5 hastada (%8.8) buğday, 4 hastada (%7) baklagiller (mercimek, nohut, bezelye) ve 2 hastada (%3.5) haşhaş idi (Şekil 4.4.). Hastaların 46'sı (%80.7) besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), 11'i ise (%19.3) besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanısı ile izlenmekte idi. En sık GİS semptomları eşlik etmekte olup 47 hastada (%82.5) kanlı gaita, 14 hastada (%24.6) bulantı/kusma, 10 hastada (%17.5) ishal, 7 hastada (%12.3) karın ağrısı şikayeti mevcut idi. On altı hastada (%28.1) görülen egzama, 4 hastada (%7) görülen kızarıklık şikayetleri ise sıklıkla eşlik eden cilt semptomları olup

hastaların hiçbirinde ürtiker ve anjiyödem öyküsü yoktu. Aynı şekilde bu hastalarda solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem şikayetleri de görülmemiş olup anafilaksi öyküleri de yoktu (Şekil 4.5.). On altı hastanın (%28.1) eşlik eden atopik dermatit, üç hastanın (%5.3) eşlik eden astım, bir hastanın (%1.7) ise eşlik eden alerjik rinit tanısı mevcut idi. Atopik dermatit ve astım tanı yaşı ortanca değerleri sırası ile 2 ay (2-3) ve 28 ay (24-) idi. Hastaların hiçbirinde eşlik eden aeroalerjen duyarlılığı yoktu. Yirmi sekiz hastanın (%49.1) ailesinde de atopi öyküsü mevcuttu. Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE düzeyi ortanca değerleri sırasıyla 300/mm³ (200-600), %3.5 (2.4-5.2), 5.6 IU/L (1.7-16.8) olarak bulundu (Tablo 4.2.).

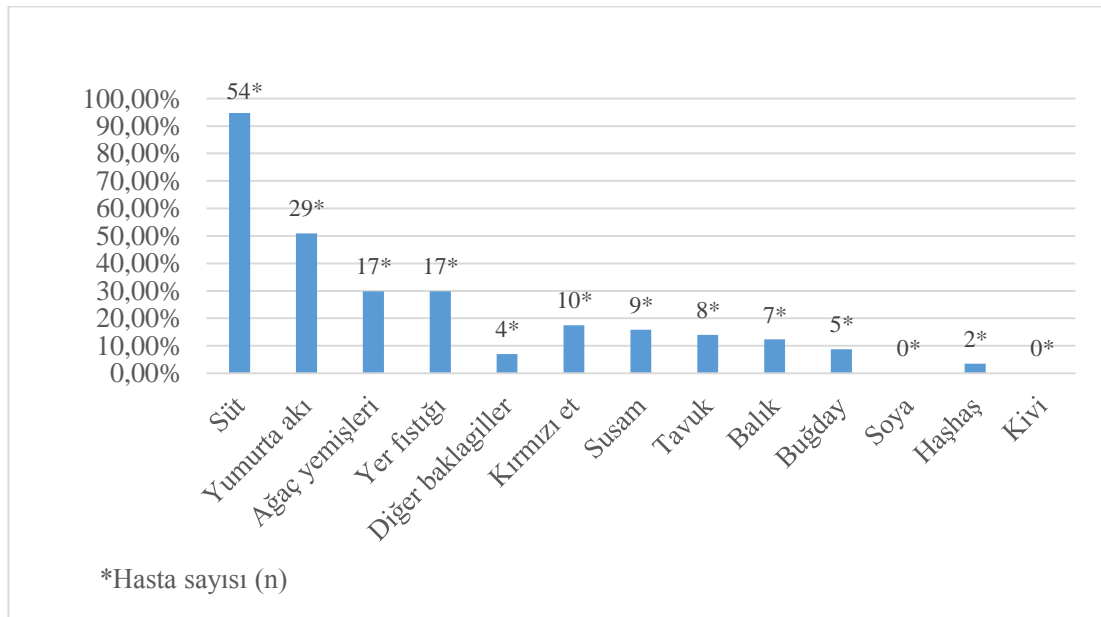
Tablo 4.2. Non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=57)

Cinsiyet, n (%)	
-Erkek	30 (%52.6)
-Kadın	27 (%47.4)
Semptom başlama yaşı (ay)	2 (1-2.5)*
Besin alerjisi tanı yaşı (ay)	3 (2-4.9)*
Şimdiki yaş (ay)	6 (4.7-12)*
Besin alerji durumu, n (%)	
-Çoklu	29 (%50.9)
-Tekli	28 (%49.1)
Non-IgE besin alerjisi, n (%)	
-BPIAP	46 (%80.7)
-BPIES	11 (%19.3)
Besin alerjenleri, n (%)	
-İnek sütü	54 (%94.7)
-Yumurta akı	29 (%50.9)
-Ağaç yemişleri	17 (%29.8)
-Kırmızı et	10 (%17.5)
-Susam	9 (%15.8)
-Tavuk	8 (%14)
-Balık	7 (%12.3)
-Buğday	5 (%8.8)
-Baklagiller	
Yer fıstığı	17 (%29.8)
Diğer baklagiller	4 (%7)
Soya	0 (%0)
-Haşhaş	2 (%3.5)
-Kivi	0 (%0)

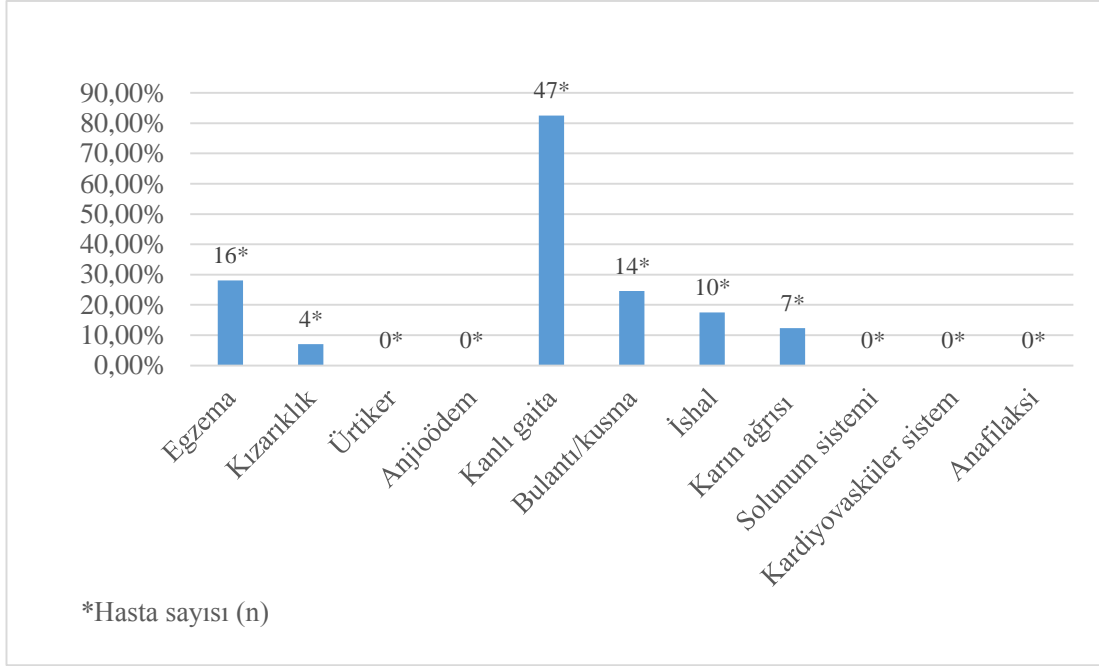
Tablo 4.2. Devam

Semptomlar, n (%)	
-Cilt bulguları	
Egzama	16 (%28.1)
Kızarıklık	4 (%7)
Ürtiker-Anjiyoödem	0 (%0)
-GİS bulguları	
Kanlı gaita	47 (%82.5)
Bulantı/kusma	14 (%24.6)
İshal	10 (%17.5)
Karın ağrısı	7 (%12.3)
-Solunum sistemi bulguları	0 (% 0)
-Kardiyovasküler sistem bulguları	0 (%0)
-Anafilaksi	0 (%0)
Eşlik eden atopik dermatit, n (%)	16 (%28.1)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)	2 (2-3)*
Eşlik eden astım, n (%)	3 (% 5.3)
Astım tanı yaşı (ay)	28 (24-)
Eşlik eden alerjik rinit, n (%)	1 (%1.7)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)	--
Eşlik eden aeroalerjen, n (%)	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü, n (%)	28 (%49.1)
Mutlak eozinofil sayısı/mm3	300 (200-600)*
Eozinofil yüzde değeri (%)	3.5 (2.4-5.2)*
Total serum IgE (IU/L)	5.6 (1.7-16.8)*

*Ortanca (çeyrekler arası aralık)



Şekil 4.4. Non-IgE aracılı besin alerjilerinde besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı (n=57)



Şekil 4.5. Non-IgE aracılı besin alerjilerinde semptomların sıklıklarına göre dağılımı (n=57)

Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların 32'si (%55.2) erkek, 26'sı (%44.8) kadın idi. Hastaların semptom başlama yaşı ortanca değeri (çeyrekler arası aralık) 2 ay (1-3.6); besin alerjisi tanı yaşı ortanca değeri 4 ay (3-6); başvuru anındaki yaşı ortanca değeri ise 11 ay (7.7-17.2) idi. Hastaların 45'inde (%77.6) çoklu besin alerjisi, 13'ünde (%22.4) ise tekli besin alerjisi mevcut idi. Elli altı hastada (%96.6) sorumlu alerjen besin inek sütü idi. Kırk iki hastada (%72.4) yumurta akı, 23 hastada (%39.7) fındık, 21 hastada (%36.2) diğer ağaç yemişleri, 20 hastada (%34.5) yer fıstığı, 14 hastada (%24.1) susam, 9 hastada (%15.5) kırmızı et ve mercimek, 8 hastada (%13.8) buğday ve balık, 7 hastada (%12.1) nohut, 6 hastada (%10.3) bezelye, 5 hastada (%8.6) tavuk, 1 hastada (%1.7) ise soya alerjisi mevcut idi (Şekil 4.6.). Bu hastaların non-IgE komponentini 49 hastada (%84.5) besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), 9 hastada ise (%15.5) besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) oluşturmaktaydı. Bu hastalarda görülen semptomlar sıklık sıralarına göre 49 hastada (%84.5) kanlı gaita, 32 hastada (%55.2) egzama, 20 hastada (%34.5) ishal, 16 hastada (%27.5) kızarıklık, 13 hastada (%22.4) bulantı/kusma, 10 hastada (%17.2) karın ağrısı, 8 hastada (%13.8) ürtiker, 2 hastada (%3.4) anjiyoödem idi. Bir hastada (%1.7) anafilaksi öyküsü mevcuttu (Şekil 4.7.).

Eşlik eden atopi durumu değerlendirildiğinde 32 hastanın (%55.2) atopik dermatit, 8 hastanın (%13.8) astım tanısı aldığı görüldü. Alerjik rinit tanısı alan hasta ise yoktu. Atopik dermatit ve astım tanı yaşı ortanca değerleri sırası ile 3 ay (2-4) ve 14.5 ay (8-23) idi. Yalnızca bir hastada (%1.7) eşlik eden ev tozu alerjisi vardı. Yirmi sekiz hastanın (%48.3) ailesinde de atopi öyküsü mevcuttu. Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE düzeyi ortanca değerleri sırasıyla 300/mm³ (200-600), %3.3 (1.9-5), 14.2 IU/L (3-35.2) olarak bulundu (Tablo 4.3.).

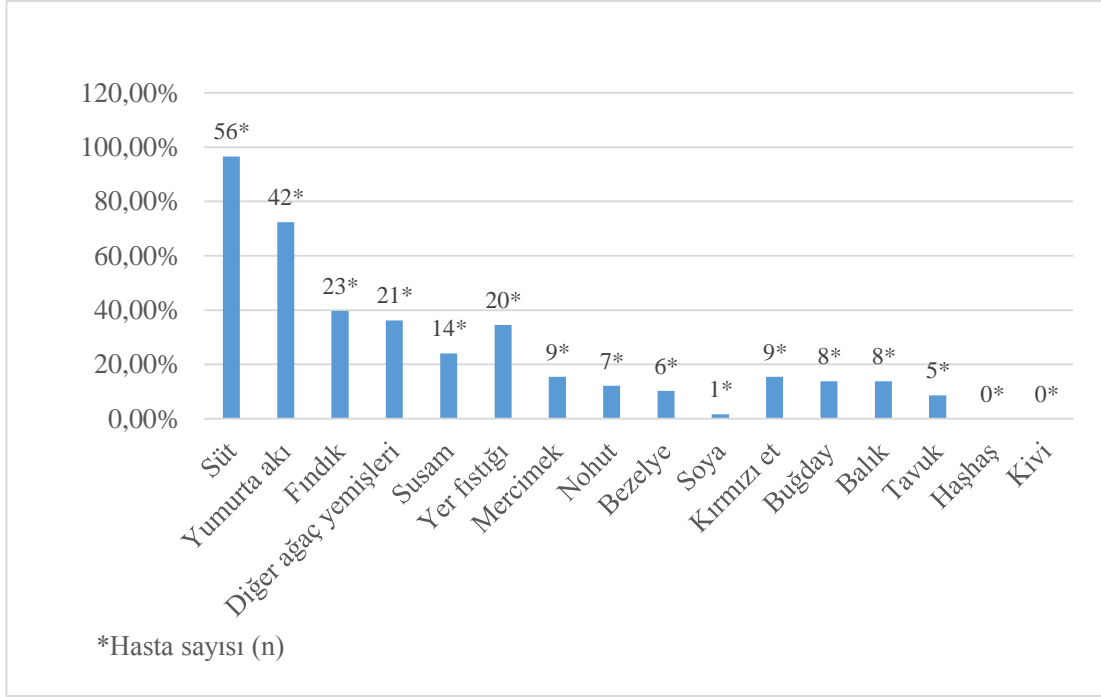
Tablo 4.3. Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=58)

Cinsiyet, n (%)	
-Erkek	32 (%55.2)
-Kadın	26 (%44.8)
Semptom başlama yaşı (ay)	2 (1-3.6)*
Besin alerjisi tanı yaşı (ay)	4 (3-6)*
Şimdiki yaş (ay)	11 (7.7-17.2)*
Besin alerji durumu, n (%)	
-Çoklu	45 (%77.6)
-Tekli	13 (%22.4)
Non-IgE besin alerjisi, n (%)	
-BPIAP	49 (%84.5)
-BPIES	9 (%15.5)
Besin alerjenleri, n (%)	
-İnek sütü	56 (%96.6)
-Yumurta akı	42 (%72.4)
-Ağaç yemişleri	
Fındık	23 (%39.7)
Diğerleri	21 (%36.2)
-Susam	14 (%24.1)
-Baklagiller	
Yer fıstığı	20 (%34.5)
Mercimek	9 (%15.5)
Nohut	7 (%12.1)
Bezelye	6 (%10.3)
Soya	1 (%1.7)
-Kırmızı et	9 (%15.5)
-Buğday	8 (%13.8)
-Balık	8 (%13.8)
-Tavuk	5 (%8.6)
-Haşhaş	0 (%0)
-Kivi	0 (%0)

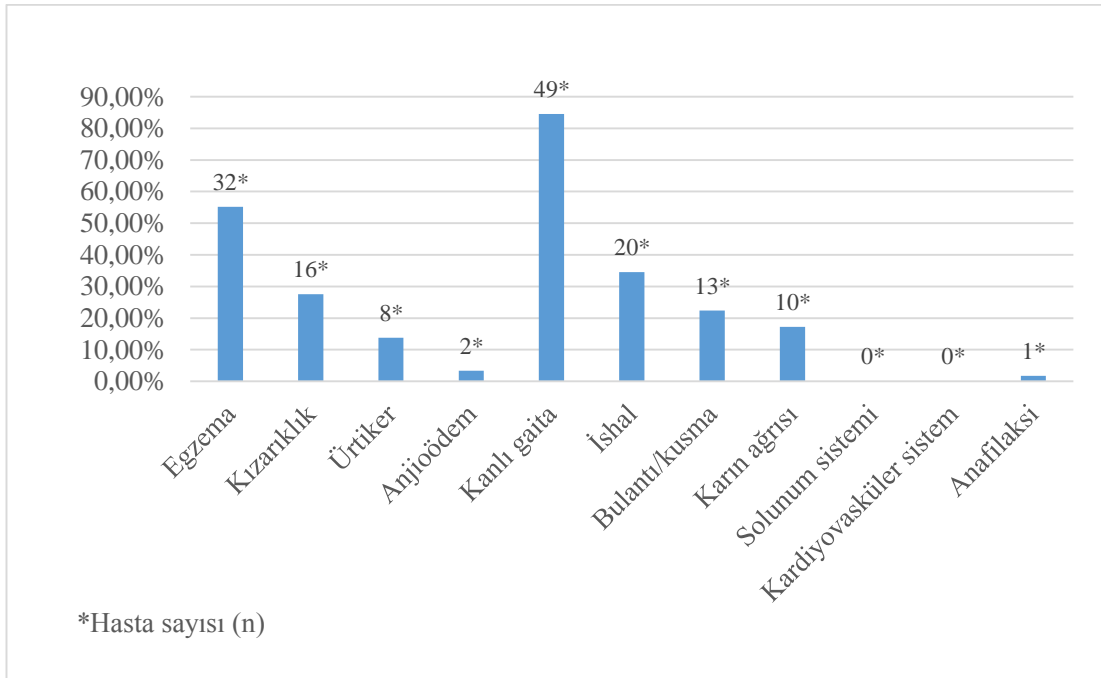
Tablo 4.3. Devam

Semptomlar	
-Cilt bulguları	
Egzama	32 (%55.2)
Kızarıklık	16 (%27.5)
Ürtiker	8 (%13.8)
Anjiyoödem	2 (%3.4)
-GİS bulguları	
Kanlı gaita	49 (%84.5)
İshal	20 (%34.5)
Bulantı/kusma	13 (%22.4)
Karın ağrısı	10 (%17.2)
-Solunum sistemi bulguları	0 (%0)
-Kardiyovasküler sistem bulguları	0 (%0)
-Anafilaksi	1 (%1.7)
Eşlik eden atopik dermatit, n (%)	32 (%55.2)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)	3 (2-4)*
Eşlik eden astım, n (%)	8 (%13.8)
Astım tanı yaşı (ay)	14.5 (8-23)*
Eşlik eden alerjik rinit, n (%)	0 (%0)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)	--
Eşlik eden aeroalerjen	
-Ev tozu	1 (%1.7)
-Diğerleri	0 (%0)
(Polen, hayvan tüyü, küf vd)	
Ailede atopi öyküsü	28 (%48.3)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³	300 (200-600)*
Eozinofil yüzde değeri (%)	3.3 (1.9-5)*
Total serum IgE (IU/L)	14.2 (3-35.2)*

*Ortanca (çeyrekler arası aralık)



Şekil 4.6. Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinde besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı (n=58)



Şekil 4.7. Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinde semptomların sıklıklarına göre dağılımı (n=58)

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanımlanan hastalar değerlendirildiğinde BPIAP tanımlanan

hastaların 49'unun (%51.6), BPIES tanılı hastaların ise 9'unun (%45) IgE aracılı besin alerji komponentinin de olduğu görüldü. Toplam hasta sayısı olarak değerlendirildiklerinde (non-IgE aracılı ile non-IgE ve IgE aracılı) BPIAP tanılı hastaların 50'sinin (%52.6) erkek, 45'inin (%47.4) kadın; BPIES tanılı hastaların ise 12'sinin erkek (%60), 8'inin (%40) kadın cinsiyette olduğu görüldü. Semptom başlama yaşı, besin alerjisi tanı yaşı ve hastaların başvuru anındaki yaşı ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) BPIAP için sırasıyla 2 ay (1-3), 4 ay (2-5) ve 8 ay (5.8-12); BPIES için ise sırasıyla 2.8 ay (1.5-6), 5 ay (3-6) ve 14.5 ay (8.2-34.5) olarak bulundu. BPIAP tanılı 62 hastanın (%65.3), BPIES tanılı ise 12 hastanın (%60) çoklu besin alerjisi vardı. BPIAP tanısı ile takip edilen 95 hastanın hepsinde inek sütü alerjisi vardı. İnek sütü alerjisini takip eden diğer alerjenler ise sıklık sıralarına göre yumurta akı (%61), ağaç yemişleri (%36.8), yer fıstığı (%35.7), susam (%21), kırmızı et (%18.9), mercimek ve tavuk (%11.5), nohut (%10.5), bezelye, balık ve buğday (%9.5), haşhaş (%2.1) ve soya (%1) idi (Şekil 4.8.). BPIES tanısı ile takip edilen 20 hastada sorumlu alerjen besinler ise sıklık sıralarına göre inek sütü (%75), yumurta akı (%55), balık (%30), ağaç yemişleri (%25), buğday (%20), yer fıstığı ve susam (%15), mercimek ve tavuk (%10), nohut, bezelye ve kırmızı et (%5) idi (Şekil 4.9.). Her iki alerji grubunda da en sık görülen semptom hastaların tümünde gözlenen GİS semptomları idi. BPIAP tanılı hastaların %63.1'inde, BPIES tanılı hastaların ise %90'ında eşlik eden cilt bulguları da mevcut idi. BPIES tanısı ile takip edilen bir hastada (%1.7) anafilaksi öyküsü olup bu hastanın eşlik eden IgE aracılı besin alerjisi de olduğu görüldü (Şekil 4.10.). BPIAP tanısı ile takip edilen 95 hastanın 41'inde (%43.1) atopik dermatit, 7'sinde (%7.4) astım tanısı da mevcut iken alerjik rinit tanısı alan hasta yoktu. Bu grupta atopik dermatit tanı yaşı ortanca değeri 2.5 ay (2-3.3), astım tanı yaşı ortanca değeri ise 14 ay (8-24) ay olarak bulundu. BPIES tanılı 20 hastanın ise 7'si (%35) atopik dermatit, 4'ü (%25) astım, 1'i (%5) alerjik rinit tanısı da almış olup tanı yaşı ortanca değerleri atopik dermatit için 3 ay (2-4), astım için 26 ay (21-38.5) olarak bulundu. BPIAP tanısı ile takipli yalnızca bir hastada (%1) ev tozu duyarlılığı olup BPIES tanısı ile takip edilen hiçbir hastada eşlik eden aeroalerjen duyarlılığı yoktu. Ailede atopi öyküsü BPIAP tanılı hastaların 46'sında (%48.4), BPIES tanılı hastaların ise 10'unda (%50) mevcut idi. Hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri, eozinofil

yüzdesi ortanca değeri ve total serum IgE düzeyi ortanca değeri BPIAP ve BPIES tanıli hastalarda sırasıyla 300/mm³ (200-600) ve 350/mm³ (175-550), 3.5 (2.2-5) ve 3 (1.7-6.2), 5.6 IU/L (2.2-26.8) ve 16.9 IU/L (11.7-48) olarak bulundu (Tablo 4.4.).

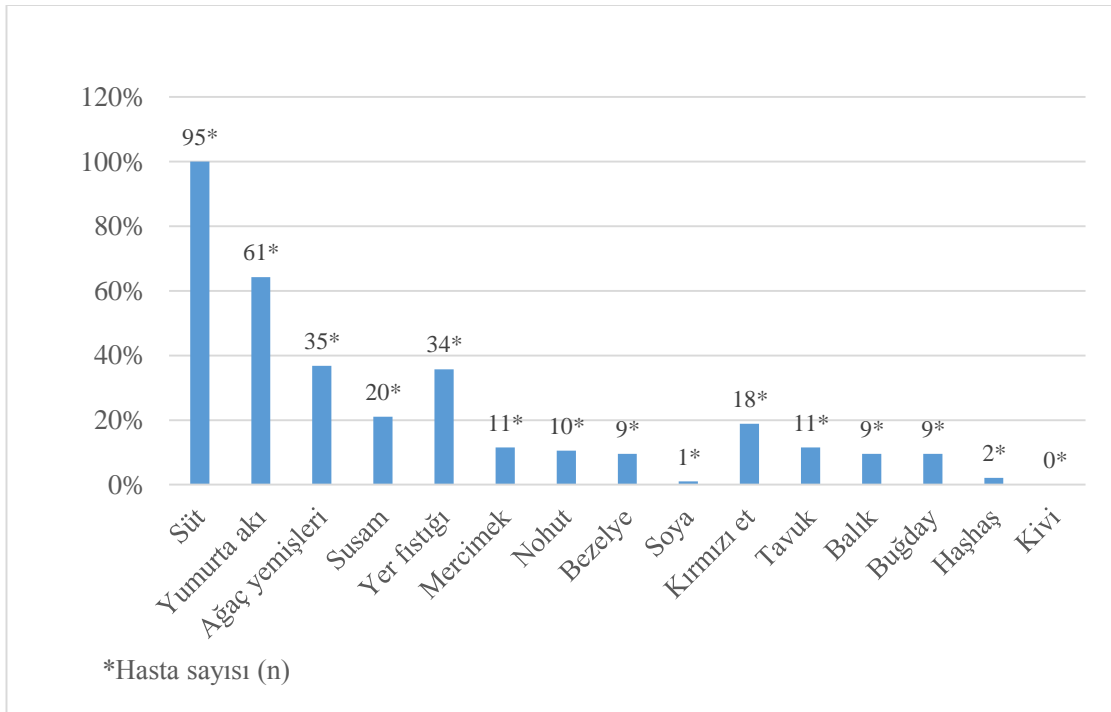
Tablo 4.4. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanıları ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=115)

	BPIAP (n=95)	BPIES (n=20)
Besin alerji özellikleri		
-İzole non-IgE	46 (%48.4)	11 (%55)
-Non-IgE ve IgE	49 (%51.6)	9 (%45)
Cinsiyet, n (%)		
-Erkek	50 (%52.6)	12 (%60)
-Kadın	45 (%47.4)	8 (%40)
Semptom başlama yaşı (ay)	2 (1-3)*	2.8 (1.5-6)*
Besin alerjisi tanı yaşı (ay)	4 (2-5)*	5 (3-6)*
Şimdiki yaş (ay)	8 (5.8-12)*	14.5 (8.2-34.5)*
Besin alerji durumu, n (%)		
-Çoklu	62 (%65.3)	12 (%60)
-Tekli	33 (%34.7)	8 (%40)
Besin alerjenleri, n (%)		
-İnek sütü	95 (%100)	15 (%75)
-Yumurta akı	61 (%64.2)	10 (%50)
-Ağaç yemişleri	35 (%36.8)	5 (%25)
-Susam	20 (%21)	3 (%15)
-Baklagiller		
Yer fıstığı	34 (%35.7)	3 (%15)
Mercimek	11 (%11.5)	2 (%10)
Nohut	10 (%10.5)	1 (%5)
Bezelye	9 (%9.5)	1 (%5)
Soya	1 (%1)	0 (%0)
-Kırmızı et	18 (%18.9)	1 (%5)
-Tavuk	11 (%11.5)	2 (%10)
-Balık	9 (%9.5)	6 (%30)
-Buğday	9 (%9.5)	4 (%20)
-Haşhaş	2 (%2.1)	0 (%0)
-Kivi	0 (%0)	0 (%0)
Semptomlar, n (%)		
-Cilt bulguları		
Egzama	41 (%43.1)	7 (%35)
Kızarıklık	14 (%14.7)	6 (%30)
Ürtiker	4 (%4.2)	4 (%25)
Anjiyoödem	1 (%1)	1 (%5)

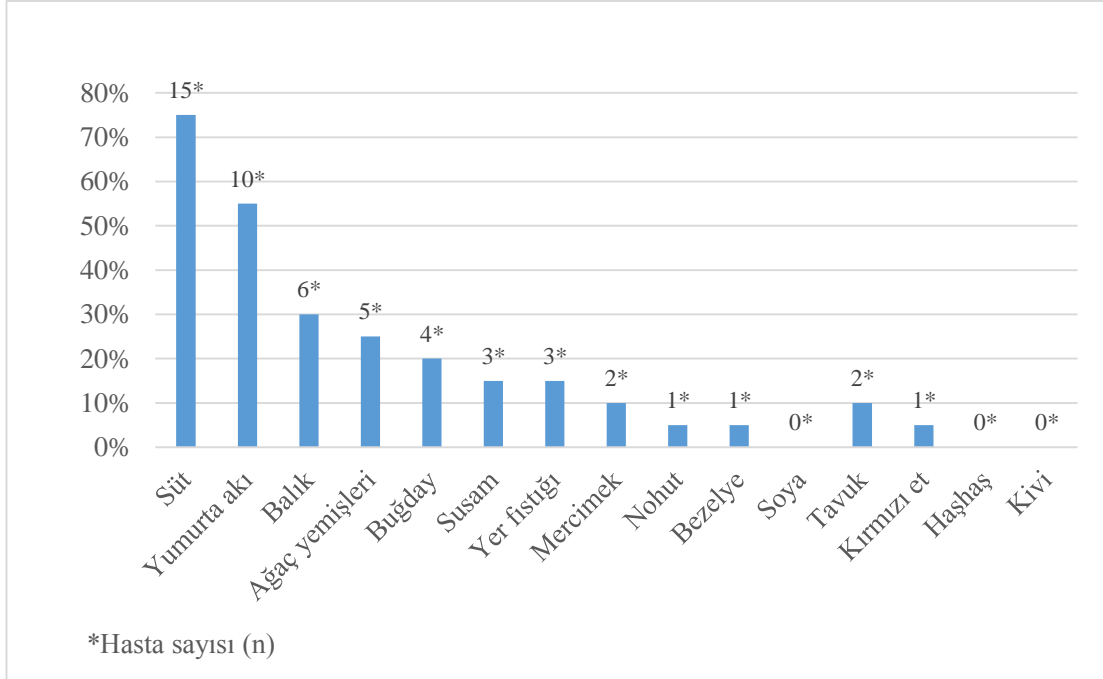
Tablo 4.4. Devam

-GİS bulguları		
Bulantı/kusma	7 (%7.4)	20 (%100)
Karın ağrısı	8 (%8.4)	9 (%45)
İshal	19 (%20)	11 (%55)
Kanlı gaita	95 (%100)	1 (%5)
-Solunum sistemi bulguları	0 (%0)	0 (%0)
-Kardiyovasküler sistem bulguları	0 (%0)	0 (%0)
-Anafilaksi	0 (%0)	1 (%5)
Eşlik eden atopik dermatit, n (%)	41 (%43.1)	7 (%35)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)	2.5 (2-3.3)*	3 (2-4)*
Eşlik eden astım, n (%)	7 (%7.4)	4 (%25)
Astım tanı yaşı (ay)	14 (8-24)*	26 (21-38.5)*
Eşlik eden alerjik rinit, n (%)	0 (%0)	1 (%5)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)	--	--
Eşlik eden aeroalerjen, n (%) (Ev tozu, polen, küf, hayvan tüyü, diğer)	1 (%1.0)	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü, n (%)	46 (%48.4)	10 (%50)
Mutlak eozinofil sayısı/mm3	300 (200-600)*	350 (175-550)*
Eozinofil yüzde değeri (%)	3.45 (2.2-5)*	3 (1.7-6.2)*
Total serum IgE (IU/L)	5.6 (2.2-26.8)*	16.9 (11.7-48)*

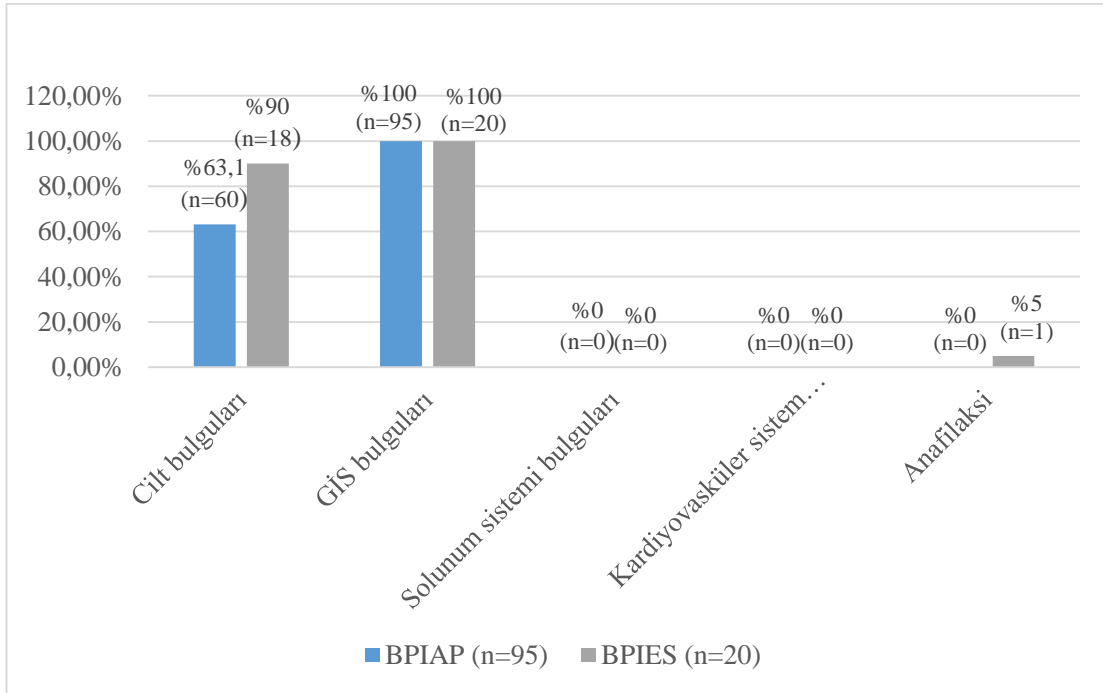
*Ortanca (çeyrekler arası aralık)



Şekil 4.8. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) tanılı hastalarda besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı (n=95)



Şekil 4.9. Besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanılı hastalarda besin alerjenlerinin sıklıklarına göre dağılımı (n=20)



Şekil 4.10. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) ve besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanılı hastalarda semptomların sıklıklarına göre dağılımı

IgE aracılı inek sütü alerjisi tanısı ile takip edilen 290 hasta değerlendirildiğinde bunların 45'inde (%15.6) yalnızca inek sütü alerjisi olduğu, 245'inde (%84.4) ise inek sütü alerjisine eşlik eden diğer besin alerjilerinin de olduğu gösterildi (Tablo 4.5.).

Tekli inek sütü alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların 29'u (%64.4); çoklu inek sütü alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların ise 166'sı (%67.8) erkek olup her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.664$). Tekli ve çoklu alerjisi olan hastaların semptom başlama yaşı ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) değerlendirildiğinde sırasıyla 5.5 ay (3-6) ve 3.5 ay (2-6) olarak saptandı ve çoklu alerjisi olan hastalarda semptomların daha erken yaşta ortaya çıktığı gösterildi ($p=0.025$). Hastaların semptomları değerlendirildiğinde ise tekli alerjisi olan hastaların 27'sinde (%60); çoklu alerjisi olan hastaların ise 217'sinde (%88.6) egzama şikayetinin olduğu gösterilmiş olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kızarıklık şikayetinin tekli alerjisi olan hastaların 14'ünde (%31.1); çoklu alerjisi olan hastaların ise 23'ünde (%9.4) olmak üzere tekli inek sütü alerjisi tanılı hastalarda daha sık olarak gözleendiği gösterilmiş olup her iki grup kıyaslandığında aradaki fark anlamlı olarak bulundu ($p=0.015$). Diğer cilt semptomları ile gastrointestinal sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem semptomları ve anafilaksi sıklıkları açısından değerlendirildiklerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6.).

Çoklu alerjisi olan hastalarda atopik dermatitin daha sık olarak eşlik ettiği ($p<0.001$) gösterilmekle birlikte her iki grup arasında atopik dermatit tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tekli alerjisi olan hastaların 10'unda (%22.2) astım, 3'ünde (%6.7) alerjik rinit; çoklu alerjisi olan hastaların ise 38'inde (%15.5) astım, 14'ünde (%5.7) alerjik rinit tanılarının eşlik ettiği gösterilmiş olup sıklıkları açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Eşlik eden aeroalerjen duyarlılıkları açısından değerlendirildiklerinde ise çoklu alerjisi olan hastalarda ev tozu alerjisinin daha sık olarak gözleendiği gösterildi ($p=0.019$). Eşlik eden diğer aeroalerjen duyarlılıkları açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tekli inek sütü alerjisi olan hastaların 17'sinde (%37.8), çoklu alerjisi olan hastaların ise 110'unda (%44.9) ailesinde atopi

öyküsü olduğu; ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gösterildi ($p=0.376$) (Tablo 4.6.).

IgE aracılı inek sütü alerjisi tanılı hastaların tanı anındaki süt spesifik IgE ortanca değeri (çeyrekler arası aralık) 2.53 kU/L (1.19-8.16) olarak bulundu (Tablo 4.5.). Diğer laboratuvar bulguları tekli ve çoklu inek sütü alerjisi olan hastalarda değerlendirildiğinde ise mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri sırasıyla 300/mm³ (225-600) ve 500/mm³ (200-1000), eozinofil yüzdesi ortanca değeri sırasıyla 3.7 (2.4-5.8) ve 5 (2.8-8.9), total serum IgE düzeyi ortanca değeri sırasıyla 22.3 IU/L (6.5-100.4) ve 63.1 IU/L (21.6-215) olarak saptanmış olup gruplar arasında her üç laboratuvar parametresi üzerinden yapılan değerlendirme de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.029$, $p=0.018$, $p<0.001$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.5. IgE aracılı inek sütü alerjisi tanılı hastaların özellikleri (n=290)

Cinsiyet†	
-Erkek	195 (%67.2)
-Kadın	95 (%32.8)
Semptom başlama yaşı (ay)*	4 (2-6)
Şimdiki yaş (ay)*	33 (8-17)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	245 (%84.4)
-Tekli	45 (%15.6)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	244 (%84.1)
• Ürtiker	108 (%37.2)
• Anjiyoödem	63 (%21.7)
• Kızarıklık	37 (%12.7)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	42 (%14.5)
• İshal	31 (%10.7)
• Karın ağrısı	19 (%6.6)
-Solunum sistemi	
• Dispne	37 (%12.8)
• Hışıltı	31 (%10.7)
• Öksürük	30 (%10.3)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	5 (%1.7)
• Senkop	3 (%1)
-Anafilaksi	55 (%19)

Tablo 4.5. Devam

Eşlik eden atopik dermatit†	244 (%84.1)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (3-5)
Eşlik eden astım†	48 (%16.6)
Astım tanı yaşı (ay)*	30 (17-43)
Eşlik eden alerjik rinit†	17 (%5.9)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (30-54)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	25 (%8.6)
-Polen	14 (%4.8)
-Hayvan tüyü	11 (%3.8)
-Küf	6 (%2.1)
-Diğer	4 (%1.4)
Ailede atopi öyküsü†	127 (%43.8)
Süt spesifik IgE (kU/L)*	2.53 (1.19-8.16)
Mutlak eozinofil sayısı/mm ³ *	500 (200-900)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	2.7 (4.5-8.1)
Total serum IgE (IU/L)*	49.5 (18.6-206.5)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.6. IgE aracılı tekli ve çoklu inek sütü alerjisi tanılı hastaların özellikleri

	Tekli (n=45)	Çoklu (n=245)	P
Cinsiyet†			0.664
-Erkek	29 (%64.4)	166 (%67.8)	
-Kadın	16 (%35.6)	79 (%32.2)	
Semptom başlama yaşı (ay)*	5.5 (3-6)	3.5 (2-6)	0.025
Semptomlar†			
-Cilt			
• Egzama	27 (%60)	217 (%88.6)	<0.001
• Ürtiker	19 (%42.2)	89 (%36.3)	0.452
• Kızarıklık	14 (%31.1)	23 (%9.4)	0.015
• Anjiyoödem	11 (%24.4)	52 (%21.2)	0.630
-Gastrointestinal sistem			
• Bulantı/kusma	4 (%8.9)	38 (%15.5)	0.356
• İshal	6 (%13.3)	25 (%10.2)	0.532
• Karın ağrısı	5 (%11.1)	14 (%5.7)	0.190
-Solunum sistemi			
• Dispne	8 (%17.8)	29 (%11.8)	0.272
• Hışıltı	8 (%17.8)	23 (%9.4)	0.094
• Öksürük	6 (%13.3)	24 (%9.8)	0.474
-Kardiyovasküler sistem			
• Hipotansiyon	1 (%2.2)	4 (%1.6)	0.572
• Senkop	0 (%0)	3 (%1.2)	1
-Anafilaksi	9 (%20)	46 (%18.8)	0.847

Tablo 4.6. Devam

Eşlik eden atopik dermatit†	27 (%60)	217 (%88.6)	<0.001
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (3-5)	3.5 (3-5)	0.948
Eşlik eden astım†	10 (%22.2)	38 (%15.5)	0.271
Astım tanı yaşı (ay)*	33 (12-45)	24 (18-42)	0.736
Eşlik eden alerjik rinit†	3 (%6.7)	14 (%5.7)	0.734
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (36-)	36 (24-64.5)	--
Eşlik eden aeroalerjen†			
-Ev tozu	0 (%0)	25 (%10.2)	0.019
-Polen	0 (%0)	14 (%5.7)	0.138
-Hayvan tüyü	1 (%2.2)	10 (%4.1)	1
-Küf	1 (%2.2)	5 (%2)	1
-Diğer	0 (%0)	4 (%1.6)	1
Ailede atopi öyküsü†	17 (%37.8)	110 (%44.9)	0.376
Mutlak eozinofil sayısı/mm ³ *	300 (225-600)	500 (200-1000)	0.029
Eozinofil yüzde değeri (%)*	3.7 (2.4-5.8)	5 (2.8-8.9)	0.018
Total serum IgE (IU/L)*	22.3 (6.5-100.4)	63.1 (21.6-215)	<0.001

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

IgE aracılı yumurta akı alerjisi tanısı ile takip edilen 344 hasta değerlendirildiğinde ise bunların 70'inde (%20.4) yalnızca yumurta akı alerjisi olduğu, 274'ünde de (%79.6) yumurta akı alerjisine eşlik eden diğer besin alerjilerinin de olduğu gösterildi (Tablo 4.7.).

Her iki grupta da erkek cinsiyet hakim olup tekli yumurta akı alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların 44'ünü (%69.2); çoklu yumurta akı alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların ise 191'ini (%69.7) erkekler oluşturmaktadı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.272). Tekli ve çoklu yumurta akı alerjisi olan hastaların semptom başlama yaşı ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) her iki grupta da 3 ay (2-6) olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterilemedi (p=0.489). Hastaların semptomları değerlendirildiğinde ürtiker, anjiyoödem, dispne ve hışıltı sıklıklarının çoklu alerjisi olan hastalarda daha fazla olduğu gösterildi. Tekli alerjisi olanların 13'ünde (%18.6) ürtiker, 2'sinde (%2.9) anjiyoödem, 3'ünde (%4.3) dispne, 2'sinde (%2.9) hışıltı; çoklu alerjisi olanların ise 101'inde (%36.9) ürtiker, 63'ünde (%23) anjiyoödem, 37'sinde (%13.5) dispne ve 32'sinde (%11.7) hışıltı şikayetleri tespit edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004, p<0.001, p=0.035, p=0.025). Diğer cilt ve solunum sistemi semptom sıklıkları ile gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem

semptom sıklıkları açısından değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tekli alerjisi olan hastaların 4'ünde (%5.7) anafilaksi öyküsü mevcut iken çoklu alerjisi olan hastaların 55'inde (%20.1) anafilaksi öyküsü olup gruplar arasındaki bu fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.004$) (Tablo 4.8.).

Tekli alerjisi olan hastaların 57'sinde (%81.4) atopik dermatit, 13'ünde (%18.6) astım, 4'ünde (%5.7) alerjik rinit; çoklu alerjisi olan hastaların ise 245'inde (%89.4) atopik dermatit, 48'inde (%17.5) astım, 17'sinde (%6.2) alerjik rinit tanılarının eşlik ettiği gösterilmiş olup sıklıkları açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde eşlik eden aeroalerjen duyarlılığı sıklıkları açısından değerlendirildiklerinde de gruplar arasında fark olmadığı gösterildi ($p>0.05$). Tekli alerjisi olan hastaların 34'ünde (%48.6), çoklu alerjisi olan hastaların ise 126'sında (%46) ailesinde atopi öyküsü olduğu gösterilmekle birlikte istatistiksel açıdan aralarında fark gösterilemedi ($p=0.699$) (Tablo 4.8.).

IgE aracılı yumurta akı alerjisi tanıli hastaların tanı anındaki yumurta akı spesifik IgE ortanca değeri (çeyrekler arası aralık) 2.05 kU/L (0.9-6.88) olarak bulundu (Tablo 4.7.). Diğer laboratuvar bulguları tekli ve çoklu yumurta akı alerjisi olan hastalarda değerlendirildiğinde ise mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri sırasıyla 400/mm³ (200-600) ve 500/mm³ (300-1000), eozinofil yüzdesi ortanca değeri sırasıyla 3.7 (2.8-5.7) ve 5.1 (2.8-8.9), total serum IgE düzeyi ortanca değeri sırasıyla 33.5 IU/L (7-86) ve 71.2 IU/L (23.2-255) olarak bulundu. Mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.074$) eozinofil yüzdesi ortanca değeri ve total serum IgE düzeyi ortanca değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.017$, $p<0.001$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.7. IgE aracılı yumurta akı alerjisi tanıli hastaların özellikleri (n=344)

Cinsiyet†	
-Erkek	235 (%68.3)
-Kadın	109 (%31.7)
Semptom başlama yaşı (ay)*	3 (2-6)
Şimdiki yaş (ay)*	16 (8-32)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	274 (%79.6)
-Tekli	70 (%20.4)

Tablo 4.7. Devam

Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	302 (%87.8)
• Ürtiker	114 (%33.1)
• Anjiyoödem	65 (%18.9)
• Kızarıklık	29 (%8.4)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	54 (%15.7)
• İshal	33 (%9.6)
• Karın ağrısı	20 (%5.8)
-Solunum sistemi	
• Dispne	40 (%11.6)
• Hışıltı	34 (%9.9)
• Öksürük	31 (%9)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	5 (%1.5)
• Senkop	3 (%0.9)
-Anafilaksi	59 (%17.2)
Eşlik eden atopik dermatit†	302 (%87.8)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (3-5)
Eşlik eden astım†	61 (%17.7)
Astım tanı yaşı (ay)*	24 (14-36)
Eşlik eden alerjik rinit†	21 (%6.1)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (24-54)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	33 (%9.6)
-Polen	23 (%6.7)
-Hayvan tüyü	14 (%4.1)
-Küf	7 (%2)
-Diğer	5 (%1.5)
Ailede atopi öyküsü†	160 (%46.5)
Yumurta akı spesifik IgE (kU/L)*	2.05 (0.9-6.88)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	500 (300-900)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	2.8 (4.8-8.4)
Total serum IgE (IU/L)*	57.7 (18.6-213)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.8. IgE aracılı tekli ve çoklu yumurta akı alerjisi tanılı hastaların özellikleri

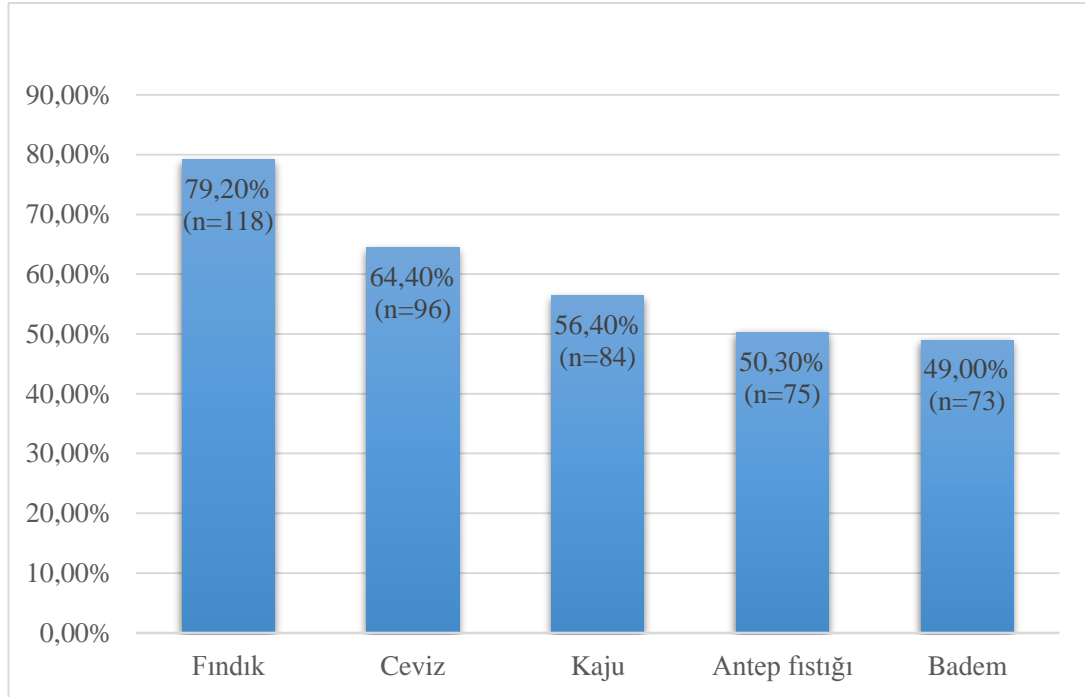
	Tekli (n=70)	Çoklu (n=274)	P
Cinsiyet†			0.272
-Erkek	44 (%62.9)	191 (%69.7)	
-Kadın	16 (%37.1)	83 (%30.3)	

Tablo 4.8. Devam

Semptom başlama yaşı (ay)*	3 (2-6)	3 (2-6)	0.489
Semptomlar†			
-Cilt			
• Egzama	57 (%81.4)	245 (%89.4)	0.068
• Ürtiker	13 (%18.6)	101 (%36.9)	0.004
• Kızarıklık	8 (%11.4)	21 (%7.6)	0.098
• Anjiyoödem	2 (%2.9)	63 (%23)	<0.001
-Gastrointestinal sistem			
• Bulantı/kusma	7 (%10)	47 (%17.2)	0.142
• İshal	6 (%8.6)	27 (%9.9)	0.745
• Karın ağrısı	4 (%5.7)	16 (%5.8)	1
-Solunum sistemi			
• Dispne	3 (%4.3)	37 (%13.5)	0.035
• Hışıltı	2 (%2.9)	32 (%11.7)	0.025
• Öksürük	2 (%2.9)	29 (%10.6)	0.058
-Kardiyovasküler sistem			
• Hipotansiyon	0 (%0)	5 (%1.8)	0.588
• Senkop	0 (%0)	3 (%1.1)	1
-Anafilaksi	4 (%5.7)	55 (%20.1)	0.004
Eşlik eden atopik dermatit†	57 (%81.4)	245 (%89.4)	0.068
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (2-4.8)	3 (3-5)	0.257
Eşlik eden astım†	13 (%18.6)	48 (%17.5)	0.847
Astım tanı yaşı (ay)*	18 (10.5-27)	30 (17-36)	0.087
Eşlik eden alerjik rinit†	4 (%5.7)	17 (%6.2)	1
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	30 (19.5-36)	36 (24-66)	0.181
Eşlik eden aeroalerjen†			
-Ev tozu	3 (%4.3)	30 (%10.9)	0.112
-Polen	4 (%5.7)	19 (%6.9)	1
-Hayvan tüyü	3 (%4.3)	11 (%4)	1
-Küf	0 (%0)	7 (%2.6)	0.352
-Diğer	0 (%0)	5 (%1.8)	0.588
Ailede atopi öyküsü†	34 (%48.6)	126 (%46)	0.699
Mutlak eozinofil sayısı/mm ³ *400 (200-600)		500 (300-1000)	0.074
Eozinofil yüzde değeri (%)*	3.7 (2.8-5.7)	5.1 (2.8-8.9)	0.017
Total serum IgE (IU/L)*	33.5 (7-86)	71.2 (23.2-255)	<0.001

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların 118'inde (%79.2) fındık, 96'sında (%64.4) ceviz, 84'ünde (%56.4) kaju, 75'inde (%50.3) antep fıstığı, 73'ünde (%49) badem alerjisi mevcut idi (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi tanılı hastalarda alerjen sıklığının dağılımı (n=149)

Bu hastaların 145'i (%97.3) çoklu besin alerjisi tanısına sahip iken 4'ü (%2.7) yalnızca ağaç yemişi alerjisi tanısı ile takip edilmekte idi. Hastaların %75.8'i erkek cinsiyette idi. Semptom başlama ve başvuru anındaki yaşı ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) sırası ile 4.5 ay (2-10.7) ve 28 ay (14-50.5) olarak bulundu. En sık görülen semptom hastaların 126'sında (%84.6) görülen egzama şikayeti olmakla birlikte ürtiker (%51.7), anjiyoödem (%36.9) ve kızarıklık (%13.4) diğer sık görülen cilt bulguları idi. Solunum sistemi semptomları sıklık sırasına göre dispne (%20.8), hışıltı (%18.1), öksürük (%13.4); GİS semptomları ise sıklık sırasına göre bulantı/kusma (%26.2), ishal (%10.1), karın ağrısı (%5.2) olarak tespit edildi. %3.4'ünde hipotansiyon, %2'sinde senkop öyküsü vardı. Hastaların 46'sında ise (%30.9) anafilaksi öyküsü mevcut idi. Eşlik eden atopik dermatit, astım ve alerjik rinit sıklıkları sırasıyla 126 hasta (%84.6), 42 hasta (%28.2) ve 20 hasta (%13.4) olarak bulunmuş olup tanı yaşı ortanca değerleri ise sırasıyla atopik dermatit için 3.5 ay (3-5.5), astım için 30 ay (23.5-48), alerjik rinit için 36 ay (24-76.5) olarak bulundu. Hastaların %14.1'inde eşlik eden ev tozu, %13.4'ünde polen, %8.7'sinde hayvan tüyü, %5.4'ünde küf ve %2.7'sinde ise diğer aeroalerjen duyarlılığı mevcut idi. 77 hastanın (%51.7) ailesinde de atopi öyküsü mevcuttu. Tanı anındaki spesifik IgE ortanca

değerleri (çeyrekler arası aralık) fındık için 10.3 kU/L (2.38-14.1), ceviz için 3.66 kU/L (1.02-12.32), kaju için 5.05 kU/L (1.09-12.4), antep fıstığı için 8.86 kU/L (2.48-19.02), badem için 2.55 kU/L (1.05-5.05) olarak bulundu. Diğer laboratuvar parametreleri tüm grupta değerlendirildiğinde ise mutlak eozinofil sayısı ortalama değeri, eozinofil yüzdesi ortalama değeri ve total serum IgE düzeyi ortalama değeri sırası ile 500/mm³ (300-1000), 5.2 (2.9-8.9), 139 IU/L (41.3-373.5) olarak bulundu (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi tanımlı hastaların özellikleri (n=149)

Cinsiyet†	
-Erkek	113 (%75.8)
-Kadın	36 (%24.2)
Semptom başlama yaşı (ay)*	4.5 (2-10.7)
Şimdiki yaş (ay)*	28 (14-50.5)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	145 (%97.3)
-Tekli	4 (%2.7)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	126 (%84.6)
• Ürtiker	77 (%51.7)
• Anjiyoödem	55 (%36.9)
• Kızarıklık	20 (%13.4)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	39 (%26.2)
• İshal	15 (%10.1)
• Karın ağrısı	8 (%5.2)
-Solunum sistemi	
• Dispne	31 (%20.8)
• Hışıltı	27 (%18.1)
• Öksürük	20 (%13.4)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	5 (%3.4)
• Senkop	3 (%2)
-Anafilaksi	46 (%30.9)
Eşlik eden atopik dermatit†	126 (%84.6)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3.5 (3-5.5)
Eşlik eden astım†	42 (%28.2)
Astım tanı yaşı (ay)*	30 (23.5-48)
Eşlik eden alerjik rinit†	20 (%13.4)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (24-76.5)

Tablo 4.9. Devam

Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	21 (%14.1)
-Polen	20 (%13.4)
-Hayvan tüyü	13 (%8.7)
-Küf	8 (%5.4)
-Diğer	4 (%2.7)
Ailede atopi öyküsü†	77 (%51.7)
Spesifik IgE (kU/L)*	
-Fındık	10.3 (2.38-14.1)
-Ceviz	3.66 (1.02-12.32)
-Kaju	5.05 (1.09-12.4)
-Antep fıstığı	8.86 (2.48-19.02)
-Badem	2.55 (1.05-5.05)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	500 (300-1000)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	5.2 (2.9-8.9)
Total serum IgE (IU/L)*	139 (41.3-373.5)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

IgE aracılı susam alerjisi tanısı ile takip edilen 86 hastanın özellikleri değerlendirildiğinde ise hastaları 63'ünün (%73.3) erkek, 23'ünün (%26.7) kadın olduğu görüldü. Hastaların tamamı çoklu besin alerjisi tanısına sahip idi. Semptom başlama yaşı ve başvurudaki yaşı ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) sırası ile 3 ay (2-8.2) ve 22 ay (15-41) olarak bulundu. En sık görülen semptomlar sıklık sıralarına göre cilt bulguları (%89.5 egzama, %45.3 ürtiker, %34.9 anjiyoödem, %9.3 kızarıklık), solunum sistemi bulguları (%22.1 dispne, %15.1 hışıltı, %14 öksürük), gastrointestinal sistem bulguları (%25.6 bulantı/kusma, %5.8 ishal, %3.5 karın ağrısı) ve kardiyovasküler sistem bulguları (%3.5 hipotansiyon, %2.3 senkop) şeklinde idi. Hastaların 29'unda (%33.7) anafilaksi öyküsü mevcuttu. 77 hastada (%89.5) eşlik eden atopik dermatit, 25 hastada (%29.1) eşlik eden astım, 9 hastada (%10.5) ise eşlik eden alerjik rinit tanısı vardı. Tanı yaşı ortanca değerleri atopik dermatit için 3 ay (3-5.5), astım için 30 ay (19.5-39), alerjik rinit için 36 ay (24-90) olarak bulundu. Hastaların %18.6'sında ev tozu, %10.5'inde polen, %8.1'inde hayvan tüyü, %3.5'inde küf, %1.2'sinde ise diğer aeroalerjen duyarlılıkları mevcut idi. 50 hastanın (%58.1) ailesinde de atopi öyküsü vardı. Tanı anındaki spesifik IgE değeri, mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve total serum IgE düzeyi ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) sırası ile 7.34 kU/L (1.58-14.6), 600/mm³ (400-1100), 6.4 (3.7-10) ve 171 IU/L (65.5-442) olarak bulundu (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. IgE aracılı susam alerjisi tanıli hastaların özellikleri (n=86)

Cinsiyet†	
-Erkek	63 (%73.3)
-Kadın	23 (%26.7)
Semptom başlama yaşı (ay)*	3 (2-8.2)
Şimdiki yaş (ay)*	22 (15-41)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	86 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	77 (%89.5)
• Ürtiker	39 (%45.3)
• Anjiyoödem	30 (%34.9)
• Kızarıklık	8 (%9.3)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	22 (%25.6)
• İshal	5 (%5.8)
• Karın ağrısı	3 (%3.5)
-Solunum sistemi	
• Dispne	19 (%22.1)
• Hışıltı	13 (%15.1)
• Öksürük	12 (%14)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	3 (%3.5)
• Senkop	2 (%2.3)
-Anafilaksi	29 (%33.7)
Eşlik eden atopik dermatit†	77 (%89.5)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (3-5.5)
Eşlik eden astım†	25 (%29.1)
Astım tanı yaşı (ay)*	30 (19.5-39)
Eşlik eden alerjik rinit†	9 (%10.5)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (24-90)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	16 (%18.6)
-Polen	9 (%10.5)
-Hayvan tüyü	7 (%8.1)
-Küf	3 (%3.5)
-Diğer	1 (%1.2)
Ailede atopi öyküsü†	50 (%58.1)
Susam spesifik IgE (kU/L)*	7.34 (1.58-14.6)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	600 (400-1100)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	6.4 (3.7-10)
Total serum IgE (IU/L)*	171 (65.5-442)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

IgE aracılı yer fıstığı alerjisi tanısı ile takip edilen 76 hastanın 60'ı (%78.9) erkek, 16'sı ise (%21.1) kadın cinsiyette idi. Semptom başlama ve başvuru anındaki yaşlarının ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) sırasıyla 4.8 ay (2-9.8) ve 34 ay (17.2-62) olarak bulundu. Hastaların tamamı çoklu besin alerjisi tanısı ile takip edilmekte idi. En sık görülen semptomlar sıklık sıralarına göre cilt bulguları (%62 egzama, %53.9 ürtiker, %39.5 anjiyoödem, %11.8 kızarıklık), solunum sistemi bulguları (%26.3 dispne, %21.1 hışıltı, %15.8 öksürük), gastrointestinal sistem bulguları (%25 bulantı/kusma, %9.2 ishal, %6.6 karın ağrısı) ve kardiyovasküler sistem bulguları (%3.9 hipotansiyon, %2.6 senkop) idi. Hastaların 27'sinde (%35.5) anafilaksi öyküsü mevcuttu. 62 hastada (%81.6) eşlik eden atopik dermatit, 25 hastada (%32.9) eşlik eden astım, 10 hastada (%13.2) ise eşlik eden alerjik rinit tanısı vardı. Tanı yaşı ortanca değerleri atopik dermatit için 3.5 ay (2.8-6), astım için 30 ay (23-36), alerjik rinit için 36 ay (24-101.5) olarak bulundu. Hastaların %15.8'inde polen, %13.2'sinde ev tozu, %11.8'inde hayvan tüyü, %3.9'unda küf, %1.3'ünde ise diğer aeroalerjen duyarlılıkları mevcut idi. 43 hastanın (%56.6) ailesinde de atopi öyküsü vardı. Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde tanı anındaki spesifik IgE değeri, mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve total serum IgE düzeyi ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) sırası ile 3.63 kU/L (1.24-9.52), 600/mm³ (300-1100), 5.9 (3-9.5) ve 212.5 IU/L (65.1-482) olarak bulundu (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. IgE aracılı yer fıstığı alerjisi tanılı hastaların özellikleri (n=76)

Cinsiyet†	
-Erkek	60 (%78.9)
-Kadın	16 (%21.1)
Semptom başlama yaşı (ay)*	4.8 (2-9.8)
Şimdiki yaş (ay)*	34 (17.2-62)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	76 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	62 (%81.6)
• Ürtiker	41 (%53.9)
• Anjiyoödem	30 (%39.5)
• Kızarıklık	9 (%11.8)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	19 (%25)
• İshal	7 (%9.2)

Tablo 4.11. (Devam)	
• Karın ağrısı	5 (%6.6)
-Solunum sistemi	
• Dispne	20 (%26.3)
• Hışıltı	16 (%21.1)
• Öksürük	12 (%15.8)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	3 (%3.9)
• Senkop	2 (%2.6)
-Anafilaksi	27 (%35.5)
Eşlik eden atopik dermatit†	62 (%81.6)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3.5 (2.8-6)
Eşlik eden astım†	25 (%32.9)
Astım tanı yaşı (ay)*	30 (23-36)
Eşlik eden alerjik rinit†	10 (%13.2)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (24-101.5)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Polen	12 (%15.8)
-Ev tozu	10 (%13.2)
-Hayvan tüyü	9 (%11.8)
-Küf	3 (%3.9)
-Diğer	1 (%1.3)
Ailede atopi öyküsü†	43 (%56.6)
Yer fıstığı spesifik IgE (kU/L)*	3.63 (1.24-9.52)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	600 (300-1100)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	5.9 (3-9.5)
Total serum IgE (IU/L)*	212.5 (65.1-482)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Diğer sık görülen IgE aracılı besin alerjileri ise mercimek, buğday, haşhaş, nohut ve balık alerjisi olarak bulundu. Bu gruplara ait hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.12., Tablo 4.13., Tablo 4.14., Tablo 4.15. ve Tablo 4.16.'da verilmiştir.

Bu hastaların hepsinde de çoklu besin alerjisi olup, tek başına mercimek, buğday, haşhaş, nohut ve balık alerjisi tanısı olan hasta yoktu. Diğer gruplarla benzer şekilde bu besin alerjileri de erkeklerde daha sık olarak görülmekte idi. 41 mercimek alerjisi tanılı hastanın %75.6'sı, 34 buğday alerjisi tanılı hastanın %73.3'ü, 21 haşhaş alerjisi tanılı hastanın %76.2'si, 19 nohut alerjisi tanılı hastanın %78.9'u, 15 balık alerjisi tanılı hastanın ise %80'i erkek idi. Semptom başlama ve başvuru anındaki yaşlarının ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) bu hastalarda sırasıyla mercimek

için 6 ay (2-11.5) ve 26 ay (14.5-41); buğday için 3 ay (2-6) ve 20 ay (13-35.2); haşhaş için 6 ay (2-8) ve 35 ay (18.5-82); nohut için 4 ay (2-8) ve 32 ay (20-50); balık için 12 ay (3-17) ve 27 ay (12-88) olarak bulundu. En sık görülen semptom bütün gruplarda egzama, en sık eşlik eden atopik hastalık yine bütün gruplarda atopik dermatit idi. Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde tanıdaki spesifik IgE değeri, mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve total serum IgE düzeyi ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) sırası ile mercimek için 3.83 kU/L (1.47-10.8), 900/mm³ (400-1250), 6 (4.1-18.9), 167 IU/L (40.8-492); buğday için 6.65 kU/L (1.95-21.32), 1100/mm³ (600-2150), 8.9 (4.3-16.9), 209.5 IU/L (63.8-563); haşhaş için 1.46 kU/L (0.73-2.95), 600/mm³ (300-1100), 7.2 (2.5-9.1), 243 IU/L (62.9-511); nohut için 2.51 kU/L (1.4-7.74), 900/mm³ (500-1400), 8.4 (4.3-12.2), 171 IU/L (49.5-411); balık için ise 0.79 kU/L (0.35-5.15), 700/mm³ (400-1000), 6.1 (3.5-8.4), 67.8 IU/L (26.2-167) olarak bulundu.

Tablo 4.12. IgE aracılı mercimek alerjisi tanılı hastaların özellikleri (n=41)

Cinsiyet†	
-Erkek	31 (%75.6)
-Kadın	10 (%24.4)
Semptom başlama yaşı (ay)*	6 (2-11.5)
Şimdiki yaş (ay)*	26 (14.5-41)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	41 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	37 (%90.2)
• Ürtiker	22 (%53.7)
• Anjiyoödem	13 (%31.7)
• Kızarıklık	3 (%2.9)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	13 (%31.7)
• İshal	3 (%7.3)
• Karın ağrısı	4 (%9.8)
-Solunum sistemi	
• Dispne	8 (%19.5)
• Hışıltı	7 (%17.1)
• Öksürük	6 (%14.6)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	2 (%4.9)
• Senkop	2 (%4.9)

Tablo 4.12. Devam	
-Anafilaksi	14 (%34.1)
Eşlik eden atopik dermatit†	37 (%90.2)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3.5 (2-5)
Eşlik eden astım†	8 (%19.5)
Astım tanı yaşı (ay)*	36 (25.5-54)
Eşlik eden alerjik rinit†	3 (%7.3)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (24-)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	9 (%22)
-Polen	4 (%9.8)
-Hayvan tüyü	4 (%9.8)
-Küf	2 (%4.9)
-Diğer	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü†	23 (%56.1)
Mercimek spesifik IgE (kU/L)*	3.83 (1.47-10.8)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	900 (400-1250)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	8 (4.1-18.9)
Total serum IgE (IU/L)*	167 (40.8-492)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.13. IgE aracılı buğday alerjisi tanılı hastaların özellikleri (n=34)

Cinsiyet†	
-Erkek	25 (%73.5)
-Kadın	9 (%26.5)
Semptom başlama yaşı (ay)*	3 (2-6)
Şimdiki yaş (ay)*	20 (13-35.2)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	34 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	32 (%94.1)
• Ürtiker	16 (%47.1)
• Anjiyoödem	11 (%32.4)
• Kızarıklık	1 (%2.9)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	8 (%23.5)
• İshal	3 (%8.8)
• Karın ağrısı	1 (%2.9)
-Solunum sistemi	
• Dispne	7 (%20.6)
• Hışıltı	5 (%14.7)
• Öksürük	6 (%17.6)
-Kardiyovasküler sistem	0 (%0)

Tablo 4.13. Devam	
-Anafilaksi	10 (%29.4)
Eşlik eden atopik dermatit†	32 (%94.1)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (2-5)
Eşlik eden astım†	4 (%11.8)
Astım tanı yaşı (ay)*	36 (27-54)
Eşlik eden alerjik rinit†	3 (%8.8)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	36 (57-)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	7 (%20.6)
-Polen	2 (%5.9)
-Hayvan tüyü	2 (%5.9)
-Küf	0 (%0)
-Diğer	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü†	18 (%52.9)
Buğday spesifik IgE (kU/L)*	6.65 (1.95-21.32)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	1100 (600-2150)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	8.9 (4.3-16.9)
Total serum IgE (IU/L)*	209.5 (63.8-563)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.14. IgE aracılı haşhaş alerjisi tanıli hastaların özellikleri (n=21)

Cinsiyet†	
-Erkek	16 (%76.2)
-Kadın	5 (%23.8)
Semptom başlama yaşı (ay)*	6 (2-8)
Şimdiki yaş (ay)*	35 (18.5-82)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	21 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	19 (%90.5)
• Ürtiker	12 (%57.1)
• Anjiyoödem	9 (%42.9)
• Kızarıklık	2 (%9.5)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	6 (%28.6)
• İshal	1 (%4.8)
• Karın ağrısı	0 (%0)
-Solunum sistemi	
• Dispne	9 (%42.9)
• Hışıltı	8 (%38.1)
• Öksürük	6 (%28.6)

Tablo 4.14. (Devam)	
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	1 (%4.8)
• Senkop	0 (%0)
-Anafilaksi	9 (%42.9)
Eşlik eden atopik dermatit†	19 (%90.5)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	4 (2-6)
Eşlik eden astım†	9 (%42.9)
Astım tanı yaşı (ay)*	36 (28.5-66)
Eşlik eden alerjik rinit†	4 (%19)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	60 (27-93)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	1 (%4.8)
-Polen	4 (%19)
-Hayvan tüyü	2 (%9.5)
-Küf	0 (%0)
-Diğer	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü†	10 (%47.6)
Haşhaş spesifik IgE (kU/L)*	1.46 (0.73-2.95)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	600 (300-1100)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	7.2 (2.5-9.1)
Total serum IgE (IU/L)*	243 (62.9-511)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.15. IgE aracılı nohut alerjisi tanılı hastaların özellikleri (n=19)

Cinsiyet†	
-Erkek	15 (%78.9)
-Kadın	4 (%21.1)
Semptom başlama yaşı (ay)*	4 (2-8)
Şimdiki yaş (ay)*	32 (20-50)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	19 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	18 (%94.7)
• Ürtiker	13 (%68.4)
• Anjiyoödem	10 (%52.6)
• Kızarıklık	0 (%0)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	6 (%31.6)
• İshal	1 (%5.3)
• Karın ağrısı	2 (%10.5)
-Solunum sistemi	
• Dispne	5 (%26.3)

Tablo 4.15. (Devam)	
• Hışılta	5 (%26.3)
• Öksürük	4 (%21.1)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	2 (%10.5)
• Senkop	2 (%10.5)
-Anafilaksi	9 (%47.4)
Eşlik eden atopik dermatit†	18 (%94.7)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3 (2-4.2)
Eşlik eden astım†	5 (%26.3)
Astım tanı yaşı (ay)*	36 (33-48)
Eşlik eden alerjik rinit†	2 (%10.5)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	57 (36-)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	3 (%15.8)
-Polen	2 (%10.5)
-Hayvan tüyü	2 (%10.5)
-Küf	0 (%0)
-Diğer	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü†	11 (%57.9)
Nohut spesifik IgE (kU/L)*	2.51 (1.4-7.74)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	900 (500-1400)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	8.4 (4.3-12.2)
Total serum IgE (IU/L)*	171 (49.5-411)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

Tablo 4.16. IgE aracılı balık alerjisi tanılı hastaların özellikleri (n=15)

Cinsiyet†	
-Erkek	12 (%80)
-Kadın	3 (%20)
Semptom başlama yaşı (ay)*	12 (3-17)
Şimdiki yaş (ay)*	27 (12-88)
Besin alerji durumu†	
-Çoklu	15 (%100)
-Tekli	0 (%0)
Semptomlar†	
-Cilt	
• Egzama	11 (%73.3)
• Ürtiker	8 (%53.3)
• Anjiyoödem	7 (%46.7)
• Kızarıklık	1 (%6.6)
-Gastrointestinal sistem	
• Bulantı/kusma	5 (%33.3)
• İshal	1 (%6.7)
• Karın ağrısı	2 (%13.3)

Tablo 4.16. (Devam)	
-Solunum sistemi	
• Dispne	4 (%26.7)
• Hışıltı	3 (%20)
• Öksürük	2 (%13.3)
-Kardiyovasküler sistem	
• Hipotansiyon	4 (%26.7)
• Senkop	2 (%13.3)
-Anafilaksi	7 (%46.7)
Eşlik eden atopik dermatit†	11 (%73.3)
Atopik dermatit tanı yaşı (ay)*	3.5 (3-5.5)
Eşlik eden astım†	3 (%20)
Astım tanı yaşı (ay)*	30 (24-)
Eşlik eden alerjik rinit†	2 (%13.3)
Alerjik rinit tanı yaşı (ay)*	90 (36-)
Eşlik eden aeroalerjen†	
-Ev tozu	2 (%13.3)
-Polen	2 (%13.3)
-Hayvan tüyü	2 (%13.3)
-Küf	0 (%0)
-Diğer	0 (%0)
Ailede atopi öyküsü†	9 (%60)
Balık spesifik IgE (kU/L)*	0.79 (0.35-5.15)
Mutlak eozinofil sayısı/mm³*	700 (400-1000)
Eozinofil yüzde değeri (%)*	6.1 (3.5-8.4)
Total serum IgE (IU/L)*	67.8 (26.2-167)

†: n (%) *: Ortanca (çeyrekler arası aralık)

5. TARTIŞMA

Besin alerjisinin gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte son 10-20 yılda özellikle gelişmiş ülkelerde artmakta olduğu gösterilmiştir. Amerika'da 1997 ve 2007 yılları karşılaştırıldığında hasta ve/veya ebeveyni tarafından bildirilen besin alerjisi sıklığı 2007 yılında %18 daha yüksek olarak bulunmuştur (107). Bunun nedeni tek başına besin alerjisi sıklığının artmış olması değil; besin alerjisi hakkındaki farkındalığın, yapılan çalışmaların, ayrılan fonların ve bu durumu etkileyecek diğer birçok faktörün de artmış olmasıdır.

Bock ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 480 çocuk doğumlarından üçüncü yaşlarına kadar prospektif olarak izlenmiş, hasta ve/veya ailesi tarafından bildirilen ters besin reaksiyonu sıklığı %28 iken bunların sadece %8'inin besin alerjisi olduğu tanısal testler ile konfirme edilmiştir (108). Young ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise besin alerjisi sıklığı genel popülasyonda yaklaşık olarak %1-2 arasında bildirilmiştir (109). Bu çalışmaların ışığında literatürdeki son çalışmalar değerlendirildiğinde besin alerjisinin genel popülasyonun %1-2'sinden fazlasını; ancak %10'undan azını etkilediği gösterilmiştir (110).

Besin alerjileri IgE aracılı, IgE aracılı olmayan ve mikst tipte (hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan) mekanizmalarla ortaya çıkabilir. IgE aracılı besin alerjileri toplumda daha sık olarak görülmektedir, sıklığı genel popülasyonda %0.4-10 kadardır (32). Amerika'da yapılan son çalışmalarda ise IgE aracılı besin alerjisi sıklığı %3.5-4 olarak belirtilmiştir (70). Non IgE aracılı mekanizmalarla ortaya çıkan besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) ve besin proteini ilişkili enteropati (BPE) prevalansları ile mikst tipte mekanizmalarla ortaya çıkan alerjik eozinofilik özefajit (EoE), alerjik eozinofilik gastrit, alerjik eozinofilik gastroenterit (EGE), alerjik eozinofilik kolit prevalansları hakkında ise yeterli çalışma yoktur. Prospektif bir kohort çalışmasında rektal kanama ile başvuran 22 hasta değerlendirilmiş, 14'ü (%63.6) BPIAP tanısı almıştır (111). Yapılan diğer bir prospektif kohort çalışmasında ise 13019 hasta değerlendirilmiş, izole rektal kanama ile başvuran 25 hastanın 1'i akut gastroenterit, 1'i anal fissür, 2'si inek sütü ilişkili BPIES, 21'i ise inek sütü ilişkili BPIAP tanısı almış, çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında BPIAP sıklığı %0.16 olarak bulunmuştur. Aynı

çalışmada bu BPIAP tanılı 21 hastanın 2'sinde inek sütü DPT pozitif olarak bulunmuştur (112). Yine 13019 hastanın değerlendirildiği prospektif başka bir çalışmada hastaların 44'ü inek sütü ilişkili BPIES tanısı almış ve çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında BPIES sıklığı %0.34 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların 8'inde IgE aracılı inek sütü alerjisinin de eşlik ettiği belirtilmiştir (113). Zaten özellikle inek sütü ilişkili besin proteini ilişkili enterokolit sendrom (BPIES) tanılı hastalarda %35'e kadar, besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) tanılı hastalarda ise %19'a kadar spesifik IgE pozitifliği de görüldüğü daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (33). Türkiye'de yapılan bir çalışmada BPIAP tanılı 132 hastanın 61'inde inek sütü DPT pozitifliği, 18'inde ise inek sütü spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır (114). Yine Türkiye'de BPIAP ve BPIES tanılı hastalarla yapılan başka bir çalışmada da BPIAP tanılı 37 hastanın %2.6'sında, BPIES tanılı 27 hastanın ise %7.7'sinde eşlik eden IgE aracılı besin alerjilerinin de olduğu gösterilmiştir (115).

Bizim çalışmamızda hastaların 422'si (%78.6) IgE aracılı besin alerjisi, 57'si (%10.6) non-IgE aracılı besin alerjisi, 58'i ise (%10.8) non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısına sahip idi. Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanılı hasta grubuna non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı alıp izlemde IgE aracılı besin alerjisi gelişen ve/veya bazı besinler için non-IgE, bazı besinler için ise IgE aracılı mekanizmalarla reaksiyon gösteren hastalar dahil edildi. Sadece non-IgE aracılı besin alerjisi tanısına sahip hastaların %80.7'si BPIAP; %19.3'ü ise BPIES şeklinde karşımıza çıktı. Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların ise %84.5'inin non-IgE komponentini BPIAP, %15.5'inin ise BPIES tanılı hastalar oluşturmakta idi. Çalışmaya katılan popülasyonda BPE gibi IgE aracılı olmayan mekanizmalarda ortaya çıkan besin alerjisi tanılı ve alerjik eozinofilik özefajit, alerjik eozinofilik gastrit, alerjik eozinofilik gastroenterit, alerjik eozinofilik kolit gibi mikst mekanizmalarla ortaya çıkan besin alerjisi tanılı hastalar yer almadığı için sıklıkları belirlenemedi.

Besin alerjisi genel olarak kadın ve erkek cinsiyeti benzer oranlarda etkilemekle birlikte erkeklerde bir miktar daha sık olarak gözlenmektedir (5). Venter ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan bir çalışmada besin ilişkili reaksiyon tarifleyen hasta sıklığı erkeklerde %55.3, kadınlarda %44.3 (116); Hu ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada ise besin alerjisi tanılı hasta sıklığı erkeklerde

%54.4, kadınlarda %45.6 (117) olarak bulunmuştur. Yavuz ve arkadaşları tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında yürütülen çalışmada ise IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hasta sıklığı erkeklerde %69.8 kadınlarda ise %30.2 olarak bildirilmiştir (8). İnek sütü ilişkili BPIES ile ilgili yapılan bir çalışmada sıklık erkeklerde %52.3, kadınlarda %47.7 (113); inek sütü ilişkili BPIAP ile ilgili yapılan bir çalışmada ise sıklık erkeklerde %57, kadınlarda %43 olarak bildirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her üç besin alerji grubunda da (IgE aracılı, non-IgE aracılı, non-IgE ve IgE aracılı) erkek cinsiyetin hakim olduğu gösterilmiştir. Yine benzer şekilde alerjene spesifik bakıldığında da tüm besin gruplarında erkeklerde alerji sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.

Besin ilişkili alerjik reaksiyonlar tek bir besine karşı gelişebileceği gibi birden fazla sayıda besine karşı da gelişebilir. Çoklu besin alerjisinin gerçek prevalansı hakkında çapraz reaksiyon, yalancı pozitif DPT ve/veya spesifik IgE sonuçları ve geçirilmiş besin ilişkili reaksiyondan ileri gelen endişe nedeni ile yeterli bilgi yoktur (118). Amerika'da 18 yaşın altındaki çocukların dahil edildiği bir çalışmada 38480 hasta değerlendirilmiş, besin alerjisi prevalansı %8 olarak bulunmuş ve bu hastaların %30.4'ünün çoklu besin alerjisine sahip olduğu gösterilmiştir (119). Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise besin alerjisi tanısı ile takip edilen 602 hastanın %78'i klinik reaksiyon, pozitif DPT ve/veya alerjen spesifik IgE sonuçları ile çoklu besin alerjisi olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada eşlik eden diğer atopik durumlarla birlikte çoklu besin alerjisi sıklığının daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (120). Köksal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) tanılı 132 çocuk değerlendirilmiş, en sık alerjen inek sütü ve yumurta olmakla birlikte bu hastaların %34.1'inin birden fazla besine alerjisi olduğu; ancak tekli veya çoklu besin alerji durumunun klinik prezentasyonda bir farklılık yaratmadığı gösterilmiştir (114).

Bizim çalışmamızda ise çoklu besin alerjisi olan hastalar çoğunlukta ve IgE aracılı besin alerjisi olan hastaların %71.8'ini, non-IgE aracılı besin alerjisi olan hastaların %50.9'unu, non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi olan hastaların ise %77.6'sını oluşturmaktaydı. IgE aracılı inek sütü alerjilerinin %84.4'ü, yumurta akı

alerjilerinin %79.6'sı, ağaç yemişi alerjilerinin ise %97.3'ü çoklu besin alerjisi şeklinde karşımıza çıktı.

Genel popülasyona bakıldığında dünyada en sık bildirilen besin alerjenleri inek sütü ve yumurta olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte besin alerjenleri yaşa, etnik ve nutrisyonel farklılıklara göre değişiklik gösterebilmektedir. Amerika'da yapılan çalışmalarda inek sütü alerjisi sıklığı çocuklarda %2.5, erişkinlerde %0.3; yumurta alerjisi sıklığı çocuklarda %1.3, erişkinlerde %0.2; yer fıstığı alerjisi sıklığı çocuklarda %0.8, erişkinlerde %0.6; ağaç yemişi alerjisi sıklığı çocuklarda %0.2, erişkinlerde %0.5; balık alerjisi sıklığı çocuklarda %0.1, erişkinlerde %0.4; kabuklu deniz ürünleri alerjisi sıklığı çocuklarda %0.1, erişkinlerde %2 olarak bulunmuştur (70). Amerika'da yapılan kesitsel bir kohort çalışmasında ise en sık besin alerjenleri yer fıstığı (%2.6), inek sütü (%2.2), yumurta (%1.8), kabuklu deniz ürünleri (%1.5) ve soya (%0.7) olarak belirlenmiştir (121). Gupta ve arkadaşları tarafından yine Amerika'da yapılan bir çalışmada da yer fıstığı alerjisi %25.2, inek sütü alerjisi %21.1, kabuklu deniz ürünleri alerjisi ise %17.2 sıklığında bulunmuştur (119). Farklı ülkelerin farklı beslenme şekilleri göz önüne alınarak Amerika'da yer fıstığı alerji sıklığının tüketimle de ilişkili olarak her geçen yıl artmakta olduğu yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte yine genetik ve çevresel faktörlere (lokal diyet gibi) bağlı olarak Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde susam ve baklagil; İskandinav ülkeleri ve Kanada'da ise balık ve kabuklu deniz ürünleri alerji sıklığının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu söylenebilir. Kanada'da Ben-Shoshan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada besin alerjileri sıklığı yer fıstığı için %1, ağaç yemişleri için %1.22, balık için %0.51, kabuklu deniz ürünleri için %1.6 ve susam için %0.1 olarak bulunmuştur (122). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda 2002 ve 2009 yılları arasında yürütülen çalışmada IgE aracılı besin alerjisi tanısı alan çocuklarda en sık yumurta (%57.8) ve inek sütü (%55.9) alerjisi saptanmıştır. Bu alerjileri sırasıyla fındık (%21.9), yer fıstığı (%11.7), ceviz (%7.6), mercimek (%7), buğday (%5.7) ve kırmızı et (%5.7) izlemiştir. Yine aynı çalışmada bir yaş altı çocuklarda en sık yumurta ve inek sütü alerjisi gözlenirken, bir yaş üstü çocuklarda ise fındık ve yer fıstığı alerjisi daha yüksek oranda saptanmıştır (8).

Besin alerjisi genellikle çocukluk yaş grubunda görülmektedir ve üç yaşın altındaki çocuklarda sıklığı %6 olarak belirtilmiştir. İlerleyen yaşla birlikte besin alerjisi sıklığı giderek azalmaktadır. Yapılan son çalışmalarda Amerikalı çocuklarda besin alerjisi sıklığı %6, erişkinlerde ise %3.7 olarak bildirilmiştir (70). Amerika’da yapılan kesitsel bir kohort çalışmasında 33200 çocuk değerlendirilmiş, besin alerjisi sıklığı tüm yaş gruplarında %6.7 olarak bulunmakla birlikte prevalansın 0-3 yaşları arasında pik yaptığı (%5.7) gösterilmiştir. Aynı çalışmada ilk beş yaşta besin alerjisi insidansı %8.2 olup pik tanı yaşı ise 12-17 ay (%1.9) olarak belirlenmiştir. İnek sütü, yumurta ve soya alerjilerinin en sık 0-3 yaş arasında (%2.6, %2.1, %0.8) gözleendiği bildirilirken yer fıstığı alerjisinin en sık 3-5 yaş arasında (%2.1); kabuklu deniz ürünleri alerjisinin ise en sık 14-17 yaş arasında (%1.6) gözleendiği bildirilmiştir (121). İngiltere’de yapılan bir kohort çalışmasında ise bir yaşında herhangi bir besin alerjenine duyarlılık %2.2 olarak belirtilmiş olup en sık yumurta alerjisi (%1.8); iki yaşında herhangi bir besin alerjenine duyarlılık %3.8 olarak belirtilmiş olup en sık yumurta alerjisi (%2.1); üç yaşında herhangi bir besin alerjenine duyarlılık ise %4.5 olarak belirtilmiş olup en sık yer fıstığı alerjisi (%2.0) bildirilmiştir (123). BPIAP semptomları ise genellikle ilk birkaç gün ile 6 ay arasında ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada inek sütü ilişkili BPIAP semptom başlama zamanı 52.9 ± 49.6 gün (112) olarak bildirilirken başka bir çalışmada BPIAP semptom başlama zamanı 2.8 ± 1.8 ay olarak belirtilmiş ve en sık alerjenler inek sütü (%97.7) ve yumurta (%22) olarak belirlenmiştir (114). BPIES semptom başlama zamanı alerjen maruziyet zamanına göre değişmekle birlikte Avustralya’da yapılan bir çalışmada semptom yaşı 5 ay (4-6); tanı yaşı ise 7 ay (5.5-11) olarak bildirilmiş ve en sık sorumlu alerjenler olarak pirinç (%45), inek sütü (%33), yumurta (%12) saptanmıştır (124). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 37 BPIAP, 27 BPIES tanıli hasta değerlendirilmiş; BPIAP semptom başlama zamanı 2 ay (1-3), BPIES semptom başlama zamanı ise 4 ay (1.5-6) olarak bulunmuştur. Her iki grupta da en sık sorumlu alerjen inek sütü (BPIAP için %100, BPIES için %74.1) olarak gösterilmiştir (115).

Bizim çalışmamızda ise IgE aracılı besin alerji grubunda semptom yaşı 3 ay (2.5-6); tanı yaşı 6 ay (4-7); en sık sorumlu alerjenler ise yumurta akı (%81.5), inek sütü (%68.7), fındık (%28), ceviz (%22.7), susam (%20.4), kaju (%19.9), yer fıstığı (%18), antep fıstığı (%17.8), badem (%17.3), mercimek (%9.7), buğday (%8.1) idi.

Non-IgE aracılı besin alerji grubunda semptom yaşı 2 ay (1-2.5); tanı yaşı 3 ay (2-4.9); en sık sorumlu alerjenler ise inek sütü (%94.7), yumurta akı (%50.9), ağaç yemişi ve yer fıstığı (%29.8), kırmızı et (%17.5) ve susam (%15.8) idi. Non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanılı hastalarda da yine benzer şekilde semptom yaşı 2 ay (1-3.6); tanı yaşı 4 ay (3-6); en sık sorumlu alerjenler ise inek sütü (%96.6), yumurta akı (%72.4), fındık (%39.7), diğer ağaç yemişleri (%36.2), yer fıstığı (%34.5), susam (%24.1) ve kırmızı et (%15.5) idi.

IgE aracılı inek sütü alerjisi ile takip edilen hastaların semptom başlama yaşı tekli alerjiler için 5.5 ay (3-6), çoklu alerjiler için 3.5 ay (2-6) olarak bulundu ve gruplar kıyaslandığında çoklu alerjisi olan hastaların daha erken dönemde semptom verdiği gözlemlendi ($p=0.025$). IgE aracılı yumurta akı alerjisi ile takip edilen hastaların semptom başlama yaşı ise tekli alerjisi olanlarda da çoklu alerjisi olanlarda da 3 ay (2-6) olarak bulundu. Semptom başlama yaşı IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi için 4.5 ay (2-10.7), susam alerjisi için 3 ay (2-8.2), yer fıstığı alerjisi için 4.8 ay (2-9.8), mercimek için 6 ay (2-11.5) olarak bulundu. Bu gruplarda semptom başlama süresinin daha geç olması bu besinlerin diyetten daha geç girmesi ile ilişkilendirildi.

Venter ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplam 807 çocuk 1, 2 ve 3 yaşlarında değerlendirilmiş, bu çocukların 272'sinin (%33.7) ailesi tarafından besin ilişkili reaksiyon ifade edildiği saptanmış. Aileler tarafından bildirilen en sık reaksiyon cilt semptomları (1.yaş değerlendirmesinde 37 hastada, 2.yaş değerlendirmesinde 38 hastada, 3.yaş değerlendirmesinde 40 hastada bildirilmiş) iken cilt semptomlarını gastrointestinal semptomlar (1.yaş değerlendirmesinde 29 hastada, 2.yaş değerlendirmesinde 25 hastada, 3.yaş değerlendirmesinde 19 hastada bildirilmiş) ve solunum sistemi semptomları (1.yaş değerlendirmesinde 1 hastada, 2.yaş değerlendirmesinde 5 hastada, 3.yaş değerlendirmesinde 6 hastada bildirilmiş) takip etmekte imiş. Aynı çalışmada sistemik reaksiyon 2. ve 3.yaş değerlendirmelerinde birer hastada tespit edilmiş (123). Yavuz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen 315 hasta değerlendirilmiş, semptomların 296 hastada (%94) cilt bulguları, 95 hastada (%30.2) solunum sistem bulguları, 61 hastada (%19.4) gastrointestinal sistem bulguları, 9 hastada (%2.9) nörolojik bulgular, 4 hastada (%1.3) ise kardiyovasküler sistem bulguları ile prezente

olduğu gösterilmiştir (8). Fransa'da Rance ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; besin alerjisi tanılı 182 hasta değerlendirilmiş, 153'ünün (%62.7) cilt semptomları ile, 74'ünün (%30.3) gastrointestinal semptomlar ile, 17'sinin (%6.9) solunum sistemi semptomları ile, 12'sinin ise (%4.9) anafilaktik şok tablosu ile prezente olduğu gösterilmiştir (125). Steinke ve arkadaşları tarafından 10 Avrupa ülkesi dahil edilerek yapılan bir çalışmada ise hastaların %71.5'inin cilt bulguları ile, % 27.6'sının gastrointestinal sistem bulguları ile, %18.5'inin ise solunum sistemi bulguları ile prezente olduğu gösterilmiştir (126).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda besin ilişki anafilaksi nedeni ile hastane başvuruları ve ölümlerin arttığı bildirilmiş, bunun nedeni olarak da besin alerji prevalansında artış, alerjen maruziyetinde artış, anafilaksin tanınırlığında artış olması gibi faktörler gösterilmiştir. İngiltere ve Galler bölgesinde yapılan bir çalışmada 1992 ve 2012 yılları arasında anafilaksi nedeni ile hastane başvurularında %615 artış olduğu, ikinci ve üçüncü dekatta anafilaksi nedeni ile başvuruların en sık besin ilişkili olduğu, çalışma sürecinde 14 yaş altı çocuklarda besin ilişkili anafilaksi nedeni ile başvurularda %137 artış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada anafilaksi nedeni ile ölümlerin sayısında artış olmadığı da bildirilmiştir (127). Amerika'da 1990-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise 20 yaşından küçük hastaların anafilaksi nedeni ile hastane başvurularında izlem süresince dört katlık bir artış olduğu gösterilmiş; yer fıstığı ise anafilaksiye en sık neden olan besin alerjisi olarak bildirilmiştir (128).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların çoğunlukla cilt semptomları ile (en sık egzama: %82); non-IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların ise gastrointestinal sistem semptomları ile (en sık kanlı gaita: %82.5) başvurdukları görülmüştür. Anafilaksi sıklığı IgE aracılı besin alerjisi tanılı hastaların 78'inde (%18.5) görülmüş ve en sık sorumlu alerjenler inek sütü (%44.8), yumurta akı (%16.6) ve fındık (%16.6) olarak belirlenmiştir.

IgE aracılı inek sütü alerjisi tanısı ile takip edilen hastalarda çoklu alerjisi olanlarda cilt bulgularının daha sık olarak gözleendiği (egzama için $p<0.001$); ancak diğer sistem bulgularının sıklıklarının her iki grup arasında anlamlı fark göstermediği

bulunmuştur ($p>0.05$). IgE aracılı yumurta akı alerjisi tanısı ile takip edilen hastalarda ise çoklu alerjisi olanlarda ürtiker ve anjiyoödem gibi cilt bulguları ($p=0.004$ ve $p<0.001$) ile hışıltı ve dispne gibi solunum sistemi bulgularının ($p=0.035$ ve $p=0.025$) daha sık olarak gözleendiği bulunmuştur. Bununla birlikte tekli ve çoklu IgE aracılı yumurta akı alerjisi olan hastalarda diğeri cilt ve solunum sistemi bulguları ile gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem bulguları sıklıkları aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Ancak anafilaksi sıklığı çoklu yumurta akı alerjisi olan hastalarda %20.1, tekli yumurta akı alerjisi olan hastalarda ise %5.7 olarak bulunmuş ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.004$). Tekli ve çoklu inek sütü alerjisi olan hastalarda görülen anafilaksi sıklıkları arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.847$).

Anafilaksi sıklığı IgE aracılı yer fıstığı alerjisi olanlarda %35.5, susam alerjisi olanlarda %33.7, ağaç yemişi alerjisi olanlarda %30.7 olarak bulunmakla birlikte daha tüm gruplara bakıldığında en sık sorumlu besin inek sütü, yumurta akı ve fındık olarak belirlenmiştir. Bu nedenle diğeri gruplardaki yüksek anafilaksi sıklıklarının daha çok eşlik eden diğeri alerjen besinler ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Atopik hastalıklar atopik marş denilen progresif bir sürecin parçası olarak ortaya çıkabilir. Genellikle atopik dermatit (AD) atopik sürecin bebeklik veya erken çocukluk döneminde gözlenen ilk klinik yansımasıdır. Bunu ilerleyen dönemlerde besin alerjisi, alerjik rinit (AR) ve astım gelişimi takip eder. Besin alerjisi tanıli hastalarda eşlik eden astım ve diğeri atopik hastalıkların varlığı besin alerjisi tanıli olmayan hastalara göre 2-4 kat artmış olarak bulunmuştur. Silverberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hafif-orta AD'lı hastaların %14.1'inde; ağır AD'lı hastaların ise %27'sinde eşlik eden besin alerjisi olduğu gösterilmiştir (129). Branum ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada besin alerjisi tanıli hastaların %29.4'ünde eşlik eden astım, %27.2'sinde AD, %31.5'inde ise AR olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık eşlik eden besin alerjisi olmayan astım hastaları sıklığı %12.4, AD sıklığı 8.1 ve AR sıklığı ise %8.7 olarak bulunmuştur (107). Amerika'da yapılan kesitsel bir kohort çalışmasında AD prevalansı %6.7, AR prevalansı %19.9, astım prevalansı %21.8, besin alerjisi prevalansı ise %6.7 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada besin alerjisi tanıli hastalarda astım ve AR gelişme riski %35 olarak bulunmuş olup birden

fazla besine alerjisi olan hastalarda riskin daha da arttığı gösterilmiştir. Yaşamın ilk beş yılında AD insidansı %15.3 olarak bulunmuş ve pik tanı yaşı 0-5 ay olarak gösterilmiştir. İlk beş yaşta astım insidansı %22.4, pik tanı yaşı 12-17 ay; ilk beş yaşta AR insidansı ise %17.2, pik tanı yaşı ise 24-29 ay olarak gösterilmiştir (121). Yine atopi öyküsü olan çocuklarla yapılan bir çalışmada (tamamında atopik dermatit öyküsü, %50'sinde ise astım veya alerjik rinit öyküsü) hastaların %57'sinin çoklu besin alerjisi olduğu gösterilmiştir (130). Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da besin alerjisi tanısı olan 602 hastanın %56'sında AD, %47'sinde AR, %38'inde ise astım hastalığının eşlik ettiği gösterilmiş olup tekli alerjisi olan grupla karşılaştırıldığında çoklu alerjisi olanlarda eşlik eden atopi varlığının daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$) (120).

Bizim çalışmamızda IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların %82'sinde eşlik eden atopik dermatit (AD) olup tanı yaşı ortanca değeri 3 ay (3-5) olarak bulunmuştur. Yine eşlik eden astım hastaların %19.2'sinde olup tanı yaşı ortanca değeri 27 ay (14.3-35.7), alerjik rinit (AR) hastaların %6.9'unda olup tanı yaşı ortanca değeri 36 ay (24-54) olarak bulunmuştur.

Tekli IgE aracılı inek sütü alerjisi olan hastalarda AD sıklığı %60, çoklu inek sütü alerjisi olan hastalarda ise %88.6 olarak gösterilmiş olup aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.001$). Ancak tanı yaşları arasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.948$). Bu gruplar arasında astım sıklığı ve tanı yaşı ile alerjik rinit sıklığı ve tanı yaşı arasında da anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Tekli ve çoklu IgE aracılı yumurta akı alerjisi olan hastalarda ise hem eşlik eden atopi durumu ve hem de tanı yaşları arasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi olan hastalarda eşlik eden astım sıklığı %28.2, tanı yaşı 30 ay (23.5-48); eşlik eden alerjik rinit sıklığı %13.4, tanı yaşı 36 ay (24-76.5) olarak gösterilmiştir. IgE aracılı yer fıstığı alerjisi olan hastalarda eşlik eden astım sıklığı %32.9, tanı yaşı 30 ay (23-36); eşlik eden alerjik rinit sıklığı %13.2, tanı yaşı 36 ay (24-101.5); susam alerjisi olanlarda ise eşlik eden astım sıklığı %29.1, tanı yaşı 30 ay (19.5-39); eşlik eden alerjik rinit sıklığı %10.5, tanı yaşı 36 ay (24-90) olarak gösterilmiştir

Türkiye’de Yavuz ve arkadaşları tarafından çalışmada IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen hastaların 42’sinde (%13.3) polen, 14’ünde (%4.4) ev tozu, 10’unda (%3.2) kedi tüyü duyarlılığı saptanmış; polen duyarlılığının ağaç yemişi alerjisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen 422 hastanın 35’inde (%8.3) ev tozu, 27’sinde (%6.4) polen, 20’sinde (%4.7) hayvan tüyü, 10’unda (%2.4) küf, 5’inde ise (%1.2) diğer aeroalerjen duyarlılıkları saptanmıştır. IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi olanların %14.1’inde ev tozu, %10.1’inde polen; susam alerjisi olanların %18.6’sında ev tozu, %10.5’inde polen; yer fıstığı alerjisi olanların ise %10.2’sinde ev tozu, %15.8’inde polen alerjisi tespit edilmiştir. Tekli süt alerjisi olan hastaların hiçbirinde ev tozu alerjisi gözlenmezken çoklu süt alerjisi olan hastaların %10.2’sinde ev tozu alerjisi tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.019).

Ailede atopi varlığı ise besin alerji gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Sicherer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 58 ikiz eşi (14 monozygotik, 44 dizigotik) değerlendirilmiş, monozygotik ikizlerde yer fıstığı alerjisinin belirgin olarak yüksek konkordansa sahip olduğu gösterilmiştir (131). Başka bir çalışmada alerjik hastalık öyküsü (atopik dermatit, besin alerjisi, astım, alerjik rinit) olan hastaların %69.4’ünde herhangi bir aile bireyinde (anne, baba, kız kardeş, erkek kardeş) alerjik hastalık öyküsü olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir besin alerjisi için bu oran %13 iken, yer fıstığı alerjisi için %2.8, yumurta alerjisi için ise %1.8 olarak bulunmuştur (132). Yine Kore’de yapılan bir doğum kohort çalışmasında maternal atopik dermatit öyküsü olanlarda ilk bir yılda ebeveyn tarafından bildirilen besin alerji sıklığının belirgin olarak artmış olduğu gösterilmiştir (133). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada ise besin alerji riskinin her iki aile bireyinde alerjik hastalık öyküsü olanlarda üç kat, herhangi bir aile bireyinde alerjik hastalık öyküsü olanlarda ise iki kat arttığı gösterilmiştir (134). Türkiye’de Yavuz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen 315 hastanın 127’sinde (%40.3) familyal atopi varlığı gösterilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda IgE aracılı besin alerjisi olan hastaların %46’sında, non-IgE aracılı besin alerjisi olan hastaların %49.1’inde, non-IgE ve IgE aracılı besin

alerjisi olan hastaların ise %48.3'ünde familyal atopi öyküsü vardı. IgE aracılı inek sütü alerjisi olan hastaların %43.8'inde, IgE aracılı yumurta akı alerjisi olan hastaların ise %46.5'inde ailede atopi öyküsü mevcuttu. Diğer sık görülen besin alerjilerine bakıldığında ise bu oran IgE aracılı susam alerjisi olan hastalarda %58.1, IgE aracılı yer fıstığı alerjisi olanlarda %56.6, IgE aracılı ağaç yemişi alerjisi olan hastalarda ise %51.7'ye kadar çıkmakta idi.

Sampson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada besin alerjisi tanı 100 hasta değerlendirilmiş, %90 spesifiteye sahip spesifik IgE değerleri süt için 15 kU/L (%95 PPV, %53 NPV), yumurta için 7 kU/L (%98 PPV, %38 NPV), yer fıstığı için 14 kU/L (%100 PPV, %36 NPV), buğday için 26 kU/L (%74 PPV, %87 NPV) olarak bulunmuştur (135). İngiltere'de yapılan bir doğum kohort çalışmasında ise çift kör plasebo kontrollü besin provokasyonu (ÇKPKBP) ile gösterilmiş besin alerjisi tanı 41 hastanın 21'inde (%51.2) spesifik IgE değerinin pozitif (0.35 kU/L ve üzerinde) olduğu gösterilmiş olup ortanca spesifik IgE değeri 1.85 kU/L (0.85-3.81) olarak belirlenmiştir (136). Başka bir çalışmada da IgE aracılı süt alerjisi olan 66 hasta değerlendirilmiş, klinik reaktivitenin belirleyicisi (%90 PPV) olan süt spesifik IgE değerleri 13-18 ay için 1.5 kU/L, 19-24 ay için 6 kU/L, 25-36 ay için 14 kU/L olarak belirlenmiştir (137). Türkiye'de Yavuz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise IgE aracılı besin alerjisi tanısı ile takip edilen 315 hastada eozinofil sayısı ortanca değeri 500/mm³ (296-863), total serum IgE düzeyi ortanca değeri ise 118 kU/L (46-304) olarak belirtilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda IgE aracılı yumurta akı alerjisi için spesifik IgE ortanca değeri (çeyrekler arası aralık) 2.05 kU/L (0.9-6.88), inek sütü için 2.35 kU/L (1.19-8.16), fındık için 10.3 kU/L (2.38-14.1), ceviz için 3.66 kU/L (1.02-12.32), susam için 7.34 kU/L (1.58-14.6), yer fıstığı için 3.63 (1.24-9.52) olarak bulunmuştur. Çoklu IgE aracılı inek sütü alerjisi olan hastalarda mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE düzeyi ortanca değeri tekli alerjisi olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p=0.029, p=0.018, p<0.001). Yine benzer şekilde çoklu IgE aracılı yumurta akı alerjisi olan hastalarda eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE düzeyi ortanca değeri tekli yumurta akı alerjisi olan hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuş ve istatistiksel

olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0.017$, $p<0.001$). Tekli ve çoklu yumurta akı alerjisinde mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri yine çoklu alerjisi olanlarda daha yüksek olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p=0.074$) Mutlak eozinofil sayısı ortanca değeri buğday alerjisi olanlarda 1100/mm³ (600-2150), mercimek ve nohut alerjisi olanlarda ise 900/mm³ (mercimek için: 400-1250, nohut için: 500-1400) olarak bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

1. Besin alerjisi ile takip edilen hastaların 422'si (%78.6) IgE aracılı besin alerjisi, 57'si (%10.6) non-IgE aracılı besin alerjisi, 58'i ise (%10.8) non IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanısına sahip idi.
2. Tüm gruplarda erkek cinsiyet hakim idi. IgE aracılı besin alerjilerinin %67.5'i, non-IgE aracılı besin alerjilerinin %52.6'sı, non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinin %55.2'si erkek cinsiyette idi.
3. Non-IgE aracılı besin alerjilerinde semptom başlama yaşı daha erken idi. Semptom başlama yaşı ortanca değerleri (çeyrekler arası aralık) non-IgE aracılı besin alerjileri için 2 ay (1-2.5), IgE aracılı besin alerjileri için 3 ay (2-5.6), non-IgE ve IgE aracılı besin alerjileri için 2 ay (1-3.6) idi.
4. Tüm gruplarda çoklu besin alerjisi daha sık olarak görülmekte idi. IgE aracılı besin alerjilerinin %71.8'i, non-IgE aracılı besin alerjilerinin %50.9'u, non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinin %77.6'sı çoklu besin alerjisi idi.
5. IgE aracılı besin alerjisi tanıli hastalarda en sık sorumlu alerjen yumurta akı (%81.5), en sık görülen semptom egzama (%82); non-IgE aracılı besin alerjisi tanıli hastalarda en sık sorumlu alerjen inek sütü (%94.7), en sık görülen semptom kanlı gaita (%82.5); non-IgE ve IgE aracılı besin alerjisi tanıli hastalarda ise en sık sorumlu alerjen inek sütü (%96.6), en sık görülen semptom kanlı gaita (%84.5) idi.
6. IgE aracılı besin alerjisi ile takip edilen hastaların %18.5'inde anafilaksi öyküsü mevcut idi ve en sık sorumlu alerjenler inek sütü (%44.8), yumurta akı (%16.6) ve fındık (%16.6) idi.
7. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların % 17.6'sı BPIAP, % 3.7'si BPIES tanısı ile takip edilmekte idi.
8. Hem BPIAP hem BPIES tanıli hastalarda en sık sorumlu alerjen besin (BPIAP tanıli hastaların %100'ü, BPIES tanıli hastaların %75'i) inek sütü idi. Aynı zamanda her iki grupta da hastaların tamamı GİS semptomları ile klinik prezentasyon göstermiş idi.
9. Tüm gruplarda en sık eşlik eden atopik hastalık atopik dermatit idi. (IgE aracılı besin alerjilerinin %67.5'i, non-IgE aracılı besin alerjilerinin %28.1'i, non-IgE ve IgE aracılı besin alerjilerinin %55.2'si atopik dermatit tanısı da aldı.)

10. Eşlik eden aeroalerjen duyarlılığı IgE aracılı besin alerjisi ile takip edilen hastalarda belirgin olarak daha fazla idi.
11. Polen duyarlılığı IgE aracılı ağaç yemişi, yer fıstığı ve haşhaş alerjisi olan hastalarda daha fazla idi. Ağaç yemişi alerjisi olan hastaların %13.4, yer fıstığı alerjisi olan hastaların %15.8, haşhaş alerjisi olanların ise %19'unda polen duyarlılığı vardı.
12. Ev tozu duyarlılığı ise IgE aracılı susam, mercimek ve buğday alerjisi olan hastalarda daha fazla idi. Susam alerjisi olanların %18.6'sı, buğday alerjisi olanların %20.6'sı, mercimek alerjisi olanların %22'sinde ev tozu duyarlılığı vardı.
13. Tüm gruplarda (IgE aracılı, non-IgE aracılı ve non-IgE ve IgE aracılı) ailede atopi öyküsü belirgin idi.
14. IgE aracılı inek sütünü içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda semptomların tek inek sütü alerjisi olanlara göre daha erken yaşta ortaya çıktığı ($p=0.025$) görüldü.
15. IgE aracılı inek sütünü içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda tek inek sütü alerjisi olanlara göre egzama şikayetinin daha fazla olduğu ve atopik dermatitin daha sık olarak eşlik ettiği ($p<0.001$); buna karşılık kızarıklık şikayetinin ise tek inek sütü alerjisi olanlarda daha fazla olduğu ($p=0.015$) görüldü.
16. IgE aracılı inek sütünü içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda tek inek sütü alerjisi olanlara ev tozu duyarlılığının daha fazla olduğu ($p=0.019$); laboratuvar parametrelerinden mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE değerinin ise daha yüksek olduğu (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.018$, $p<0.001$) görüldü.
17. IgE aracılı yumurta akını içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda ürtiker, anjiyoödem, dispne ve hışıltı şikayetlerinin tek yumurta akı alerjisi olanlara göre daha fazla olduğu (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.035$, $p=0.025$) görüldü.
18. IgE aracılı yumurta akını içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda anafilaksi sıklığının da daha fazla olduğu görüldü ($p=0.004$).

19. IgE aracılı yumurta akını içeren çoklu besin alerjisi ile takip edilen hastalarda eozinofil yüzde değeri ve total serum IgE değeri daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla $p=0.017$, $p<0.001$).

7. KAYNAKLAR

1. Katkı Pediatri Dergisi. 2012;34(1):69-80.
2. Panel N-SE. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(6):S1-S58.
3. Comberiati P, Costagliola G, D'Elios S, Peroni D. Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina*. 2019;55(7):323.
4. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1331-6.
5. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(4):798-806. e14.
6. 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(3):638-46.
7. 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(7):1027-35.
8. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al., editors. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy and asthma proceedings*; 2011: OceanSide Publications.
9. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatric Clinics*. 2011;58(2):315-26.
10. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, van de Veen W, Akdis M. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Frontiers in immunology*. 2018;9.
11. Nwaru B, Hickstein L, Panesar S, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
12. Amoli M, Hand S, Hajeer A, Jones K, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes and immunity*. 2002;3(4):220.
13. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(12):1279-85.
14. Watson C, Rowland M, Warhurst G. Functional modeling of tight junctions in intestinal cell monolayers using polyethylene glycol oligomers. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001;281(2):C388-C97.
15. He YL, Murby S, Warhurst G, Gifford L, Walker D, Ayrton J, et al. Species differences in size discrimination in the paracellular pathway reflected by oral bioavailability of poly (ethylene glycol) and D- peptides. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1998;87(5):626-33.

16. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature reviews immunology*. 2003;3(9):710.
17. Bischoff S, Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Current opinion in gastroenterology*. 2004;20(2):156-61.
18. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
19. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(1):3-12.
20. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(4):984-97.
21. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483(7389):345.
22. Sutti S, Locatelli I, Bruzzi S, Jindal A, Vacchiano M, Bozzola C, et al. CX3CR1-expressing inflammatory dendritic cells contribute to the progression of steatohepatitis. *Clinical Science*. 2015;129(9):797-808.
23. Niess JH, Brand S, Gu X, Landsman L, Jung S, McCormick BA, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307(5707):254-8.
24. Varol C, Vallon-Eberhard A, Elinav E, Aychek T, Shapira Y, Luche H, et al. Intestinal lamina propria dendritic cell subsets have different origin and functions. *Immunity*. 2009;31(3):502-12.
25. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1344-50.
26. Freeland DMH, Fan-Minogue H, Spergel JM, Chatila TA, Nadeau KC. Advances in food allergy oral immunotherapy: toward tolerance. *Current opinion in immunology*. 2016;42:119-23.
27. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(11):4678-80.
28. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015;42(4):607-12.
29. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(4):1204-12.
30. Lyons A, O'mahony D, O'brien F, MacSharry J, Sheil B, Ceddia M, et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(5):811-9.

31. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in immunology*. 121: Elsevier; 2014. p. 91-119.
32. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2016;16(12):751-65.
33. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(5):1114-24.
34. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(1):150-4.
35. Konstantinou GN, Bencharitiwong R, Grishin A, Caubet JC, Bardina L, Sicherer SH, et al. The role of casein-specific IgA and TGF- β in children with food protein-induced enterocolitis syndrome to milk. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(7):651-6.
36. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(6):1344-54.
37. Wood RA. Advances in food allergy in 2015. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(6):1541-7.
38. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49(1):112-25.
39. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):594-602.
40. Bartuzi Z, Cocco RR, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A. Contribution of molecular allergen analysis in diagnosis of milk allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(7):46.
41. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(3):265-9.
42. Carreiro-Martins P, Borrego L, Pires G, Leiria-Pinto P, Afonso A, Rosado-Pinto J. Sheep and goat's milk allergy—a case study. 2005.
43. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clinical pediatrics*. 2016;55(11):1054-63.
44. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(5):1172-7.
45. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(3):805-12. e4.

46. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2001;1(3):243-8.
47. Crespo J, Rodriguez J. Food allergy in adulthood. Allergy. 2003;58(2):98-113.
48. 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(5):932-42.
49. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, De Las Heras M, Fernández- Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat- labile inhalant and food allergen implicated in the bird- egg syndrome. Allergy. 2001;56(8):754-62.
50. Escudero C, Quirce S, Fernández- Nieto M, De Miguel J, Cuesta J, Sastre J. Egg white proteins as inhalant allergens associated with baker's asthma. Allergy. 2003;58(7):616-20.
51. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25(8):740-6.
52. Simons FER. Peanut Allergy: Recent Advances. Pediatric Research. 2003;54(3):291-2.
53. Wolthers OD. Component-resolved diagnosis in pediatrics. ISRN pediatrics. 2012;2012:806920.
54. Beyer K, Morrow E, Li X-M, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001;107(6):1077-81.
55. Sicherer SH, Furlong TJ, Muñoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001;108(1):128-32.
56. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;125(6):1322-6.
57. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, Lidholm J, Andersson K, Oberhofer H, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;123(5):1134-41. e3.
58. Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002;110(3):517-23.
59. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2009;102(5):410-5.
60. Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. Pediatrics. 2006;117(6):2175-82.
61. Adatia A, Clarke AE, Yanishevsky Y, Ben-Shoshan M. Sesame allergy: current perspectives. Journal of asthma and allergy. 2017;10:141-51.

62. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(5):1210-8. e4.
63. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Tuncer A, Yilmaz EA, Cavkaytar O, et al. Role of specific IgE in predicting the clinical course of lentil allergy in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(4):382-8.
64. Lehrer SB, Horner WE, Reese G. Why are some proteins allergenic? Implications for biotechnology. *Critical reviews in food science and nutrition*. 1996;36(6):553-64.
65. Abramovitch JB, Lopata AL, O'Hehir RE, Rolland JM. Effect of thermal processing on T cell reactivity of shellfish allergens-Discordance with IgE reactivity. *PloS one*. 2017;12(3):e0173549.
66. Welt K, Hinrichs R, Ott S, Thalmann M, Dieckmännken J, Schneider L, et al. Anaphylaxis after the ingestion of lamb meat. *Allergy*. 2005;60(4):545-.
67. Restani P, Fiocchi A, Beretta B, Velonà T, Giovannini M, Galli CL. Meat allergy: III—Proteins involved and cross-reactivity between different animal species. *Journal of the American College of Nutrition*. 1997;16(4):383-9.
68. Breiteneder H, Ebner C. Atopic allergens of plant foods. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2001;1(3):261-7.
69. Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergology International*. 2016;65(1):16-20.
70. Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):805-19.
71. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *International journal of dermatology*. 2003;42(8):588-600.
72. Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2015;26(2):78-88.
73. Amlot P, Kemeny D, Zachary C, Parkes P, Lessof M. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clinical & Experimental Allergy*. 1987;17(1):33-42.
74. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Oral allergy syndrome in patients with airborne pollen allergy treated with specific immunotherapy. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2008;16(1):0-.
75. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(6):891-4.
76. Hruz P. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Digestive diseases*. 2014;32(1-2):40-7.

77. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias J, Allen K, Murch S. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. 2013.
78. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(1):S28-S35.
79. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4):829-35.
80. Dupont C, Heyman M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30(1):S50-S7.
81. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S58-60.
82. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(1):11-28; quiz 9.
83. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S61-6.
84. Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1988;81(5):1059-65.
85. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003;3(3):211-5.
86. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatric allergy and immunology*. 2005;16(6):545-52.
87. Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2017;139(3).
88. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(1):191-3.
89. Mullins R. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33(8):1033-40.
90. Pumphrey R. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy*. 2000;30(8):1144-50.
91. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, Mikkola J, Keskinen H, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(5):912-7.
92. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross-react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001;31(3):466-73.

93. Chapman JA, Bernstein I, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, Portnoy JM, et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2006;96(3):S1-S68.
94. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):981-9.
95. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(5):1016-25. e43.
96. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Ansaloni R, Magri G. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1989;83(3):683-90.
97. 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(1):20-4.
98. Malin SW, Lutfi R, Friedman ML, Teagarden AM. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Causing Hypovolemic Shock and Methemoglobinemia. *Case reports in critical care*. 2018;2018.
99. 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(6):380-4.
100. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber B, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59(7):690-7.
101. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(6):S365-S83.
102. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
103. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(11):977-85.
104. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):30-40.
105. Kalliomäki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003;3(1):15-20.
106. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2011;86(8):677-88.

107. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among US children: trends in prevalence and hospitalizations. 2008.
108. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683-8.
109. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *The Lancet*. 1994;343(8906):1127-30.
110. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *Jama*. 2010;303(18):1848-56.
111. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):16-22.
112. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(8):765-9.
113. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):647-53. e3.
114. Koksall BT, Baris Z, Ozcay F, Yilmaz Ozbek O. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. *Allergologia et immunopathologia*. 2018;46(1):3-8.
115. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38(1):54-62.
116. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton C, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2006;17(5):356-63.
117. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatrics International*. 2010;52(5):820-4.
118. Wang J. Management of the patient with multiple food allergies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(4):271-7.
119. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-e17.
120. Park J, Ahn S, Sicherer S. Prevalence of allergy to multiple versus single foods in a pediatric food allergy referral practice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):AB216.

121. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2016;16(1):133.
122. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(6):1327-35.
123. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton C, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008;63(3):354-9.
124. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Allen K, Barnes E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(5):1323-30.
125. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(2):167-72.
126. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. *International archives of allergy and immunology*. 2007;143(4):290-5.
127. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(4):956-63. e1.
128. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;101(4):387-93.
129. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(5):476-86.
130. 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(4):444-51.
131. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;106(1):53-6.
132. Koplin J, Allen K, Gurrin L, Peters R, Lowe A, Tang M, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(11):5364-77.
133. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: a birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(7):715-9.

134. Pyrhönen K, Hiltunen L, Kaila M, Näyhä S, Läärä E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011;22(1pt2):e124-e32.
135. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(5):891-6.
136. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clinical and translational allergy*. 2015;6(1):1.
137. Garcia- Ara M, Boyano- Martinez M, Diaz- Pena J, Martin- Munoz M, Martin- Esteban M. Cow's milk- specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow- up of the cow's milk allergy infants. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(6):866-70.

EK-1

ÇOCUKLUK ÇAĞI BESİN ALERJİLERİNİN KLİNİK FENOTİPLENDİRMESİ

ÇOKLU:.....

TEKLİ:.....

Hasta No:	
Dosya Numarası:	
Doğum Tarihi/Yaşı:	
Telefon No:	
Yaşadığı Şehir:	
Tanısı: IgE aracılı besin alerjisi Non-IgE aracılı besin alerjisi: Proktokolit Atopik dermatit	FPIES

Alerji yapan besin							
Besinin formu? 1.Çiğ 2.Fırınlanmış 3.Fermente 4.Haşlanmış							
İlk şikayet yaşı (ay)							
Tanı yaşı							
Besin tükettikten kaç saat sonra şikayeti oldu?							
Anafilaksi (varsa sayısı)							
<u>Deri semptomları</u>							
*Egzama							
*Ürtiker							
*Kızarıklık							
*Kaşıntı							
*Anjiyoödem							
<u>Gastrointestinal semptomlar</u>							
*Bulantı/Kusma							
*Karın ağrısı/İshal							
<u>Respiratuvar semptomlar</u>							
*Dispne							
*Wheezing							
*Burun akıntısı/Burun tıkanıklığı							
*Üst hava yollarında anjiyoödem							
<u>Kardivasküler semptomlar</u>							
*Hipotansiyon							
*Baş dönmesi/Senkop							
*Kollaps							
<u>Diğer</u>							
*Göğüs ağrısı/Baş ağrısı/Nöbet							

Anafilaksi nedeniyle hastaneye yatırıldı mı?							
---	--	--	--	--	--	--	--

Eşlik eden atopik hastalık: Var	Yok
Astım: Var	Yok (varsa tanı yaşı:.....)
Astım acil servis başvuru sayısı :	Hastaneye yatış sayısı:.....
Astım varsa kullandığı tedavi:	Tedavi süresi:.....
SFT: FEV1:	FVC: FEV1/FVC: MEF25-75:
REV (%):	
Allerjik rinit: Var	Yok (varsa tanı yaşı:.....)
Atopik dermatit: Var	Yok (varsa tanı yaşı:.....)

Şikayetleri başlamadan önce (var ise süresi)	
Antibiyotik kullanımı: Var	Yok (ilk 1 yılda antibiyotik kullanımı varsa kaydedin)
Probiyotik kullanımı: Var	Yok
Rotavirüs aşısı: Var	Yok

Ek gıda başlama yaşı (ay olarak):

Süt ürünleri:	
Yumurta sarısı:	
Yumurta akı:	
Buğday:	
Sebze (belirtiniz):	
Meyve (belirtiniz):	
Kuruyemiş:	
Baklagil:	
Kırmızı et:	
Tavuk:	
Balık:	

Anne sütü aldı mı? Evet	Hayır
Yanıt evet ise anne sütü alma süresi:	
Formula mama aldı mı? Evet	Hayır
Yanıt evet ise: Hangi ayda başladı?	Kaç ay süre ile aldı? Markası:
Anne eliminasyon diyeti uyguladı mı? Evet	Hayır
Evet ise hangi besinleri elimine etti?:	
Doğum sırasında annenin yaşı:	
Doğum ağırlığı:.....(.....P)	
Doğum şekli: NSVY	C/S
Doğum zamanı: Term	Preterm
Gebelik sırasında kullanılan ilaç:	
Gebelik sırasında geçirilen hastalık:	

Anne Yaşı:			
Anne öğrenim düzeyi: İlkokul	İlköğretim	Lise	Üniversite/Yükseköğretim
Anne mesleği:			
Baba Yaşı:			

Baba öğrenim düzeyi: İlkokul İlköğretim Lise Üniversite/Yükseköğretim
Baba mesleği:

	Anne	Baba	Kardeşler
Atopik dermatit			
Astım			
Alerjik rinit			
Anafilaksi öyküsü			

LABORATUVAR

Aeroallerjen Deri Prik Testi:

DF		Alternaria	
DP		Cladosporium	
Çayır miks		Cockroach	
Cynadon		Kedi	
Ağaç miks		Köpek	
Ot miks		Diğer	

Besin deri prik testi/Spesifik IgE

Tarih	TANI ANI		SON	
	Prik	SpIgE	Prik	SpIgE
Süt				
Yumurta akı				
Yumurta sarısı				
Buğday				
Susam				
Fındık				
Ceviz				
Mercimek				
Soya				
Diğer kuruyemiş				
Diğer baklagil				

Tanı anında:

VA:(.....P)	Boy:.....(.....P)
Eozinofil % ve sayısı:	

Total IgE:		
IgA:	IgG:	IgM:
Triptaz:		

Tarih	Prov. yapılan besin	Provokasyon sırasında deri testi	Provokasyon sırasında spesifik IgE	Sonuç	Reaksiyon	Reaksiyon süresi	Reaksiyon basamağı

TOLERANS		ALERJİ DEVAM
Besin	Yaş	Besin adı

SONUÇ:

TAM TOLERANS (0)	KISMİ TOLERANS (1)	ALERJİ DEVAM (2)
------------------	--------------------	------------------