



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

ÇOCUKLARDA BESİN ALERJİSİ GELİŞİMİNDE
TİMİK STROMAL LENFOPOETİN, İNTERLÖKİN-25 VE T HELPER TİP
2 SİTOKİNLERİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

ARŞ.GÖR.DR.AZİZA OMAR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

MERSİN - 2019



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

ÇOCUKLARDA BESİN ALERJİSİ GELİŞİMİNDE
TİMİK STROMAL LENFOPOETİN, İNTERLÖKİN-25 VE T HELPER TİP
2 SİTOKİNLERİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

ARŞ.GÖR.DR.AZİZA OMAR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. SEMANUR KUYUCU

Bu tez, BAP 2019-1-TP3-3432 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN - 2019

TEŐEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Prof. Dr. Semanur KUYUCU' ya,

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Aziza OMAR

Mersin 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1.GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. İstenmeyen Besin Reaksiyonları	10
2.2. Besin Alerjilerinin Sınıflaması	10
2.3. Epidemiyoloji	12
2.4. Besin Alerjilerine Neden Olan Alerjenler	14
2.4.1. İnek Sütü	14
2.4.2. Tavuk Yumurtası	16
2.4.3. Kuruyemiş Ağaç Fıstıkları	17
2.4.4. Buğday Alerjisi	17
2.4.5. Diğer Besinler	17
2.5. Patogenez	18
2.6. Fیزیopatoloji	20
2.6.1. Besin Alerjileri Patogenezinde rol oynayan Hücreler	21
2.6.2. Besin alerjisinde rol oynayan Sitokinler	23
2.7. Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular	27
2.7.1. IgE Aracılı Alerji Reaksiyonlarında Belirtiler	28
2.7.2. IgE Aracılı Olmayan Alerjik Reaksiyonlarda Belirtiler	30
2.7.3. Miks Tip Besin Alerjik Reaksiyonlarda Belirtiler	34
2.8. Besin Alerjilerinde Tanı Yöntemleri	37
2.8.1. Anamnez ve Fizik Muayene	38
2.8.2. Cilt Prik Testi (CPT)	38
2.8.3. Besin Spesifik IgE Ölçümü:	40
2.8.4. Besin Eliminasyon Testi	41
2.8.5. Besin Yükleme Testi	41
2.9. Prognoz	41
2.10. Besin Alerjisinde Diyet Tedavisinin İlkeleri	43
3.MATERYAL VE METOT	46
3.1. Hasta Seçimi	46
3.2. Metotlar	47
3.3. İstatistiksel Yöntem	48
4. BULGULAR	50
4.1. Demografik Bilgilerin Karşılaştırılması	50
4.2. Besin Alerjisi Şüphesi olan Hastaların Klinik özelliklerinin karşılaştırması	54
4.3. Besin alerjisi şüphesi olan hastaların laboratuvar ve test bulgularının karşılaştırması	57

4.4. Besin allerjisi kesin tanısı olan, besin allerji Şüphesi olan ve sağlıklı kontrollerin immün testler ve sitokin analiz sonuçları	63
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
6. KAYNAKLAR	83
SİMGE VE KISALTMALAR	99
ŞEKİLLER DİZİNİ	100
TABLolar DİZİNİ	101



ÖZET

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerjisi Bilim dalına 15.10.2018-15.8.2019 tarihleri arasında besin allerjisi şüphesiyle başvuran olgular ve sağlıklı kontroller toplam 63 çocuk alınmıştır. Aile ile yüzyüze görüşülerek tüm hasta ve kontrollerde ayrıntılı bir anket formu doldurulmuştur. Hastalara yapılmış olan tanısal test sonuçları kaydedilmiştir. Daha sonra kesin besin allerjisi tanısı alan(n:23) ve şüphesiyle başvuran veya IgE aracılı duyarlanma saptanan ancak provokasyon ile tanı konamayan(n:20) hastalar belirlenmiştir. Hasta gruplarında bir kez şüphe edilen besini alırken bir kez de diyet altındayken ve sağlıklı kontrollerde(n:20) bir kez kan alınarak Thymic Stromal Lymphopoietin(TSLP), interleukin 25 (IL-25), interleukin 13 (IL-13), interleukin 10(IL-10) ve İnterferon-gamma(IFN- γ) düzeyleri çalışılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre besin alımından sonra reaksiyonun ortaya çıkma süresi açısından ilk 60 dakikada ve ilk iki saatte olan yakınmalar kesin tanıli hastalarda şüpheli hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Alerjik konjunktivit, cilt bulguları ve gastrointestinal bulgular kesin tanı almış hastalarda şüpheli hastalara göre daha sık görülmektedir ($p<0.05$). Yumurta akı IgE, soya IgE, fındık ve ceviz IgE düzeyleri kesin tanı alan hastalarda, şüpheli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). TSLP kesin tanı hastalarında, sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Yine TSLP şüpheli tanı grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). IL10 şüpheli hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.024$). Sonuç olarak, kesin besin allerjisi ve besin allerjisi şüphesi olan hastalarda bazal TSLP nin belirgin olarak ve IL25 düzeylerinin sınırda anlamlı olarak sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ancak diyet altında ve besin tüketirken serum TSLP, IL25 IL10 ve IFN gamma düzeylerinin fark etmediği saptanmıştır. Bu bulgular TSLP nin besin allerjisi gelişiminde rolü olabileceğine işaret etmektedir. IL-10 düzeylerinin doğrulanamayan grupta yüksek kesin tanı grubunda düşük olması bu sitokinin koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Alerji, besin, IgE, sitokin profili, TSLP, IL.

ABSTRACT

A total of 63 children and healthy controls who applied to Mersin University School of Medicine, Department of Pediatric Allergy between 15.10.2018-15.8.2019 with suspicion of food allergy were included in this study. A detailed questionnaire was completed in all patients and controls by interviewing the family face to face. Diagnostic test results were recorded. Then, patients diagnosed with definite food allergy (n: 23) and admitted with suspicion or IgE-mediated sensitization but not diagnosed by provocation (n: 20) were identified. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), interleukin 25 (IL-25), interleukin 13 (IL-13), interleukin 10 (IL-13) (IL-10) and interferon-gamma (IFN- γ) levels were studied. According to the results of the study, the first 60 minutes and the first two hours after the food intake were significantly higher in patients with definite diagnosis ($p < 0.05$). Allergic conjunctivitis, skin findings, wheezing and gastrointestinal findings differ significantly between definite and suspected patients ($p < 0.05$). Egg whites IgE, soy IgE, hazelnut and walnut IgE levels were significantly higher in patients with definite diagnosis compared to the levels of suspected patients ($p < 0.05$). The group (s) under which the difference is caused by TSLP under diet; There was a statistically significant difference between healthy and healthy individuals ($p < 0.001$). Again, TSLP was significantly higher in the suspected diagnosis group compared to the healthy group ($p < 0.001$). The group (s) for which the difference is due to IL10; There was a statistically significant difference between the suspect and healthy ($p = 0.024$). In conclusion, it was found that basal TSLP levels were significantly higher and IL25 levels were significantly higher in patients with definite food allergy and food allergy suspicion compared to healthy controls but serum TSLP, IL25 IL10 and IFN gamma levels were not noticed when consuming food. These findings suggest that TSLP may have a role in the development of food allergy. The high levels of IL-10 in the unconfirmed group and low in the definitive diagnostic group suggest that this site may play a protective role.

Keywords: Allergy, food, IgE, cytokine profile, TSLP, IL.

1. GİRİŞ

Besin alerjileri besin proteinlerine karşı gelişen immün aracılı hipersensitivite reaksiyonlarıdır^{1,2}. Çocuklarda besin alerjisi görülme oranı %6-8 olup, yaş ilerledikçe azalma eğilimindedir³. Besin alerjilerinin en sık görüldüğü dönem, yaşamın ilk iki yılını kapsamaktadır. Özellikle bebeklerde görülen inek sütü ve tavuk yumurtası alerjileri çocukluk veya ergenlik döneminde aşılmaktadır^{4,5}. Ayrıca bazı alerjik reaksiyonlar, bebeklik döneminde görülmesi de ilk olarak çocukluk döneminde karşımıza çıkabilir^{6,7}.

Hastalarda hafif semptomlardan, hayatı tehdit edici ciddi tablolara kadar bir çok semptom görülebilir. Besinlere bağlı olarak bireylerde ürtiker, anjiodem, anafilaksi, atopik dermatit, bronkospazm, astım, eozinofilik gastroenterit ve çölyak hastalığı gelişebilir⁸.

Çocuklarda en sık alerjiye neden olan besinlerin başında inek sütü, yumurta ve yer fıstığı gelmektedir. İnek sütü ve yumurta gibi bazı alerjenlere karşı zamanla tolerans gelişse de, yer fıstığı, ağaç fıstığı gibi alerjiler genellikle kalıcıdır⁹.

Besin alerjilerinin mekanizmaları IgE aracılı, nonIgE (çoğunlukla T hücre) aracılı ve mixt tip (IgE+Thücre aracılı) olabilir¹⁰. Besin alerjileri genellikle IgE aracılı besin alerjilerinde B ve T hücrelerinin rol aldığı immün uyarılmayı takiben salınan sitokinler ve CD40-CD40 ligand etkileşimi sonucu IgE meydana gelir. Dakikalar içinde ürtiker, hışıltı, burun akıntısı, anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Sistemik veya lokal olarak IgE aracılı mukoza yanıtı oluşur. IgE aracılı olmayan besin alerjileri ise daha uzun sürede gelişir. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde besin proteinlerine karşı akciğer ve deride T helper tip 2 (TH2) yanıtı, barsakta ise T helper tip 1 (TH1) ve TH2 yanıtı vardır. Büyüme geriliği, kronik diyare, atopik dermatit, rinit, enteropati, proktokolit, enterokolit ve çölyak hastalığı gibi klinik tablolara yol açarlar. Mixt tip besin alerjileri eozinofilik özofajit, eozinofilik gastroenterit gibi klinik tablolara neden olur¹¹⁻¹⁴.

Besin maddesindeki alerjenler, antijen sunan hücreler tarafından alınarak, T hücrelerine sunulur. T hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 başta olmak üzere bir çok sitokin üretir ve TH2 yanıtını oluşmasını sağlar. Bu sitokinler IgE üretimi, mast hücre ve eozinofillerin sayısını artırır ve inflamasyonun oluşmasına yol açarlar. Alerjik hastalıkların TH1 yanıtına yol açan uyarıcıların azalması ve TH2 yanıtının baskın hale gelmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda alerjik hastalıkların patogeneğinde regülatuar hücrelerin (Treg) temel bir rol oynadığı ifade edilmektedir^{15,16}.

Sitokinler doğal ve adaptif immün sistemde rol alan proteinlerdir. Immün sistemde görevli hücreler tarafından salgılanarak, pek çok farklı biyolojik fonksiyonların düzenli çalışmasını sağlarlar. Efektör TH2 hücreleri; IL-1, IL-4, IL-5, IL-9, IL-25, IL-31 ve IL-33 gibi proinflamatuvar fonksiyonlarıda olan sitokinlerin salınımına sebep olur^{17,18}. Ayrıca interferon gamma'nın (IFN- γ) atopi ile ilişkili olduğu ve besin/lokal cilt alerjili olguların tedavisinde kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir^{19,20}. Alerjik immün yanıtın başlaması ve sürdürülebilmesinde timik stromal lenfopoietin (TSLP) adı verilen bir sitokin görev yapar²¹. TSLP, immün sistem hücreleri (dendritik hücreler, mast hücreleri ve T yardımcı hücreleri) üzerine etki ederek, besin alerjisinde görevli sitokinlerin salınmasını sağlarlar. IL-25'in alerjik enflamasyonu teşvik etmek için önemli bir faktör olduğu ve eozinofili, artmış serum IgE, mukus hiperplazisi ve akciğer ve GI dokularında patolojik değişiklikler ile sitokin üretimini indüklediği gösterilmiştir²¹. IL-25'in sistemik uygulaması veya aşırı ifadesi, IL-25'in GI traktusundaki komensal mikropların ve diyet proteinlerinin tetiklediği bağışıklık yanıtının dengesini düzenleyebileceği düşünülmektedir. IL-10'nun besin alerjisini hem tetiklediği hemde engelleyebildiği gösterilmiştir²².

Şimdiye kadar, besin alerjisinde TSLP, IL-10, IL-25, ve IL-13 birlikte bakılan ve arasındaki ilişkiyi sorgulayan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, kesin besin alerjisi tanısı konan ve şüphesi olan ancak provokasyonla tanı konamayan hastalarda besini tükettiği semptomatik dönemler ve tüketmediği dönemlerdeki serum TSLP , IL-25 , IL-13, IL-10 ve

IFN- γ parametrelerinin araştırılarak immün mekanizmaların sorumlu besine karşı reaksiyon gelişimindeki rolünün belirlenmesi ve bu hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İstenmeyen Besin Reaksiyonları

Besin alerjisi, alınan besin veya komponentlerine karşı gelişen immün aracılı hipersensitivite reaksiyondur. İstenemeyen besin reaksiyonları toksik ve nontoksik olarak kendi içinde sınıflandırılabilir. Toksik reaksiyonlara gene bir duyarlılık söz konusu iken, non toksik reaksiyonlarda bireysel duyarlılık söz konusudur. Nontoksik reaksiyonlar, immunolojik ve non-immunolojik reaksiyonlar olarak ayrılır. Non-immunolojik reaksiyonlar, klinikte karşımıza besin intoleransı olarak çıkmaktadır. Enzimatik, farmakolojik ve katkı maddelerinin yol açtığı reaksiyonlardır. İmmunolojik reaksiyonlar ise alerjik reaksiyonlardır; IgE ilişkili, IgE ilişkisiz reaksiyonlar ve miks tip olarak 3'e ayrılır (Şekil 1). Besin alerjilerinin immünolojik olmayan reaksiyonlarının, gerçek besin alerjilerinden daha yaygın olduğu da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir²³.



Şekil 1. İstenmeyen besin reaksiyonları

Yapılan çalışmalara göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukların yaklaşık yüzde 8'i ve yetişkinlerin yüzde 5'i besin alerjisinden etkilenmektedir²⁴. Besin alerji reaksiyonları, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) acil servise başvurma nedenlerinin en başında gelmektedir²⁵.

2.2. Besin Alerjilerinin Sınıflaması

Spesifik IgE antikoru aracılığı ile gelişen reaksiyonlar, Tip I aşırı hassasiyet reaksiyonu olarak bilinmektedir²⁶. Spesifik IgE antikoru haricinde,

T hücre aracılı immün kompleks ve miks tip çeşitli alerjik mekanizmalar da besin alerjilerinden sorumludur¹¹⁻¹³.

Spesifik Ig E aracılığı gelişen besin alerjileri, Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Bu reaksiyonda alerjenler B hücrelerinden IgE sentezine yardım edecek olan CD4+ TH2 grubu hücreleri uyarır. Antijene spesifik IgE, mast hc ve bazofiller üzerindeki Fc reseptörüne bağlanır. Yeniden alerjen ile karşılaşıldığında mast hücreleri ve bazofil aktivasyonu ve mediatör salınımı olur. Alerjenin gastrointestinal sistem (GİS), deri veya mukozadan vücuda girmesi ve TH2 baskın koşullarda doğal immün sistemi uyararak IgE üretimini sağladığı duyarlanma fazı reaksiyonun ilk aşamasıdır. İkinci aşama ise ürtiker, kaşıntı, hışıltı, dispne ve karın ağrısı gibi semptomların ortaya çıktığı indüksiyon fazıdır. Ürtiker, anjioödem, flushing, akut morbiliform döküntü, akut kontakt ürtiker, oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi, akut rinokonjoktivit, akut bronkospazm, anafilaksi ve besine bağlı egzersiz ile indüklenen anafilaksi bu gruptadır^{27,28}.

Ig E aracısız olan besin alerjileri Tip II (Antijen-antikor bağımlı sitotoksik reaksiyon), Tip III (Antijen-antikor kompleksine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu) ve Tip IV (Tip IV hücreli aşırı duyarlılık reaksiyonu) reaksiyonlarıdır. Tip II reaksiyon antikorun yüzeysel doku antijenine veya haptene bağlanması sonucu gelişen kompleman aktivasyonu ile gelişir. Bu aktivasyon sonucu ortaya çıkan enflamatuvar mediatörler, doku hasarına yol açar. Süt alımı sonrası gelişen antikor bağımlı trombositopeni Tip II reaksiyondur. Tip III reaksiyon serumda besin antijen-antikor kompleksinin artışı ile karakterizedir. Süt alımını takiben β -laktoglobuline karşı oluşan IgG, IgA veya IgM kompleksleri, enterokolit, besine bağlı kolit sendromları, besine bağlı malabsorbsion sendromları, dermetitis herpetiformis, çölyak hastalığı, besine bağlı pulmoner hemosiderozis ve artrit bu gruptadır. Tip IV reaksiyon, CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan hasarlayıcı sitokin-aracılı inflamatuvar reaksiyondur. Kontakt dermatit, çölyak hastalığı, besin proteini ilişkili proktit/proktokolit, enteropati, ve besine bağlı pulmoner hemosiderozis bu gruptadır^{27,28}.

Miks tip reaksiyonlarda hem hücre sel hemde humoral mekanizmalar görev alır. Miks tip besin alerjisi reaksiyonlarında semptomlar genellikle GİS'te ve ciltte görülmektedir. Atopik dermatit, kontakt dermatit, alerjik eozinofilik, özofajit, gastroenterit ve astım bu gruptadır^{27,28}.

2.3. Epidemiyoloji

Besin alerjisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı yaş aralığı, yer, grup, yöntem ve farklı besinler kullanılması sebebiyle, besin alerjisinin sıklığı net olarak bilinmemektedir. Anket çalışması ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklık %3-35, besin yükleme testi (BYT) kullanılan çalışmalarda sıklığını %1-10,8 olduğu bildirilmiştir²⁷.

Gelişmiş olan ülkelerde besin alerjilerinin prevalansı ele alındığında, son 30 yılda prevalansın yükseldiği görülmektedir²⁹. Doğrulanabilir besin alerjisi çok düşük olmasına rağmen ebeveynlerin yaklaşık olarak üçte biri, çocuklarında besin hassasiyeti olduğunu dile getirmektedir. İmmünolojik olmayan advers reaksiyonlar, advers besin reaksiyonlarının çoğunu oluşturmaktadır. Yiyecek duyarlılığı veya alerjik reaksiyon öyküsü, küçük çocukların yaklaşık %5-10'unda meydana gelmektedir. Ayrıca besin alerjisi prevalansı, yaklaşık olarak bir yaşında en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Bununla birlikte, besin alerjenlerine karşı duyarlılığı ölçen çalışmalar yapılmakta ve besinlere karşı alerjik reaksiyonların gerçek prevalansı değerlendirilebilmektedir^{30,31}.

Besin alerjileri genellikle bebeklik ve çocukluk döneminde görülse de, tüm yaşantıyı etkilemektedir. Yapılan çeşitli çalışmalara göre; üç yaşından küçük çocuklarda besin alerjisi görülme oranı %6-8 iken, yedi yaşından büyük çocuklarda besin alerjisi görülme oranı %2'ye kadar gerilemektedir. Besine bağlı alerjik reaksiyon, atopik dermatiti olan çocuklarda %35 ve astımlı çocuklarda %6-10 oranında görülmektedir. Yapılan bir takım çalışmalarda ise bireylerin neredeyse %30'unun tükettiği besinden rahatsız olduğu tespit edilmiştir³.

Besin alerjileri genellikle yaşamın ilk yıllarında görülmektedir. Bock ve ark.yaptıkları bir kohort çalışmasında, 480 bebek, doğum ile 3 yaş aralığında takip edilmiş ve çocukların poliklinik takiplerinde ebeveynleri ile bir anket çalışması da yapılmıştır. Yapılan anket sonucuna göre çocukların yaklaşık olarak %28'inde yaşamın ilk yılında besinlere karşı hassasiyet geliştirdiği tespit edilmiştir³². Yapılan bir diğer çalışmada ise; yenidoğan bebeklerin %3'üne yakın oranında, iki yaşına kadar olan süreçte inek sütü hassasiyeti olduğu görülmüştür³³. Türkiye' de yapılan bir diğer çalışmada bebeklerde inek sütü alerjisi görülme prevalansı %1.55 olarak tespit edilmiştir³⁴.

Tüketilen tüm besinlerin alerjik reaksiyona neden olma potansiyeli mevcuttur. Bazı besinler diğer besinlere göre daha sık alerjiye neden olmaktadır.

Her toplumda beslenme alışkanlığı farklı olduğu gibi, görülen besin alerjileri de farklılık gösterebilmektedir. Toplumlarda sık tüketilen yiyecek hangisi ise, karşılaşılan besin alerjisi de genellikle odur. Yapılan araştırmalara göre Japonya'da pirinç alerjilerinin, İskandinavya ülkelerinde morina balığı alerjilerinin ve ABD' de yer fıstığı alerjilerinin yaygın olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca İspanya'da şeftali ve mercimek tüketimi fazla olduğundan görülen besin alerjileri içinde şeftali ve mercimek alerjisi sıklığı daha yüksektir³⁵.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Karadeniz bölgesinde 6-9 yaşlarındaki çocuklardaki besin alerjisi sıklığı %0,8, Adana'da yaşamın ilk yılında %2,4 olarak bildirilmiştir²⁷. Edirne'de yapılan iki çalışmada besin alerjisi prevalansı %3,2-8,2 arasında olduğu ifade edilmiştir^{28,36}.

Türkiye'de 2002-2007 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Alerji ve Astım Ünitesi'ne başvuran besin alerjisi bulunan çocuklarında dikkate alındığı bir çalışmada bir yaşından küçük çocuklarda genellikle yumurta ve inek sütü alerjisinin görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmaya göre; bir yaşını doldurmuş ve yaş olarak büyük olan diğer çocuklarda ise; fındık, fıstık, ceviz, et

ve balık alerjisi geliştiği görülmüştür³⁷. Alerjen olan besinler dikkate alındığında; bu besinlerin çoğunun protein ağırlıklı olduğu görülmektedir.

2.4. Besin Alerjilerine Neden Olan Alerjenler

Besin alerjisi prevalansı, çözümü ve tekrarlaması göz önünde bulundurulduğunda çoğunlukla belirli besinler ile karşılaşılmaktadır. Besin alerjilerine karşı yapılan araştırmalar sonucunda en sık görülen besin alerjilerinin güvenilir araştırmaların inek sütü, tavuk yumurtası, yer fıstığı, buğday, balık ve deniz ürünleri alerjisi olduğu görülmektedir. Soya ve susam ise sık görülen diğer alerjenler içinde yer almaktadır.

2.4.1. İnek Sütü

İnek sütü alerjisi (İSA), bebekler ve küçük çocuklar arasında en yaygın besin alerjisidir. IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan İSA ayrı ayrı incelenmektedir. İnek sütünde antikor yapımını indükleyen en az 20 protein komponenti bulunur. İnek sütünün fraksiyonu sonucu 2 tip protein fraksiyonu oluşur. Bunlar kazein ve whey protein alerjenleridir. İnek sütü proteinin %76-%86'sını kazeinler oluşturur. Kazeinler ($-\alpha_s$ kazein - β -kazein - κ -kazein - γ -kazein) 'dır. Kazeinler miçel komplekste asılı halde bulunurlar ve peyer plakları aracılığıyla immün sisteme sunulurlar, whey prteinleri ($-\alpha$ -laktoalbumin - β -laktoglobulin - bovin İmmunoglobulinler, bovin serum albümini,) ise kolay çözünebilir özelliğinden dolayı intestinal epiteli hızla geçer. Sonuç olarak kazeinlerin IgE dahil antikor yanıtını indükleme potansiyeli whey proteinine göre daha fazladır; fakat hem kazein hem de whey proteinine duyarlı hayvan modellerine bakıldığında whey proteinlerine yeniden maruziyet sonrası sistemik alerjik reaksiyon tetikleme potansiyeli kazeinlere göre daha fazladır. Bu durum whey proteinlerinin intestinal epitelden hızla obsorbisyonuna bağlıdır. İmmün blot tekniği ile inek, keçi ve koyun süt proteinleri arasında yüksek homolojiden kaynaklanan çapraz reaktivite gösterilmiştir. Oral besin yükleme çalışmalarında inek sütü protein alerjisi olan çocukların % 90'ının keçi sütüne de reaksiyon verdiği görülmüştür²⁷.

Süt alerjisi olan çocukların yaklaşık % 75'i yüksek ısı ile muamele edilmiş, fırınlanmış ürünleri tolere edebilirler. Fırınlanmış süt ürünlerine

reaksiyon gösteren inek sütü protein alerjisi olan olgular ağır fenotip grubunu oluştururlar. Bu grupta anafilaksi ihtimali ve süt alerjisinin devamlılığı daha muhtemeldir.

İSA; yaşamın ilk iki yılında çocukların yaklaşık %0,5-2,5'ini etkilemektedir. Bildirilen İSA'ların çoğu IgE aracılıdır. 1990'da Danimarka'da yayınlanan bir çalışma, üç yaşını takip eden çocukların %2.2'sinde İSA'yı doğrulamakta, ancak vakaların yaklaşık yarısının diyet proteinine bağlı enterokolit, proktokolit, ve enteropati gibi IgE aracılı olmayan alerjik koşullarda olduğu belirtilmektedir. İSA'lı çocukların %50'sinde diğer besinlere eşlik eden advers reaksiyonların da mevcut olduğu bilinmektedir^{24,38,39}.

İSA'nin tedavisi, alerjinin tipine (IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan) ve incelenen popülasyona bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. IgE aracılı olmayan İSA, IgE aracılı İSA'ya göre daha çabuk düzelme eğilimindedir. Yaygın süt proteini ile indüklenen proktokolit, tipik olarak bir yaşına kadar çözünür ve bu durumda süt evde verilebilir⁴⁰⁻⁴³.

IgE aracılı olan İSA'nde reaksiyon hızlı gelişmektedir. Genellikle ilk 2 saat içerisinde reaksiyon görülmektedir. Alerjik reaksiyon iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamak sensitizasyondur⁴⁴⁻⁴⁵. Sensitizasyon basamağında, oral toleransın gelişmesinde yetersizlik görülür. Yetersizlik sonucunda immün sistem inek sütü proteinine karşı IgE salgılamaya başlar. IgE antikoru FcεRI reseptörlerine bağlanarak alerjik reaksiyonları bařlatmaktadır⁴⁶. IgE aracılı olmayan İSA'nde reaksiyon daha yavaş gerçekleşmektedir. Reaksiyon, süt tüketiminden yaklaşık 2 saat sonra başlamakta ve günler srmektedir⁴⁷. Reaksiyonun gecikmesinden kaynaklı bu duruma 'gecikmiş hipersensivite' de denilmektedir. IgE aracılı olmayan İSA genellikle bebeklerde ve çocuklarda GIS bozuklukları olarak karşımıza ıkmaktadır⁴⁸.

2.4.2. Tavuk Yumurtası

Tavuk yumurtası alerjisi, çocukluk çağının en yaygın besin alerjilerinden biridir. Yumurta sarı ve ak olarak iki kısımdan meydana gelmiştir. Yumurta akı, sarısına kıyasla daha alerjendir. Belirlenmiş en majör yumurta akı alerjenleri ovomukoid (OM, Gal d1), ovalbumin (OVA, Gal d 2) ovotransferrin (Gal d 3) ve lizozim (Gal d 4); en majör yumurta sarısı alerjenleri ise serum albumin (a-livetin, Gal d 5), vitellogenin-1 prekürsör fragmanı (YGP42, Gal d 6)'dır. Çocuklarda ovomukoid klinik reaktivitenin çoğundan sorumludur²⁷. Yumurta alerjisinin varlığı, aero alerjenlere ve daha sonra astım gelişmesine duyarlılık kazanması için bir belirteçtir. İSA'nde olduğu gibi yumurta alerjisi de, çocukluk veya ergenlik döneminde sıklıkla görülmektedir. Hastalar yıllık olarak, klinik öykü, in vitro test veya cilt prick testi (CPT) ile değerlendirilmektedir⁴⁹.

Yumurta alerjisi, küçük çocukların yaklaşık olarak % 1-9'unu etkilemektedir. ABD'de çocuklarda bildirilen yumurta alerjisi oranı genel olarak % 0,6-0,8 ve sıfır ile iki yaş arasındaki çocuklarda ise % 1'dir. Ancak yumurta alerjisi bildirilenden daha fazla görülebilmektedir⁵⁰. Avrupa'da yapılan çalışmalara göre, bir ile iki yaş aralığında görülen yumurta alerjisi %1,2 olarak belirlenmiştir. Avustralya'da daha önce yapılan nüfus temelli HealthNUTs çalışmasında tüm çocuklar cilt testine tabi ve olguların %9'unda kanıtlamış yumurta alerjisi tespit edilmiştir^{51,52}. Evrensel CPT taramasına göre pişmemiş yumurta alerjisi tespit edilen çocukların çoğunun pişmiş yumurtayı tolere edebildiği tespit edilmiştir. Yumurta alerjilerinin çoğu IgE aracılı olarak görülmektedir⁵³.

Yumurta alerjisi genellikle yaşamın ilk yıllarında teşhis edilir. Ancak bazı popülasyonlarda teşhis konulma süreci daha yavaştır. İSA'nde de olduğu gibi, aşırı pişmiş yumurtanın toleransı, artan çözünürlük oranını öngörmektedir. Pişmiş yumurtanın, yumurta alerjisinin çözünürlüğünü de hızlandırabildiği düşünülmektedir⁵⁴.

2.4.3. Kuruyemiş Ağaç Fıstıkları

Yer fıstığı ve ağaç fıstıkları (fındık, ceviz, badem, kaju, ağaç fıstığı, vs.) alerjisinin doğal geçmişi üzerine birçok bilgi mevcuttur. Kuruyemiş alerjileri, çocukların en az %0.5-3'ünü etkilemekte ve zamanla artış gösterebilmektedir⁵⁵. Kuruyemiş alerjilerinin yaşam boyu sürdüğüne inanılmaktadır. Ancak yapılan araştırmalar hastaların yaklaşık olarak %20-25'inde ileriki dönemlerde toleransın gelişebileceğini ortaya koymuştur⁵⁶. ABD'de ve Avrupa'da yapılan birçok çalışmaya göre, kuruyemiş alerjilerinin prevalansı çocuklarda %0,4-1,3 olarak belirlenmiştir. Ayrıca toplam popülasyonda kuruyemiş alerji sıklığının %0,5-1 olarak hesaplanmıştır⁵⁶⁻⁵⁹.

2.4.4. Buğday Alerjisi

Buğday alerjisi, yaygın olan çocukluk dönemi besin alerjilerindedir. Buğday alerjisine atopik hastalıklar sıklıkla eşlik edebilmektedir. Yetişkinlerde mesleki maruziyetle ilgili buğday alerjisi, egzersizle indüklenen anafilaksi ve çölyak hastalığı (glütene duyarlı enteropati) ile birlikte görülebilmektedir⁶⁰⁻⁶².

Mısır buğdaya kıyasla daha az alerjen olması sebebiyle, buğdaya göre daha sık tercih edilir. Buğdayda bulunan bir glikoprotein olan alfa-amilaz tripsin inhibitörü en önemli alerjendir⁹.

IgE aracılı buğday alerjisi, ABD'nde ve Avrupa'da çocukların %0.1-1'ini etkilemektedir. Asya'da buğday alerjisi ile ilgili daha az veri mevcuttur. Buğday alerjisi oranı, Kore'de % 0.08, Japonya'da ise %0.21-0.37 arasında değişmektedir⁶³⁻⁶⁵.

Türkiye'de 2-8 yaş aralığındaki çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada buğday alerjilesinin, besin alerjilerinin %5.7'sini oluşturduğu ifade edilmiştir⁶⁶.

2.4.5. Diğer Besinler

Et alerjisi; süt ve yumurtanın, sığır eti ve tavuk eti ile çapraz antijenik özellik göstermesi sebebiyle daha çok bebeklik çağında karşılaşılar. Domuz eti, kuzu etine kıyasla daha fazla alerjik özellik gösterir ve ürtikere yol açar⁹.

Sebze ve meyve alerjisi; başta ürtiker olmak üzere, oral alerji sendromu, anafilaksi ve GIS semptomlarına yol açarlar. Meyveler genellikle erken çocukluk

döneminde elma, çilek, armut, asitli meyveler, kavun-karpuz, kiraz, vişne, kayısı, şeftali alerjiye neden olurlar. Kabak ve domates gibi sebzeler alerjik reaksiyolara yol açabilen sebzelerdir. Genellikle işlenmemiş çiğ sebze ve meyvelerin tüketimini takiben ortaya çıkar. Birden fazla sebze ve meyvenin eş zamanlı reaksiyonu nadiren de olsa vardır. Meyve ve sebze proteinleri genelde ısıya dayanıksız olup, pişirildiğinde alerji oluşturmayabilirler. Bazen kabuklara karşı alerji oluşurken, meyvenin içine karşı reaksiyon oluşmayabilir⁹. Polen alerjisi ile birlikte bulunabilirler.

Kuru baklagiller; en aktif alerjen özelliği olan yiyecekler arasındadır. Bezelye, nohut, fasulye, yer fıstığı ve soya fasülyesi alerjendir. Ayrıca kendi içinde çapraz reaksiyon verebilirler⁹.

Baharat; her türlü baharat (dereotu, karabiber, kırmızıbiber, anason, kimyon, vb.) besin alerjilerine yol açabilirler. Baharat alerjileri çocukluk döneminde nadiren alerji yapsalar da alerjilerik reaksiyonları ciddidir. En kuvvetli ajanlar hardal ve karabiberdir. Bununla birlikte vanilya ve nane nadir olarak solunum sisteminde klinik belirtiler oluşturabilir⁹.

Bal; nadiren alerjik olup, deride (kaşıntı, kızarıklık, şişlikler) ve sindirim sisteminde bozukluklara yol açarlar. Bal alerjisi olan hastalar başta polen olmak üzere karabuğday ve yoncaya karşıda duyarlıdır⁹.

Katkı maddeleri; yakın geçmişte sık kullanılmaya başlanan katkı maddeleri (koruyucu, şekillendirici, renklendirici ve tatlandırıcı) istenmeyen besin reaksiyonlarına yol açabilirler. Bunlar arasında sülfite içeren besinler (turşu, patates cipsi), içecekler (şarap, bira gibi) ve ilaçlar bulunur. Astımlı hastaların % 5'inde ciddi nefes darlığına¹, ağızda ve deride kızarma ve kaşıntıya neden olabilirler⁹. İmmün aracılı reaksiyonlar nadirdir.

2.5. Patogenez

Çocuklarda besin alerjisi etiyolojisini incelediğimizde, karşımıza çıkan nedenlerin başında, genetik faktörlerin geldiği görülmektedir. Özellikle annenin

alerjisinin olduğu durumda, çocuğun alerjiye yatkınlığının arttığı tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalara göre; bebeğin kord kanında IgE seviyesinde görülen artış, çocukta görülebilecek besin alerjisinin habercisi olarak kabul grmřtr⁶⁷⁻⁶⁹. Besin alerjisi etiyolojisinde; alerjenle karşılaşma yaşı, maruz kalınan süre, alerjene maruz kalma sıklığı, alerjen maddenin miktarı, emilim hızı, yapısı ve çevresel faktörlerin etkili olduğu grlmřtr⁷⁰.

Genetik yatkınlık, GIS'te görülebilen işlevsel yetersizlik ve bağışıklık sistemindeki immatürite alerjik hastalıklara, alerjene erken ve yoğun maruziyet ise besin alerjisine yol amaktadır^{51,71}.

Genetik yatkınlığın önemli etkisinin olduğu bilinen diğer hastalıklar ise; laktoz intoleransı ve lyak hastalığıdır. Gebelik döneminde annenin sigara kullanımı, çocuğun ileriki yaşantısında astım ve alerji olma ihtimalini arttırmaktadır¹¹.

Besin alerjisi ile ilişkili olarak yapılan genetik çalışmalarda SPINK5 polimorfizminin ve STAT6 polimorfizminin besin alerjisi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir^{72,73}. Besin alerjisi olan ocukların FOXP3 ve IL10 gen ekspresyonunun düşük iken, tolerans geliştikçe arttığını saptanmıřlardır⁷⁴.

Çalışmalarda annenin laktasyon dönemindeki besinlerin çocuğun alerjisi ile ilişkisi olmadığını ifade etse de^{32,33}, Kanada'da 403 süt çocuğu ile yapılan çalışmada annenin laktasyon döneminde tükettiği fıstıklar ve çocuğun fıstık alerjisi gelişmesi arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu gsterilmiřtir⁷⁵.

Preterm ve/veya düşük doğum ağırlıklı infantlarda barsak permeabilitesinin yüksek olmasına bağlı olabileceği düşüncesi ile yapılan bir çalışmada preterm doğum veya düşük doğum ağırlığının besin alerjisi için bir risk faktörü olmadığı kanısına varılmıştır. Bu çalışmanın diğer sonuçları incelendiğinde besin alerjisinin annenin atopik bünyesi, sosyoekonomik düzeyi ve cinsiyet ile ilişkili olduğu bulunmuřtur⁷⁶.

Amerika'da yapılan bir çalışma da, besin alerjisi riskinin zenci ırkında, alerjik hastası olanlarda ve erkeklerde fazla olduğu gösterilmiştir⁵¹.

2.6. Fیزیopatoloji

Besin alerjilerinde; immun sistem, besin maddelerinde bulunan proteinleri tehlikeli maddeler olarak algılayarak aktive olmaktadır. Besin maddeleri içindeki çok az miktarda alerjen bile, alerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Alerjik reaksiyon genellikle besin maddesinin tüketilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta ve ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir^{56,58,77}.

Besinler, IgE'ye bağlı ve IgE bağlı olmayan (hücresele) mekanizmalar ile deri, GİS ve solunum sisteminde çeşitli semptomlara neden olabilmektedir. IgE'ye bağlı gelişen besin alerjileri, besin alındıktan hemen sonra veya besin sindirimine geçildikten 1-2 saat sonra reaksiyona yol açmaktadırlar. GİS'te yer alan mukozal bariyerler, enzimler, bağırsak duvarında yer alan peyer plakları, antijen sunan hücreler, T ve B hücreleri alerjik reaksiyon görülmesine katkıda bulunmaktadır^{11,58,78}.

Normal şartlarda alerji reaksiyonlarının oluşumunu engelleyen bağırsak bariyeri ve oral tolerans olarak da adlandırılan bağırsakta besin antijenlerine immünolojik cevap oluşumunu engelleyen mekanizmalar mevcuttur. Fetüslerde mukozal immünite gelişimi, anne rahminde başlamaktadır. Anne rahminde başlayan bu gelişim; doğum sonrasında biyolojik ve fiziksel etkenler aracılığıyla düzenlenmektedir^{30,79}. Bağırsak florası hayatın ilk 24 saatinde oluşmakta ve ömür boyu stabil kalmaktadır. Erişkinlerde yenidoğanlara göre; bağırsak epitelyum hücreleri ve aralarındaki bağ daha iyi gelişmiştir. Bundan kaynaklı erişkinlerin bağırsak geçirgenlikleri yenidoğanlara göre daha yüksektir. Yenidoğanlarda bağırsak geçirgenliğinin yüksekliği yanında; mukus yapısı, mukus salgı miktarı, mide asidinin az olması, pankreatik enzimlerin az salgınması ve bağırsak faaliyetlerinin yoğun olmaması gibi faktör oral toleransın düşük olmasına neden olurlar. Anne sütü koruyucu bir faktör olup, anne sütü ile bebeğe geçen antikorların ve trofik faktörlerin, bebeğin mukozal savunma sisteminde etkili olduğu belirlenmiştir⁸⁰.

Oral toleransın belirleyen birçok faktör tanımlanmıştır. Tanımlanmış bazı genler (AIRE, Foxp3, TLSP, vb.) merkezi ve çevresel duyarlılık üzerine etkilidir. Besinin içerdiği bazı bileşiklerin, barsaktaki mikroorganizmaların ve bu mikroorganizmaların ürettiği bazı maddelerin histonlar üzerinden epigenetik etkileri vardır. Bu pregenetik faktörler yardımcı T hücreleri ve diğer immun sistem üzerine etki ederek tolerans üzerine etki edebilir. Bazı besinlerin oral alım öncesi, cilt teması sebebiyle antijen olarak tanınması oral toleransı engellemektedir. Periferik sistemde farklı tipte alerjenler, farklı tipte dendritik hücreleri uyarır. Dendritik hücreler besindeki alerjeni ve mikrobiyal bileşeni lenf noduna taşıdıktan sonra Treg hücreler ile etkileşime girer ve onları uyarırlar. Mukozal olarak gerçekleşen bu süreçte; Treg uyarımı, anergi (cevapsızlık) ve klonal delesyon gelişir. Bu faktöre ek olarak immün sistemin aktivasyonunu baskılayıcı ek mekanizmalarda aktive olur. Oral toleranstan sorumlu dendritik hücreler; CD11⁺c^TDC, CD103⁺DC, CD103CX3CR1⁺DC, plazmasitoid DC'dir. Bu hücrelerin mezenterik lenf noduna kemokin reseptör 7' üzerinden tolerans için kritik role sahip olduğu bildirilmiştir²⁷.

Oral tolerans, T hücre proliferasyonunun, sitokin oluşumunun, besinlerdeki alerjenler karşı sistemik gecikmiş tip hipersensitivitenin azalmasıyla meydana gelir. TH2'ye taraf diferansiyasyon dengelenir. Regülatör tipte B hücreler, bir taraftan sitokin oluşurken, diğer taraftan Treg'leri indükleyici etki oluştururlar. Regülatör tipte B hücreler, plazmada tolerans ve alerjen spesifik iminünoterapi durumunda oranı seviyesi yükselen IgG4 blokan antikör olarak rol alır. Alerjen ve IgE etkileşimini ve bazofil aktivasyonunu inhibe olur²⁷.

2.6.1. Besin Alerjileri Patogenizinde rol oynayan Hücreler

T Hücreleri: Besin alerjilerinin patogenezinde ve oral tolerans indüksiyonunda çeşitli T hücreleri rol almaktadır. T hücreleri; epitel, lamina propria, peyer plakları ve periferik kan gibi birçok yerde bulunurlar. Ayrıca sitokin profillerine bağlanarak farklı efektör fonksiyonlarına da sahip olurlar^{56,58,81}.

İntraepitelyal lenfositler: İntraepitelyal lenfositler (IEL) genellikle antijen tiplerine karşı tolerojenik şekilde ve normal antijenikstimülasyona karşı ise anerjik şekilde rol oynamaktadır. IEL'nin spesifik özelliği, bağırsak mikroflorasının güçlü immünojenik uyarılarına yakın olmasından kaynaklanmaktadır⁸¹. IEL'ler, benzersiz bir T hücresi popülasyonu oluşturmaktadır. IEL'ler, homing ve yapışma ile ilgili olan alfa E beta 7 integrin'in hücre yüzeyi ekspresyonu ile de karakterizedir⁸². Yapılan çalışmalara göre, IEL'in T yardımcı tip 1 (TH1) sitokin üretilen farelerde aktive olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca T yardımcı tip 2 (TH2) sitokinleri ve IL-10 ve transforme büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi anti-enflamatuar düzenleyici sitokinler üretebildiği de tespit edilmiştir. Galektin-9'un besin alerjisi olan hastalarda IEL'ler üzerinde etkili olduğu ve besinlere karşı duyarlılığın artmasına katkıda bulunabildiği tespit edilmiştir⁸³.

Lamina propria lenfositleri: Laminapropria lenfositlerinin (LPL) hafıza T hücreleri olduğu düşünülmektedir. Bunlar bağırsağın epitel bariyerini geçerken çözümlenen antijenlere maruz kalmaktadırlar. Aktive olduklarında, mezenterik lenf düğümleri gibi bağırsakla ilişkili lenfoid yapılara göç etmektedirler. Bu düğümlerde, immün yanıtta rol oynayan diğer hücreler düzenlenmektedir. Birincil işlevlerinden biri, B hücrelerinin immünooglobulin A (IgA) salgılayan plazma hücrelerine terminal farklılaşma uyarısı yapmaktır. Ayrıca LPL'ler, bağırsak epitel hücrelerini farklılaşmaya da teşvik etmektedirler^{84,85}.

Peyer yama T hücreleri: Peyer yama T hücreleri, bağırsağın diğer lenfoid yapıları ile sirkülasyon yapmaktadır. Bu nedenle alerjik immün yanıtların merkezi olarak kabul edilmektedir. Peyer yamalarında bulunan T hücreleri, LPL'ler ve dolaşımdaki T hücreler ile benzer özelliklere sahiptir^{86,87}. Yapılan bir çalışmaya göre, Peyer yama T hücreleri, bir fare modelinde yaygın besin alerjenlerine maruz kalmaları üzerine IL-10 ve TGF- β gibi tolerojenik sitokinler salgılamışlardır⁸⁶.

Periferik T hücreleri: Periferik T hücreleri, besin alerjisinin patogeneğinde en çok çalışılan hücre popülasyonudur. Bununla birlikte, periferdeki T hücrelerinin sadece küçük bir kısmı besinlere bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Besin alerjenlerine özgü bellek T hücreleri, başta besin alerjilerinde görev alırken, sonrasında toleransta rol alır⁸⁸. Bu nedenle, periferdeki T hücrelerinin, antijenle aktive olan lenfosit proliferasyon testleri düşük özgüllüğe sahiptir ve genel olarak besin alerjisinin tanısında kısıtlı kullanıma sahiptir. Bununla birlikte, yer fıstığına özgü lenfositlerin sitokin profilleri; yer fıstığı alerjisi olan hastalar, alerjisi olmayan hastalar veya alerjisini aşan hastalar arasında farklılık göstermektedir. Yer fıstığı alerjisi olan çocukların lenfositleri, TH2 sitokin profili göstermektedir⁸⁹⁻⁹¹.

Efektör T hücreleri: Aktive edilmiş T hücreleri, spesifik sitokin üretim profillerine göre fenotipik olarak polarize edilmektedir.

- TH1 T hücreleri çoğunlukla, IFN-gama salgılamakta ve klasik olarak hücre içindeki mikroorganizmalara cevap vermektedir.
- TH2 T hücreleri, genel olarak alerjik bir tepki ile ilişki göstermektedir. Bu hücreler, IgE üretimini kolaylaştırdığı bilinen iki sitokin (IL-4 ve IL-13) salgırlar. Ek olarak, TH2 hücreleri ayrıca eozinofilleri aktive eden sitokin IL-5'i salgılamaktadır.
- Yapılan araştırmalara göre, alerjik inflamasyonda klasik olarak tarif edilen TH1 ve TH2 hücrelerine ek olarak, IL-17 salgılayan TH-17 hücreleri tanımlanmıştır^{91,92}.

2.6.2. Besin alerjisinde rol oynayan Sitokinler

Antijene spesifik T hücreleri veya diğer immün hücreler tarafından salgılanan sitokinler, tolerans veya alerji gelişimi için anahtar uyarıları sağlamaktadır⁹³.

Farklılaşmamış CD4 T hücreleri; ortamda bulunan sitokinler, çeşitli moleküller ve diğer hücrelerin etkisi ile TH1, TH2, Th9, TH17 ve TH22 gibi T hücre alt birimlerine dönüşürler. Alerjik olaylarda, duyarlanma ve TH2 dönüşümünün tamamlanmasını takiben, erken ve geç faz reaksiyonları başlar.

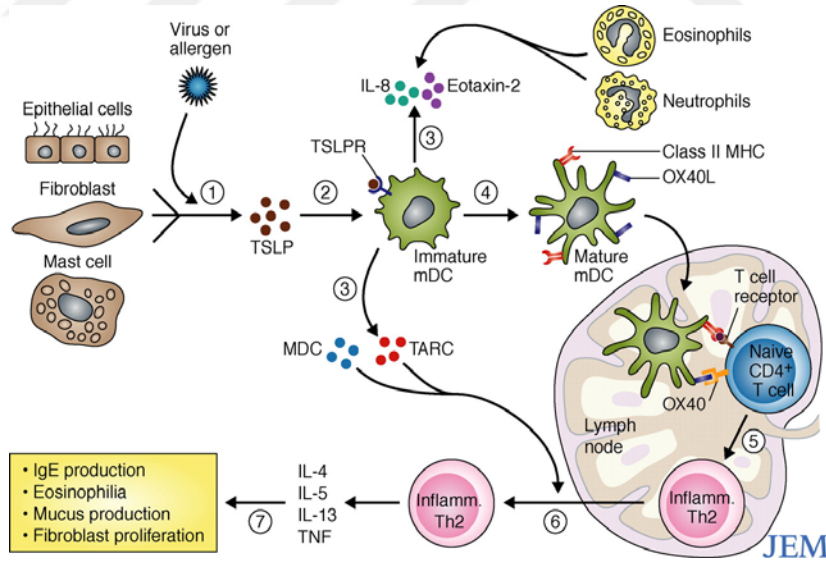
Erken fazda mast hücre ve bazofil mediatörler ile akut inflamatuvar süreç gelişirken; geç fazda efektör hücre hareketlerinin yol açtığı inflamasyon ve doku hasarı gelişir. Efektör TH2 hücreleri; IL-1, IL-4, IL-5, IL-9, IL-25, IL-31 ve IL-33 gibi proinflamatuvar fonksiyonları olan sitokinlerin salınımına sebep olur^{17,18}.

Arıcılık ile uğraşan bireylerde tekrarlayan venom maruziyetinin T hücre ilişkili geç faz cilt yanıtını, TH1 ve TH2'ye bağlı sitokinlerin oluşturduğu doku hasarını azalttığı gösterilmiştir. Bu durum TH1 ve TH2 hücrelerinin, TH1 yönünde farklılaşması ve ortamdaki IL-10 salgısı ile ilişkilidir. Atopik olan bireylerde IL-10 salgılayan T hücre sayısının daha düşük olduğu ve etkin tedavi ile IL-10 yapımının arttığı bildirilmiştir. IL-10 alerjen toleransı gelişiminde birçok noktada görev yapmaktadır. IL-10'lar atijen sunan hücre (ASH) yüzeyindeki MHC-II molekülü azaltarak, proinflamatuvar sitokinler ve sitokin reseptörlerini inhibe ederek etki ederler. IL-10'nun artışı TH2 üzerinden IL-5 ve eozinofil etkinliğinin azalmasına yol açar. IL-10'un makrofajlar üzerindeki inhibitör etkilerine ilaveten, B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileride vardır. Bu durum IgG4 üretimi için, IL-10'nun dönüştürücü faktör olabileceği düşündürmektedir. Ayrıca IL-10, suppressor of cytokine-signaling 3 (SOCS3) gen ekspresyonunu azaltarak alerjik inflamasyonu baskılar^{17,94}. Oral tolerans, T lenfositler tarafından IL-10 ve TGF-beta'nın T lenfositler tarafından salgılanması ile karakterize edilmektedir. IL-10, T hücresi anerjisini destekleyen ve ayrıca antijene spesifik salgılayıcı IgA antikor üretimini aktive eden düzenleyici bir sitokin olarak bilinmektedir⁹⁵.

IL-25 yapısal olarak IL-17'ye benzer, TH2'den sentezlenir. TH2'den IL-4, IL-5 ve IL 13 sentezini artırır⁹⁶. IL-33 ise TH2'yi indükleyen, endotel kaynaklı bir sitokin olup, IL-1 süper ailesinin üyesidir⁹⁷. Besin alerjisi olan bireylerin Tip-2 intestinal lenfoid hücrelerinin IL-25'e duyarlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. IL-25, besinlere karşı hassasiyeti arttırmaktadır⁹². Antijen kaynaklı CD4⁺ TH 2 hücreleri, IL-25'e yanıt olarak intestinal lenfoid hücrelerden IL-5 ve IL-13'ü üretimini artırır²¹. IL-5, eozinofil olgunlaşması ve göçü için bir sinyal sağlamaktadır. IL-13 ise IL-4 ve diğer TH2 sitokinleri ile birlikte antijene özgü IgE antikorlarının üretimini indüklemektedir⁹¹. IL-12, IFN-gama sekresyonu ile

karakterize olan TH1 yanıtını desteklemektedir. IL-33, ilave bir TH2 indükleyici sitokin olarak bilinmektedir. Yer fıstığı antijenine maruz kalındıktan sonra TH2 tipi bir yanıt verilmektedir. IL-33 tarafından aktive edilmiş doğuştan gelen lenfoid hücrelerin IL-4 üretimi, alerjene spesifik Treg hücrelerini inhibe ederek ve besin alerjisine yardımcı olmaktadır⁹¹.

Timik stromal lenfopoietin (TSLP), IL-2 sitokin ailesinin bir üyesi olup, IL-7 benzeri bir sitokindir^{98,99}. IL-7 gibi, TSLP de timositleri uyarabilir ve B hücresi lenfopoezisini teşvik eder¹⁰⁰. Alerjik inflamasyon sırasında, TSLP'nin birincil üreticileri epitel hücreleri, keratinositler ve stromal hücrelerdir, ancak son veriler hem dendritik hücrelerin (DC'ler) hem de mast hücrelerin TSLP üretme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir. TSLP'nin TH2 yanıtlarının desteklenmesindeki rolü, akciğer ve cilde özgü alerjik bozukluklar bağlamında yoğun bir şekilde araştırılırsa da, TSLP'nin, TH1 ve TH17'nin blokajı da dahil olmak üzere, çoklu organ sistemleri içindeki, çoklu hastalık durumlarını etkileyebileceği giderek daha açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır.⁹⁸. TSLP, besin antijenlerine karşı duyarlılığı artırmaktadır (86, 101, 102) (Şekil 2).



Şekil 2. TSLP etki mekanizması

TSLP, alerjik astım gelişiminde önemli bir faktördür. Epitelyal sitokinlerin TSLP, IL-33 ve IL-25'in, alerjik astımda ve paraziter enfeksiyone karşı tip-2 immün yanıtlarının başlatılmasında ve güçlendirilmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. TSLP'nin IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α 'nın üretimini primer

olarak artırırken, IL-10 İnterferon gama (IFN- γ)'nında seviyesini düzenler⁹⁸.

İnterferon gama (IFN- γ), tip II interferon sınıfının bir üyesi olup, çözümlü bir sitokini kodlamaktadır. Kodlanmış protein hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Aktif protein, viral ve mikrobiyal enfeksiyonlara hücreler bir yanıt tetikleyen IFN- γ reseptörüne bağlanan bir homodimerdir. Bu gendeki mutasyonlar, viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara ve çeşitli otoimmün hastalıklara karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilidir⁹⁸.

IFN- γ ile ilgili yapılan çalışmalarda, IFN- γ atopi ile ilişkili olduğu ve besin/lokal cilt alerjili olgularından tedavisinde kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir^{19,20}.

Wang ve ark. Shan ve ark. alerjen varlığında, bazofillerden TH2 hücrelerinin üretilmesini kolaylaştıran, IL-4, IL-5 ve IL-13'ün salgısının arttığını bulmuşlardır¹⁰⁴. Han ve ark. çalışmasında atopik dermatitin, besin alerjisi ile ilişkisi olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmada besin alerjisi olan deneklerde ishal gelişmesi için TSLP'ye duyarlı DC'lerin gerekli olduğu ve DC'lerdeki TSLP sinyal kaybı durumunda alerjik diyarenin ortadan kalktığı ifade edilmiştir¹⁰⁵. IL-25 reseptörü olmayan deneklerde akut diyare ve anafilaksi gelişmediği, IL-25'in bağırsakta tip 2 bağışıklığın başlatılmasında rolü olduğu vurgulanmışlardır¹⁰⁵. Noti ve ark. çalışmasında antijen kaynaklı bağırsak besin alerjisini oluşturabilmek için TSLP salınımı yapan bazofillerin birikiminin gerekli olduğunu bulmuşlardır¹⁰⁶. Lee ve ark. çalışmasında yutulan antijenler tarafından indüklenen IL-25 ve CD4 (+) TH2 hücrelerinin, IL-13 üretimini arttırdığı ve sonuç olarak IgE aracılı besin alerjisinin arttığını bulmuşlardır²¹.

Khodoun ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada IL-25, IL-3 reseptör blokajı ve TLSP düzeyinin düşürülmesinin toleranstaki yerini araştırmışlar; IL-25, IL-3 reseptör blokajı ve TLSP enjeksiyonunun besin alerjisini baskıladığını bulmuşlardır¹⁰⁷. Lee ve ark. çalışmasında besin alerjisi olan farelerde IL-10'un salgılanmasının TH2 immün tepkilerini baskıladığını göstermiştir¹⁰⁸.

Besin alerjisi, bağırsakta antijen sunan hücrelerin, T yardımcı hücrelerin, TH2 yönünde farklılaşması sonucu tetiklenir, bu da B hücrelerini ağırlıklı olarak IgE üreten hücrelere dönüşmesini uyarır. Diğer açıdan bakıldığında, IL-10 ve IgG üzerinden T hücrelerinin Ig E salgılayan B hücrelerine dönüşümün engellenmesi tolerans ile sonuçlanmaktadır¹⁰⁹. Dendritik hücrelerin (DC) tolerans ve alerji tepkileri arasında nasıl seçim yapabileceği hala belirsizliğini korumaktadır. Farelerin ve insanların mesenterik lenf düğümlerine göç eden bağırsak CD103 + DC'nin, retinoik asit üretimleri nedeniyle bağırsaklarda Foxp3 + Treg hücrelerinin indüklendiği ve toleransı arttırdığı bilinmektedir¹¹⁰.

Yakın geçmişte, pro-enflamatuar tepkileri yönlendiren ilave DC alt grupları tanımlanmıştır. Bu alt gruplardan biri olan tip 2 DC'nin, IRF4 ve STAT5 ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. STAT5, TSLP seviyesini artırma eğiliminde olduğundan, bu durum TH2 meyilli bir cevabı destekler. Alerjik tepkiler sağlayan diğer immün efektörler, lokal olarak yüksek miktarlarda sitokin (özellikle de IL5 ve IL13) salgılayan doğuştan lenfoid hücrelerdir¹¹¹. Sonuç olarak besin alerjisi artışına neden olan olası mekanizma, pro-tolerojenik ve pro-alerjenik DC arasındaki değişmiş dengedir¹¹¹.

2.7. Besin Alerjilerinde Klinik Bulgular

Besin alerjisi kendi içinde Ig E aracılı, Ig E aracılı olmayan ve miks tip olarak 3'e ayrılır²⁷ (Tablo 1).

Tablo 1. Besin alerjisi ilişkili hastalıkları etkilenen sistem ve immünolojik mekanizmaya göre sınıflaması²⁷

	Ig E aracılı	Ig E aracılı olmayan	Miks Tip
Deri	Ürtiker, Angioödem, flushing, akut kontakt ürtiker	Kontakt dermatit Dermetitis herpetiformis	Atopik dermati Kontakt dermatit
Gastrointestinal Sistem	Oral alerji sendromu Gastrointestinal anafilaksi	Besin proteini ilişkili proktit/proktokolit, enterokolit, enteropati, Çölyak hasalığı,	Alerjik eozinofilik özofajit, gastroenterit

Solunum Sistemi	Akut rinokonjüvüt Akut bronkospazm	Pulmoner hemosiderozis	Astım
Sistemik	Anaflaksi Besine bağlı egzersiz ile indüklenen anaflaksi		

2.7.1. IgE Aracılı Alerji Reaksiyonlarında Belirtiler

IgE aracılı besin alerji reaksiyonları, başlangıçta hızlıdır ve tipik olarak alım süresinden dakikalar sonra veya çoğunluğu ise bir saat içinde başlamaktadır. Etilerde bulunan karbonhidrat alerjenlerine karşı gelişen IgE aracılı reaksiyonlar, çoğunlukla yetişkinlerde bildirilen bir reaksiyon türü olup, bu reaksiyonlar yutulduktan dört ile altı saat sonra başladığından, bu alerji reaksiyonu IgE aracılı reaksiyonlar açısından istisnadır^{1,112}. Hastaların çoğu, bir veya iki spesifik besinye yada besin grubuna tepki gösterirken, son zamanlarda hastaların çoklu besinlere tepki gösterdiği tespit edilmiştir.

Belirtiler ve semptomlar; cilt, solunum, GiS ve kardiyovasküler sistemde görülebilir. Görülen semptomlara doku mast hücrelerinden ve periferdeki bazofillerden mediatör salınımı yol açmaktadır.

Ürtiker ve anjiyoödem; Genellikle besin alerjeni tüketildikten birkaç dakika içinde ortaya çıkar. Akut ürtiker besin alerjilerinin yaklaşık olarak %20'sinde görülür ve en sık görülen semptomlar arasındadır. Buna ek olarak, besin alerjilerinde kronik ürtiker ve anjiyoödem nadir görülen belirtilerdendir.

Bazı besinlerle olan cilt teması da akut ürtiker görülmesine neden olabilmektedir. Besin temasıyla gelişen ürtiker temas edilen yerde görülmektedir. Yaygın alerjenlere ek olarak; çiğ etler, deniz ürünleri, çiğ sebzeler ve meyveler, hardal, piriņç ve bira bu reaksiyon şeklinde yer alan yiyecekler arasındadır¹¹³⁻¹¹⁵.

Oral alerji sendromu; Polen-besin alerjisi sendromu olarak ta bilinen bu tablo, polen alerjisi olan rinitli/astımlı hastalarda sık görülen bir kontakt alerji

şekli olarak kabul edilmektedir. Alerjenik polen proteinleri ile çapraz reaktif olan bu besinler içerisinde ısı, asit ve sindirim enzimine duyarlı olan proteinlerin (örn. Profilinler) varlığı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Belirtiler neredeyse sadece orofarinks ile sınırlıdır. Taze, pişmemiş meyve ve sebzelerin yutulmasından hemen sonra orofarenkste kaşıntı, tahriş, batma, yanma hissi ve dudak, dil, damak ile boğazda hafif şişlik ortaya çıkabilmektedir. Pişmiş meyve ve sebze tüketiminde tipik semptomlar genellikle görülmez. Belirtiler, besin tüketiminden sonra dakikalar içinde oluşup, zamanla azalmaktadır. Bununla birlikte, nadiren sistemik semptomlarda ilerleme görülebilmektedir ve anafilaksi gelişebilmektedir. Belirtiler, ilgili polen mevsiminde daha belirgin hale gelmektedir¹¹⁶.

Solunum yolu semptomları; İnhalan alerjenlerle oluşur. Astım, alerjik rinit ve konjonktivit besin alerjisi olan çocuklarda daha yaygın görülmektedir. Bu duruma ek olarak; konjonktival, nazal ve alt solunum yolu semptomları, sistemik besin alerjik reaksiyonlarının (anafilaksi) ortak bileşenleridir. Ancak, besin alerjilerinin, alerjik rinokonjonktivit veya astım olarak presentasyonu nadir görülmektedir. İstisna olarak, besin endüstrisi çalışanlarında mesleki astım görülebilmektedir. İn hale olan buğday proteinlerine karşı IgE aracılı alerjiden kaynaklanan "fırıncı astımı" da bu duruma örnek olarak gösterilebilir¹¹⁷.

Anafilaksi; Hızlı başlangıçlı olan ve ölüme neden olabilecek ciddi bir sistemik alerjik reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Anafilaksi; deri, solunum, GİS, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ile ilgili semptomların bir kombinasyonu şeklinde gelişebilmektedir. Anafilaktik reaksiyonlar; hipotansiyon, vasküler kollaps, kalp ritmi bozukluğu, miyokard infaktüsü veya ölüme sonuçlanabilir. Anafilaksi zaman zaman bifazik bir seyir izler ve ilk başlangıçtan birkaç saat sonra semptomların tekrarı görülür. Deri belirtileri olmayabilir^{118,119} (Tablo 2).

Tablo 2. Anafilaksi Belirtileri ve Semptomları⁸

Dermatolojik - Kaşıntı, flushing, ürtiker, anjiyoödem
Gözler - Konjonktival kızarıklık, lakrimasyon, kaşıntı, periorbital ödem
Burun - Hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı
Üst solunum yolu - Glossal / farengeal ödem, metalik tat, ses kısıklığı, stridor, boğulma hissi
Alt solunum yolu - Dispne, takipne, hışıltı, kuru ve tekrarlayan öksürük, siyanoz
Gastrointestinal / abdominal - Mide bulantısı, kusma, kramplı ağrı, ishal, uterus kasılmaları (kadın)
Kardiyovasküler - Hipotansiyon, taşikardi (veya bazen bradikardi), çarpıntı, baş dönmesi, senkop
Nörolojik – Kötü hissetme duygusu, ölüm korkusu

Gastrointestinal anafilaksi; IgE aracılığıyla bulantı, karın ağrısı, karın krampları, kusma veya ishal gibi GİS semptomları görülebilir. Hızlı başlangıçlıdır. "Gastrointestinal anafilaksi" terimi, GİS semptomları izole edildiğinde kullanılmaktadır. GİS semptomları, besin alerji reaksiyonlarında nadiren yalnız görülmektedir^{25,112}. Daha yaygın olarak, GİS semptomları diğer hedef organların tutulumu ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Üst GİS semptomları (mide bulantısı, kusma, karın ağrısı) başlaması genellikle rahatsız edici besinlerin alımından birkaç dakika ile iki saat sonrasında görülmektedir. Ancak ishal gibi nadir görülen GİS semptomları, besin alımından iki ile altı saat sonrasında başlayabilmektedir.

2.7.2. IgE Aracılı Olmayan Alerjik Reaksiyonlarda Belirtiler

IgE kaynaklı olmayan besin alerjileri; tipik olarak, GİS'te, ciltte veya solunum sisteminde subakut veya kronik semptomlar olarak ortaya çıkmaktadır.

IgE aracılı olmayan besin alerjisi bozuklukları temel olarak şunları içermektedir:

- Besin proteini kaynaklı enterokolit sendromu (FPIES; tüm GİS)
- Besin proteini kaynaklı enteropati (ince bağırsak)
- Besin proteini kaynaklı proktitis ve proktokolitis (rektum ve kolon)

- Besin kaynaklı pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu)
- Dermatis Herpetiformis

Çölyak hastalığı, klasik bir besin alerjisi olarak kabul edilmemektedir. Ancak çölyak hastalığına; bir besin proteinine (glüten) karşı IgE aracılı olmayan bir immün reaksiyona neden olmaktadır.

Besinlere karşı IgE aracılı olmayan GİS semptom ve belirtileri, yiyeceklerin düzenli olarak mı yoksa nadiren mi tüketildiğine bağlı olarak değişebilmektedir. Bu duruma ek olarak, bazı bozukluklar sistemik bulgular ile ilişkilidir. Kronik kusma ve ishal, besin proteinine bağlı enteropati, çölyak hastalığı, FPIES veya eozinofilik bir gastrointestinal bozukluk (EGID) gibi rahatsızlıklara işaret etmektedir¹²⁰.

Besin proteini kaynaklı enterokolit sendromu (FPIES); yalnızca mama veya anne sütü alan bebeklerin diyetlerine ek besin eklendikten sonra görülür. İnek sütü veya soya bazlı mama verilen çocuklarda semptomlar altı aydan önce başlayabilir. Çocuklar sorumlu besin ile karşılaşmadığı dönemlerde asemptomatiktir. Sorumlu besin ile karşılaştıktan ortalama 2 saat sonra (1-4 saat) kusma atakları gelişir. Kusmaya solukluk ve letarji eşlik edebilir. İshal besini alındıktan 5-10 saat sonra gelişir ve her zaman görülmeyebilir. Gaita; tipik olarak sulu, ara sıra mukuslu ve kanlı ishal (melena) şeklindedir. Bazı olgularda şiddetli kusma sonucu şiddetli dehidrasyon, hatta şok tablosu gelişebilir. Kronik olgularda aralıklı kusma ve ishal atakları olduğundan besin alımı ile ilişkilendirilmesi zordur. Hastalarda emilim bozukluğu olması sebebiyle hipoalbümeni ve gelişim bozukluğu da sık görülmektedir. Laboratuvar anomalileri; hipoalbüminemi, anemi ve lökositozu içermektedir. Belirtiler, nedensel besinin ortadan kaldırılmasıyla genellikle 24 saat içinde geriler¹²¹.

Eğer nedensel besin daha sonra tekrar verilirse, diğer belirti ve semptomların geri dönüşünü takiben karakteristik olarak gecikmiş başlangıçlı şiddetli kusma görülebilir. Çocuklar bu durumda; hipotansiyon, halsizlik veya şok ile acile başvurabilmektedir. Ayrıca laboratuvar bulgularında; asidoz,

methemoglobinemi ve nötrofillerde artış görülebilmektedir. FPIES'in akut semptomları klinik olarak IgE'nin aracılık ettiği gastrointestinal anafilaksi ile aynı olabilmektedir. Bu nedenle, besin spesifik IgE'nin bulunup bulunmadığını belirlemek için test yapmak gereklidir^{120,121}.

Tablo 3. Besin Proteini Kaynaklı Enterokolit Sendromunun Klinik Özellikleri (FPIES)⁸

Kronik	Akut
Belirti ve bulgular	
Aralıklı, kronik kusma Kan / sümüklü kronik, sulu ishal Letarji solgunluk Abdominal distansiyon Kilo kaybı Büyüme geriliği dehidratasyon	Her 10 ila 15 dakikada bir, tekrarlayan kusma, alımdan 1 ila 3 saat sonra başlar (>% 90) İshal, alımdan yaklaşık 5 saat sonra başlar (<% 50) Uyuşukluk (% 70) Solgunluk (% 70) dehidratasyon Hipotansiyon (% 15) Hipotermi (% 25) Abdominal distansiyon
Laboratuvar bulguları	
Anemi Hipoalbüminemi Yükseltilmiş beyaz hücre: - Sola kayma - Eozinofili Metabolik asidoz Methemoglobinemi Çoğu durumda tetikleyici yiyeceğe yönelik negatif IgE testi	Yüksek nötrofil sayısı trombositoz Metabolikasidoz Methemoglobinemi Fekal lökositler ve eozinofiller GİS kanama veya gizli fekal kan Dışkıda artan karbonhidrat içeriği Yüksek mide suyu lökositleri Çoğu durumda tetikleyici yiyeceğe yönelik negatif IgE testi
Radyolojik özellikler *	
Hava-sıvı seviyeleri	Hava-sıvı seviyeleri

Çölyak Hastalığı: glutene duyarlı enteropati olarak da bilinen çölyak hastalığı, immün aracılı olan enflamatuvar bir hastalıktır. Çocuklarda klasik olarak; kronik diyare, anoreksi, abdominal distansiyon, ağrı, kilo kaybı ve bazen de kusma görülebilmektedir. GİS belirtileri, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde benzerlik göstermektedir. Ancak genellikle, semptomlar daha

hafiftir ve kilo kaybı ile malabsorpsiyon nedeniyle diğer besin ve vitamin eksikliği belirtileri de görülebilmektedir. Yağlı ve kötü kokulu dışkı diğer protein kaynaklı enteropati veya FPIES formlarından ziyade çölyak hastalığının göstergesi olarak bilinmektedir^{122,123}.

Proktokolit; Süt çocuklarında sık karşılaşılan bir tablo olup, 6 aydan küçük çocuklarda mukuslu, kanlı gaita ya da ishal bulguları ile ortaya çıkar. Belirgin ishal sıklığı %28,3 olarak bildirilmiştir. Artmış gaz varlığı, aralıklı kusma, ağrılı defekasyon ve karın ağrıları temel semptomlar olup, sistemik semptom gözlenmez. Çocukların genel olarak sağlıklı ve büyüme açısından normal persentil grubundadır. Anne sütü aracılığıyla geçen inek sütü proteinleri, doğrudan inek sütü proteini ve soya'nın yol açtığı bildirilmektedir. GİS'in olgunlaşmasında gecikme, intestinal permeabilitede artış ve genetik yatkınlık sebebiyle geliştiği düşünülmektedir ve tedavisi besinin eliminasyondur. Hastalarda ortalama bir yıl sonra tolerans gelişir²⁷.

Protein Kaynaklı Enteropati; Diğer enteropatilerden daha şiddetli bir klinik tablo görülür. Şiddetli kusma temel semptom olmakla birlikte, abdominal distansiyon, ödem ve hipoalbuminemi sık görülür. Çocuklarda genellikle malabsorpsiyon ve büyüme geriliği görülür. Tanı ayrıntılı öykü ve klinik bulgular ile konmaktadır²⁷.

Deri belirtileri; besin alerjisine bağlı en önemli IgE aracılı olmayan cilt belirtisi, çölyak hastalığı olan hastalarda görülen dermatit herpetiformistir. Dermatit herpetiformis, genellikle dirseklerin, dizlerin, kalçaların, sakrumun, yüzün, boynun, gövdenin ve bazen de ağız içi yüzeylere simetrik olarak yerleştirilen kaşıntılı papüler veziküler erüpsiyon ile karakterizedir. Baskın semptomlar, kabarcıkların yırtılmasıyla hızla rahatlayan kaşıntı ve yanmadır. GİS semptomları olmadan mukoza biyopsisi pozitif olabilir.

Pulmoner bulgular; Besin kaynaklı pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu), pulmoner infiltratlar ile tekrarlayan pnömoni, hemosideroz ve demir eksikliği anemisi ile karakterize nadir bir sendromdur. En yaygın etken besinlerin; inek sütü, domuz eti ve yumurta olduğu bildirilmiştir. Rahatsız edici

etkenlerin ortadan kaldırılmasıyla semptomlar gerilemektedir. Heiner sendromunun patogenezi belirsiz olup, Tip 3 mekanizma suçlanmaktadır. İnek sütü ve periferik eozinofilinde serum presipitan antikoru sıklıkla görülmektedir. Akciğer biyopsisinde, immünoglobulin ve C3 birikintilerine rastlanılabilmektedir. Hastalardaki lenfositler, süt proteinlerine karşı anormal proliferatif tepkiler göstermektedir¹²⁴.

2.7.3. Miks Tip Besin Alerjik Reaksiyonlarda Belirtiler

Bazı besin alerji reaksiyonları, hem IgE aracılı, hem de IgE aracılı olmayan bileşenleri içermektedir. Miks tip besin alerjisi reaksiyonlarında semptomlar genellikle GİS'te ve ciltte görülmektedir.

- Atopik dermatit
- Eozinofillik özofajit
- Eozinofillik gastroenterit
- Kronik astım

Atopik dermatit (egzama); Atopi zemininde alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Çocuklarda görülme sıklığı (%20-25), yetişkinlerden (%2-5) yüksektir. AD etyolojisinde başlıca genetik yatkınlık, deri bariyer fonksiyon bozukluğu, immün sistem defekti, alerjenlere ve mikrobiyal antijenlere karşı artmış immün yanıt yer almaktadır. Besin alerjileri, özellikle daha ciddi egzaması olan küçük çocuklarda atopik dermatiti şiddetlendirebilmektedir¹²⁵.

Alerjik reaksiyonun alevlenmesi, IgE'nin aracılık ettiği durumlarda birkaç dakika ile birkaç saat içinde meydana gelmektedir. Ancak IgE'nin aracılık etmemesi halinde reaksiyon, saatler ile günler sürebilmektedir. Alerjiye neden olan besinin sürekli tüketiminde hastada kalıcı lezyonlar oluşabilmektedir^{126,127}.

Aşağıdaki özellikler atopik dermatit ve besin arasındaki ilişkiyi karakterize etmektedir:

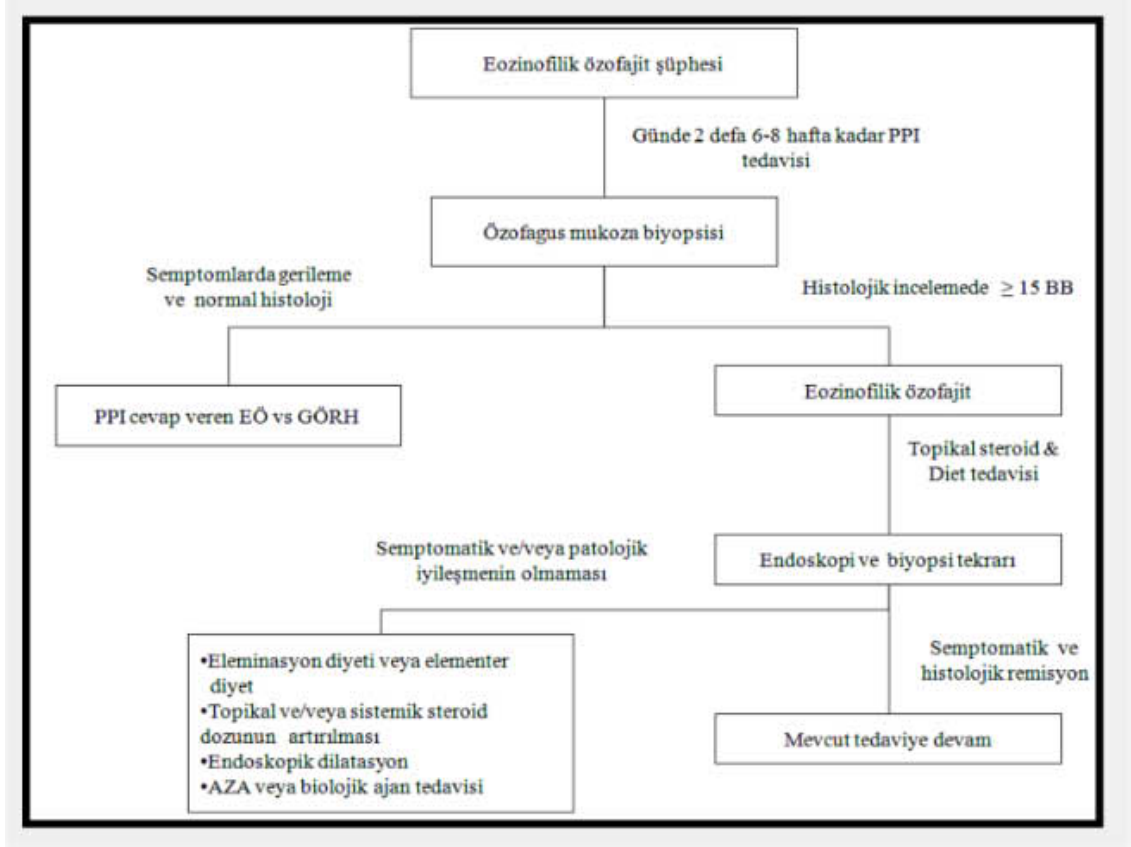
- Şüpheli besin alerjenlerinin ortadan kaldırılması, atopik dermatit semptomlarının birkaç hafta içinde gerilemesini sağlamaktadır.

- Şüpheli besinlere tekrar tekrar maruz kalmak, genellikle cilt semptomlarını şiddetlendirmektedir.
- Bir bebeğin gözle görülür bir alerjisi olduğu besinlerinin tüketiminin kısıtlanması, cilt semptomlarını kısmen iyileştirmektedir.

Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar

Biyopside GİS'in çeşitli bölümlerinin eozinofilik infiltrasyonuna eşlik eden postprandiyal GİS semptomları ile karakterize hastalıklardır. Kronik belirtiler; alerjen besinin düzenli olarak tüketilmesi halinde ortaya çıkar. Belirtiler alerjen besinin nadiren tüketilmesi durumunda, saatlerce hatta günlerce gecikebilir. Eozinofilik gastroenteritin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok hasta, besin veya çevresel alerjenlere karşı alerjik hassasiyete sahiptir, ancak bu hassasiyetlerin nedeni tam olarak tespit edilememektedir¹²⁸⁻¹³⁰.

Eozinofilik özofajit (EOE); özofagus semptomları görünen alerji hastalarında şüphelenilmelidir. Bebekler ve küçük çocuklarda kusma, beslenme bozuklukları ve gelişim geriliği ile ortaya çıkabilirken, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde tipik olarak disfaji, kusma ve karın ağrısı ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Özellikle ergenlerde ve yetişkinlerde, antiasit ve antireflü tedavilerine yanıt alınamayan reflü semptomlarında akla gelmelidir. EOE'li birçok hastada başka atopik hastalıklar da görülebilmektedir. Çocuklarda bu duruma neden olan besinler inek sütü, yumurta, soya, mısır, buğday ve sığır etidir. Ayrıca birçok hastada besin duyarlılık testi pozitifdir. Tanı için özofagus mukoza biyopsisinde özofagusun skuamöz epitelinde eozinofil olması ve histolojide >15 eozonofil/büyük-büyütme tanı için gereklidir. Ayrıca diğer gastrointestinal bölgelerde eozinofili olmamalı ve eozinofilinin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Eliminasyon veya elemental diyetler çoğu durumda klinik ve histolojik iyileşme ile sonuçlanmaktadır^{128,129,131} (Şekil 3).



Şekil 3. Eozinofilik özofajit şüphesi varlığında tanı ve tedavi algoritması¹³²

Eozinofilik gastroenterit; GİS'in tüm bölümlerinde görülebilen, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Karın ağrısı, bulantı, ishal, malabsorpsiyon ve kilo kaybı ile karakterize, her yaşta ortaya çıkabilen bir klinik sendromdur. Bebeklerde, pilor stenozu gibi postprandiyal fışkırır tarzda kusma ile olarak ortaya çıkabilmektedir. Ergenlerde ve yetişkinlerde, irritable bağırsak sendromunu taklit edebilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında, tanımlanmış besin hassasiyetleri, astım, egzama veya rinit gibi alerjik hastalıklar olduğu tespit edilmiştir. Ampirik eliminasyon diyeti ve elemental diyet, hastaların yaklaşık olarak yarısında semptomları ve histolojik bulguları iyileştirebilmektedir¹²⁹.

. GİS boyunca herhangi bir segmentini tutabilmektedir. Klinik belirtiler tutulan doku tabakasına göre değişir. Genellikle mide ve ince bağırsağı tutmaktadır. EGE inflamatuvar bir hastalık olduğundan bağırsak florasında bozulma görülmektedir. Mikroflorada, T lenfosit ve mast hücrelerinde artış görülmektedir. TH1 ile TH2 dengesinde bozulma görülmektedir. Bu bozulma

TH2 yönündedir. TH2 sitokinleri olan IL-3, IL-5 ve IL-13 eozinofil üretimini arttırmaktadır. Ayrıca bu durumun etkisiyle migrasyon da artış göstermektedir. Tüm olaylar sonucunda inflamasyon görülmektedir¹³³.

Eozinofilik gastroenterit, süt çocukluğu ile 7 yaş aralığında görülmektedir. En sık görülme yaşı 3 yaş olarak belirlenmiştir. Genellikle beyaz ırklı erkek çocuklarda görülmektedir. EGE patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak kalıtsal ve fiziksel koşulların etkili olduğu düşünülmektedir^{134,135}.

Eozinofilik gastroenteritin patofizyolojisi ile IgE aracılı alerjik reaksiyon patofizyolojisinin benzediği tespit edilmiştir. IgE aracılı alerjik reaksiyon' da görüldüğü gibi EGE'de de solunum sistemi hassasiyeti görülmektedir. Ayrıca bu duruma ek olarak IgE artışı görülmektedir.

Eozinofilik gastroenteritin fizyopatolojisinde bir diğer önemli faktör ise; eotaksindir. Eotaksin, Eozinofilik gastroenteritin patofizyolojisinde tamamlayıcı olarak görev almaktadır. Bu faktörlere ek olarak, timik stromal lenfoprotein, eozinofillerden salgılanan ve TH2 dengesinde aktif rol alan bir diğer sitokin olarak bilinmektedir^{136,137}.

Tanı kriterleri arasında aşağıda belirtilen kriterler yer almaktadır.

- Anormal olan eozinofilik infiltrasyon mevcudiyeti
- Eozinofiliye neden olan nedenlerinin eliminasyonu
- Ekstraintestinal bulguların yokluğu

Besin alerjilerinde görülen eozinofillerin aktive olması durumunu, alerjenlerin sağladığı düşünülmektedir. Uygun diyetin yapılması ve antihistaminik tedavilerin kullanımı ile klinik bulguların gerilemesi bu durumun kanıtı olarak kabul edilmektedir.

2.8. Besin Alerjilerinde Tanı Yöntemleri

Herhangi bir besin tüketiminin ardından ortaya çıkan cilt, GİS, solunum veya sistemik belirtilerin varlığında besin alerjisi ihtimali düşünülmelidir.

2.8.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Besin alerjilerinde anamnezin doğru alınması büyük önem taşımaktadır. Besin alerjisi ile ilgili olarak alınan anamnez; seçilecek testlerin sırası, olası etkiler, besin provakasyon testi'nin gerekliliği ve seçilecek tedavinin belirlenmesinde önem taşır. Alerji bulguları görüldükten sonra çocuğun tükettiği ürünler sorgulanmalıdır. Reaksiyona yol açtığı düşünülen besinin alınması ile semptomların geliştiği süre, semptomların farklı zamanlarda aynı yiyecek ile benzer bulguların tekrarlanıp tekrarlanmadığı, kaç kez reaksiyon olduğu, şüpheli olmayan besin alımlarında hiç reaksiyon gelişip gelişmediği, reaksiyon gelişmeksizin şüpheli besinin tüketilip tüketilmediği, reaksiyona yol açan besinin hazırlanma şekli, besin miktarı ve semptomların sonlanma süresi sorgulanmalıdır. Çocuğun özgeçmişinde gerek aynı besine gerekse farklı besinlere karşı benzer durumlar ile karşılaşılırsa, bu konuda yapılan testler ve verilen tedaviler irdelenmelidir. Alerjinin geliştiği yerin (okul, lokanta, vb.) yemek kayıtlarının incelenmesi, şüpheli besin hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Daha önce benzer semptomlar veya astım gibi bir tanı ile acil servise, atopik cilt bulguları dermatoloji polikliniğine veya çocuk polikliniğine başvurmuş ise ilgili hekimlerin kayıtları tanıya yardımcı olabilir. Besin alımına eşlik eden egzersiz, alkol, nonsteroid antiinflamatuvar, antireflü vb. tedavi kullanımı gibi diğer faktörler sorgulanmalıdır. Diğer aile bireylerinde gerek besin alerjisi gerekse atopi varlığı sorgulanmalıdır²⁷.

Besin alerjileri genel olarak birden fazla sistemi etkilediğinden ortaya çıkan çeşitli bulgular tanının konulmasını kolaylaştırmaktadır¹³⁸ (Tablo 2). Sistemik muayene genel olarak tanı için yeterli olmamakla beraber, dikkatli yapılacak fizik muayene ile ayrıntıların göz önünde bulundurulması tanı konulmasına yardımcı olmaktadır¹³⁹. Akut alevlenmelerdeki bulgular, bazı kronik cilt lezyonları, karın muayenesindeki anormallikler, büyüme ve gelişme geriliği veya malnütrisyon belirtileri tanıya yardımcıdır.

2.8.2. Cilt Prik Testi (CPT)

Her yaştaki çocuğa uygulanabilen CPT, besin alerjisi tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır. CPT, ciltte bulunan mast hücrelerinin IgE

aracılı degranülasyonunu tespit eder. Tek başına tanı koydurucu olmayan CPT'nin anamnez ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir⁸⁰. CPT, alerjik klinik öyküsü olan bir hastada belirli bir besine karşı IgE aracılı reaksiyon olasılığını araştırmak için kullanılan en iyi yöntemdir. Özellikle IgE aracılı alerjiyi ekarte etmede çok yararlıdır. Ancak pozitif prediktif değeri %50 civarındadır.

CPT, yüksek oranda tekrarlanabilen testlerdendir. Ayrıca in vitro testlerden daha az maliyetlidir. Deri testi hasta için konforlu ve kolay olup, 15 dakika içinde sonuç vermektedir.

Bebeklerin cildi daha az reaktif olabildiği bilirse de, sebebine yönelik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak negatif sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte, olumlu sonuçlar genel olarak besin alerjisine uygun geçmişi olan bebeklerde elde edilmektedir⁸⁰. Ne yazık ki, çok küçük çocuklarda cilt testi daha fazla sistemik reaksiyon göstermektedir. Bu nedenle CPT; bebekler ve küçük çocuklar için uygun önlemler alınarak yapılmalıdır^{6,140}.

Cilt prick testi güvenli bir test olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte potansiyel olarak yaşamı tehdit edici, sistemik alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, bu tip testlerin eğitilmiş alerji uzmanları tarafından yapılması önerilmektedir¹⁴¹.

Cilt testi yapılması kararında aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır;

- Deri testi, daha önce anafilaksi geçirmiş olan orta veya ağır astımlı hastalar gibi sistemik reaksiyon riski yüksek olan hastalarda dikkatli yapılmalıdır. Böyle bir hastanın cilt testi kararı dikkatli alınmalıdır.
- Antihistaminikler ve sistemik steroid gibi bazı ilaçlar cilt testini engelleyebilir ve önceden kesilmesi gerekmektedir.
- Yaygın cilt hastalıkları, doğru cilt testini engelleyebilir. Bunlar arasında dermatografizm, ürtiker ve şiddetli veya yaygın atopik dermatit bulunmaktadır.

- Cilt testi genellikle anafilaksi sonrası birkaç hafta boyunca yapılmaz, çünkü anafilaksinin cildi geçici olarak reaktif hale getiremediği görülmüştür. Kutanöz mast hücrelerinde yüzey IgE ve granül içeriğinin yoğun tükenmesi olası açıklamalar olsa da, bu refrakter periyodun nedenleri araştırılmamıştır. Deri reaktivitesinin tam restorasyonu iki ile dört hafta sürebilmektedir^{5,142-144}.

CPT testinde pozitif (histamin) ve negatif kontrol (%0.9 serum fizyolojik) grubundan farklı olarak 28 adet alerjen kullanılır. Bu alerjenler; ev tozu akarları (Dermatophagoides farinae ve Dermatophagoides pteronyssinus), kedi epiteli, köpek epiteli, inek sütü, tüm yumurta, yer fıstığı, kakao, çilek, tavuk eti, koyun eti, dana eti, alabalık, domates, muz, fındık, ceviz, buğday unu, kırmızıbiber, hamam böceği, saman tozu, lateks, ağaç polenleri (çam ve kavak) ve tahıl polenleri (yulaf, arpa, buğday ve mısır)'dir^{145,146}. Hazır standart ekstreler ile yapılan testler klinik ile uyumlu değilse; meyve ve sebzelerde olduğu gibi besin alerjisi stabil değilse ya da hazır standart ekstre besin için mevcut değilse taze besinle de "prick to prick" metodu ile deri testi yapılmalıdır.

Prick to prick testi, besin alerjisi tanısında kullanılan aletrenatif bir yöntemdir. Günümüzde CPT ile tüm besinlerin tanınması mümkün değildir. Prick to prick testi sayesinde tanımlanmış antijeni olmayan sebze veya meyvelerin CPT'sine olanak sağlar. Taze ve çiğ olan besin maddesi içerisine lansetin batırılıp sonra cilde uygulanması şeklinde yapılır¹⁴⁷.

2.8.3. Besin Spesifik IgE Ölçümü:

Pahalı bir test olsa da, avantajları vardır. Bu test uygulanmaya başlandığında ilk olarak çoklu besin tarama testi olarak yapılsa da, artık her besin için bakılabilir. CPT gibi anamnez ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı için tek başına yeterli değildir. İlaç alımının sonuçları etkilemesi ve tek bir örnekte çok sayıda besinin spesifik Ig E'si çakışabilir. Besin alerjilerinin bir kısmı IgE aracılı olmadığından, spesifik Ig E sonuçları normal aralıkta olsa bile, besin alerjisi ihtimali göz ardı edilmemelidir^{148,149}. Pozitif olması da mutlaka besin alerjisini göstermez, eliminasyon ve provakasyon testi gerekir.

2.8.4. Besin Eliminasyon Testi

Besin eliminasyonu tanı ve tedavide kullanılır. Besin alerjisi şüphesi olan hastalarda, öykü, cilt prik testi ve sIgE gibi diğer tanı yöntemleri ile şüpheli besin veya besinler yükleme testi yapılmadan kesilerek hasta gözlenir. Tanı amaçlı eliminasyon süresi IgE aracılı reaksiyonlarda 2-4 hafta, IgE aracılı olmayanlarda 6 hafta kadardır. Eliminasyon süresinden sonra besin tekrar denenerek tanı desteklenir. Şüpheli durumda besin yükleme ile tanı kesinleştirilmelidir^{27,150}.

2.8.5. Besin Yükleme Testi

BYT, besin alerjisinde IgE yüksekliği saptanan hastalarda, besin alerjisine neden olan besinin saptanmasında altın standarttır. Öykü, CPT ve IgE düzeyi yüksekliğinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. Test öncesi besin eliminasyon diyeti uygulanır. IgE aracılı reaksiyonlarda, şüpheli besin test öncesi 10-14, hücresel aracılı reaksiyonlarda ise test öncesi 8 hafta boyunca diyetten çıkartılır. Şüpheli besinlerin dilüe edilmiş dozları giderek artırılarak semptomlar takip edilir. Hastaların anafilaksi riski sebebiyle, test hastane ortamında ve müdahale için gerekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra yapılmalıdır^{27,150}.

BYT açık, tek kör ve çift kör plasebo olarak yapılabilir. Açık testte şüpheli besin hastaya verildikten sonra 2 saat beklenir. Test negatifse besin tekrar yenmeye başlanabilir. Alerji gelişimini takiben, çift kör plasebolu teste geçilir. Tek kör testte hastaya öncelikle plasebo verilir, yanıt pozitifse olayın psikolojik komponenti ön plandadır. Plaseboya karşı reaksiyon negaitfse, alerjen besine geçilir. Yanıt negatifse test sonlandırılır, çift kör plasebolu teste geçilir. Çift kör plasebolu test altın standarttır. Besin örneği muayeneye katılmayan profesyonel personel tarafından hazırlanmalı; besin ve plasebonun tadı ve görünümü çok benzer olmalıdır^{27,150}.

2.9. Prognoz

Besin alerjileri çocukluk çağlarında genellikle müdahale etmeden kaybolmaktadır. Ancak besin alerjenleri farklı olduğundan ve alerjiler bireysel olduğundan çözüm süreçleri farklılık gösterebilmektedir.

Besin alerjilerinin düzelme mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, birden fazla sonlanım mekanizması olduğu tahmin edilmektedir. Besin alerjisi olan çocukların çoğunda besine özgü IgE seviyeleri zamanla düşme eğilimindedir. Bu IgE kaybı, klinik tolerans gelişiminin en iyi bilinen öngörücüsüdür. Bununla birlikte, besin alerjilerinde bazı çocuklarda yüksek spesifik IgE seviyeleri de görülmektedir. Bu nedenle IgE'nin kaybı, bu hastalarda besin alerjisinin çözümü için birincil mekanizma değildir. Alerjene özgü immünoglobulin G4 (IgG4) ve mukozal immünoglobulin A (IgA) seviyelerinin artması da dahil olmak üzere diğer hormonal değişiklikler de çözüm mekanizmalarında rol oynayabilmektedir. Alternatif olarak, T düzenleyici hücrelerin indüksiyonu gibi hücrel değişiklikler önemli de olabilmektedir.

Tavuk yumurtasının beyazına karşı olan alerjilerinin %75'i yedi yaşında düzelir. İSA olan çocuklar genellikle üç yaşına geldiğinde sütü tolere etmeye başlamakla birlikte son yıllarda 5 yaş civarında ancak %50-60 oranında düzelme olduğu bildirilmektedir. Buğday alerjisinin %80'i beş yaşında ve soya alerjilerinin % 45'i 6 yaşında düzelir. Fıstık alerjilerinin %20'si, ağaç fıstıklarının %9'u beş yaşında ve susam alerjilerinin %20'si yedi yaşında düzelir. Bununla birlikte fıstık, ağaç fıstığı ve susam alerjilerinin devam ettiği kabul edilir. Kivi, elma, havuç ve şeftali gibi meyvelerin ne oranda sonlandığına dair yeterli veri yoktur. Elma, havuç ve şeftali gibi meyvelerin taze yendiğinde alerji oluştururken, pişirildikten sonra yendiğinde alerji oluşturmazlar¹⁵⁰.

Çocuklar yaş, klinik bulgu, önceki yükleme testi bulguları, sorumlu besin ve laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirilmelidir. İnek sütü ve yumurta alerjilerinin erken dönemlerde düzelme ihtimali olması sebebiyle 6-12 ayda bir tekrar değerlendirmelidir. Yer fıstığı ve diğer ağaç fıstıklarına bağlı alerjilerin ise daha geç dönemlerde düzelmesi veya tolerans gelişiminin zor olması sebebiyle yeniden yükleme testleri 2 yılda bir olmalıdır¹⁵⁰.

Besin alerjisi olan çocukların periyodik muayeneleri 1, 2, 4, 6 ve 12. aylarda ve 12. aydan sonra her altı ayda bir yapılmalıdır. Periyodik muayenelerde çocuğun gelişimi (boy, kilo, baş çevresi, boya göre ağırlık,

büyüme hızı, deri kıvrım kalınlığı ve 2 yaşından sonra vücut kitle indeksi) değerlendirilmelidir. Özellikle beslenme değişikliği olan geçiş dönemlerinde (bir yaşta, anne sütünün kesildiği dönemde, anne sütü veya formülada diğer alternatif sültere geçiş dönemlerinde) değerlendirme yapılarak büyüme geriliği, mikrobesein eksiklikleri ve beslenme güçlüğü incelenmelidir. Patoloji saptanması halinde takip sıklığı artırılmalıdır. Takipler kan sayımı, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, lipid profili, albümin, prealbumin, demir profili, vitamin düzeyleri ve çinko düzeyleri incelenmelidir¹⁵⁰.

2.10. Besin Alerjisinde Diyet Tedavisinin İlkeleri

Besin alerjilerinin tedavilerinde ilk olarak yapılması gereken alerjen besin veya besinlerin diyetten çıkartılmasıdır. Ayrıca elimine edilen besin, temel besin kaynağı ise; bireyde eksiklik oluşmaması için eşdeğer besinler diyetle eklenmelidir. İSA olan bebeklerde yapılması gereken, çocuğun mümkün olduğunca anne sütü alımının sağlanmasıdır¹⁵⁰. İSA olan bebeklerde, inek sütünün kullanıldığı bir çok besin kısıtlanmalıdır (Tablo 4)

Tablo 4. İnek sütü proteinini içeren besinler

<ul style="list-style-type: none"> • Süt • Yoğurt • Terevağ • Margarin • Labne • Avran • Dondurma • Kefir • Pevnir • Peynir altı suyu • Çökelek • Kavmak • Lor pevniri • Süzme pevnir • Kasar pevniri • Tulum pevniri • Krema ve ekşi krema 	<ul style="list-style-type: none"> • Bisküvi • Gofret • Kraker • Beşamel sos • Muhallebi • Sütlaç • Sahlep • Keşkül • Kazandibi • Supangle • Güllaç • Krem şanti • Süt tozu • Kahve kreması • Milkshake • Kek, muffin • Boza 	<ul style="list-style-type: none"> • Kazein • Kazein hidrolizat • Kazeinat • Laktalbumin • Laktalbumin fosfat • Laktitol monohidrat • Laktoferrin • Laktöz • Galaktoz • Laktuloz • Diasetil • Rekaldent • Rennet Kazein • Tagatoz • Peynir altı suyu • Peynir altı suyu protein hidrolizati
--	--	---

Eliminasyon tedavisi planlanırken, çapraz reaksiyon gösteren besinler dikkate alınmalı ve gerekirse diyetten çıkartılmalıdır (Tablo 5)

Tablo 5. Besin alerjilerindeki çapraz reaksiyonlar¹⁵⁰

Besin	Çapraz reaksiyon
Tavuk yumurta beyazı	Diğer yumurtalar
İnek Sütü	Koyun, keçi ve buffalo
Fıstık	Baklagiller, ağaç fıstıkları
Ağaç Fıstıkları	Fıstık ve diğer ağaç fıstıkları
Susam	Fıstık ve ağaç fıstıkları
Balık	Diğer balıklar (tuna ve kılıç balığı arasında düşük çapaz rxn)
Deniz ürünleri	Diğer deniz ürünleri
Buğday	Gluten içeren tahıllar
Soya	Baklagiller
Kivi	Muz, avakado, latex
*Elma, havuç, şeftali	Birch polen, diğer meyveler, fıstıklar

**Elma, havuç, şeftali ile ortaya çıkan oral allerji sendromu şeklinde olup bu proteinler sıklıkla ısı ile antijenik yapılarını kaybederler.*

Besin allerjisinde kullanılan özel mamalar kendi içinde hipoalerjen, hidrolize ve aminoasit formulalar olarak sınıflandırılır. Hipoalerjen formula, inek sütü protein alerjik hastaların %90'ı tarafından %95 güvenlik aralığında tolerasyonu tanımlar. Anne sütü alamayan ve inek sütü allerjisi olan çocuklarda kullanılır. Miktarı bebeğin gelişimine göre ayarlanır. İnek sütünün hidrolize edilerek elde edilen mamalar olup, peptit büyüklüğüne göre kısmı veya ileri derecede hidrolize olarak sınıflandırılırlar. Anne sütü alamayan ve inek sütü protein allerjisi gelişen veya gelişme riski olan çocuklarda kullanılır. Aminoasit formulalar ise peptid zinciri içermediklerinden alerjik reaksiyona yol açmazlar, bununla birlikte yağ içerikleri sebebiyle intoleransa yol açabilirler²⁷.

İnek sütü allerjisi kanıtlanan çocuklarda anne sütünün yetersiz olduğu durumlarda, aminoasit bazlı veya yüksek derecede hidrolize mamaların diyetle eklenmesi önerilir. Öncelikle yüksek derecede hidrolize mamalar önerilir. Büyüme gelişme geriliği, besin proteinine bağlı enterokolit sendromu, eozinofilik gastroenteropati varlığında, ileri derecede hidrolize formula ile tedaviye yanıt alınamayan durumlarda ve ağır semptomları olan İSA'lı olgularda amino asit bazlı mamalar kullanılabilir²⁷.

Kullanılabilecek bir diğerk mama türü, soya içerikli mamalardır. Ancak İSA alerjisi olan çocukların %50'sinde soya alerjisi görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Besin alerjisi saptanan çocuklarda zaman içinde bazı elementlerde eksiklikler gelişebileceği unutulmamalı ve eksiklikler diğerk besinlerden karşılanmalıdır. İSA'lı çocuklarda süt ve süt ürünlerinin tüketilmemesine bağlı olarak kalsiyum eksiklikleri görülebilir. Tamamlayıcı beslenmede 500 ml/gün altında süt/formüle tüketimi olduğunda, kalsiyum desteğine ihtiyaç duyulur. Çocuğun yaşına göre alması gereken kalsiyum miktarı hesaplanarak, kalsiyum içeriği yüksek besinler (Kabuklu yemişler, tohumlar, kabuklu deniz ürünleri, kalsiyumla zenginleştirilmiş tahıllar, vb.) diyete eklenmelidir. Yapılamadığı durumlarda kalsiyum suplemantasyonu verilmelidir. D vitamini, kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfotaz düzeyleri kontrol edilerek uygun kalsiyum miktarı verilebilir²⁷.

Emziren annelerin tükettikleri ürünler, anne sütü aracılığıyla bebekte alerji yapabileceğinden genellikle annenin de diyet yapması gerekmektedir.

Uygulanan diyet sırasında, çocuklarda bazı element (demir-bakır) ve vitamin eksiklikleri görülebilir. Bu çocuklar için beslenme danışmanlığı verilmeli ve uygun görülen bir semptomatik tedavi varsa mutlaka uygulanmalıdır^{149,152}.

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerjisi Bilim dalına 15.10.2018-15.10.2019 tarihleri arasında besin allerjisi şüphesiyle başvuran olgular ve sağlıklı kontroller alındı. Bu olgularda standart bir sorgulama formu ile demografik ve hastalık bilgileri sorgulandı. Daha sonra üç çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grupları olarak kesin besin alerjisi tanısı konan 23 hasta (Grup 1), besin alerji şüphesiyle izlenen ancak provokasyon sonrası doğrulanamayan 20 hasta (Grup 2) ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Polikliniğine değişik yakınmalarla başvuran 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu (Grup 3) olarak belirlendi.

Grup 1 e alınma kriterleri:

- a) Mersin Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalına 15.10.2018-15.04.2019 tarihleri arasında besin allerji şüphesiyle başvurmak ve besin allerjisi tanısı kesinleşmiş olmak
- b) 0-5 yaş aralığında olmak
- c) Bilgilendirilmiş gönüllü olur form'u yasal temsilci tarafından imzalanmış olmak

Grup 2 ye alınma kriterleri:

- a) Mersin Üniversitesi Çocuk Allerji Bilim Dalına 15.10.2018-15.04.2019 tarihleri arasında besin allerji şüphesiyle başvurmak ancak besin provokasyon testi sonrasında tanısı kanıtlanamamış olmak
- b) 0-5 yaş aralığında olmak
- c) Bilgilendirilmiş gönüllü olur form'u yasal temsilci tarafından imzalanmış olmak

Grup 1 ve Grup 2 için Dışlanma Kriterleri:

- a) 5 yaşından büyük olmak

- b) Örnekleme öncesi ve sonrasındaki 2 hafta içinde aktif viral, bakteriyel veya parazitik enfeksiyonu geçirmek
- c) Başka bir kronik veya inflamatuvar hastalığı olmak
- d) Herhangi bir nedenle sistemik steroid veya antiallerjik ilaç kullanmak
- e) Uygulanan diyeteye uymamak
- f) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' u yasal temsilci tarafından imzalanmamak

Sağlıklı kontrol grubuna alınma kriterleri:

- a) 15.10.2018-15.04.2019 tarihleri arasında rutin gözlem için Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine değişik nedenlerle başvurmak
 - b) Başvuru esnasında aktif enfeksiyon veya kronik hastalığı olmamak
 - c) Herhangi bir nedenle ilaç kullanmamak
 - d) 0-5 yaş aralığında olmak
- bilgilendirilmiş gönüllü olur form'u yasal temsilci tarafından imzalanmış olması;

3.2. Metotlar

Besin allerjisi şüphesiyle başvuran tüm hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yaş, cinsiyet, kilo, boy, başvuru nedeni olan yakınma/semptomlar, varsa şüphelenilen besinler, diğer atopik hastalıklar, sürekli kullanılan ilaçlar, öz geçmiş, soygeçmiş, beslenme öyküsü, aile özellikleri, aile atopik hastalık öyküsü gibi demografik bilgiler standart bir anket formu ile sorgulandı. Grup 1 ve Grup 2 hastalar için ayrıca kayıtlar incelenerek besin allerjisine ait öykünün klinik ve kronolojik ayrıntıları, besin allerjen duyarlılığı, inhalen allerjen duyarlılığı, total IgE, hemogram, gaita analizleri ve varsa endoskopi sonuçları, uygulanan diyet tedavisi, tedaviye verdiği yanıt ve varsa ek tedavi yöntemlerine ilişkin bilgileri kayıt altına alındı.

Daha sonraki aşamada ise Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarda eliminasyon diyeti altındayken (1. Örnek) ve besin tüketiminin olduğu dönemde(2. Örnek) olmak üzere iki kez, sağlıklı kontrol grubundan ise çalışmaya dahil edildiği ve hiçbir yakınmasının olmadığı dönemde bir kez olmak üzere kan örnekleri alındı. Besin tüketimi sırasında alınan örnekler şüphe edilen besin alındıktan sonra 6. Saatte yapıldı.

Kan örnekleri periferik venlerden birinden, standart jelsiz biokimya tüpüne 5 cc olarak alındı. . Biyokimya tüpüne alına kan örnekleri laboratuvarda 4000 g'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma günü oda ısısında bekletilen serum örneklerinde Thymic Stromal Lymphopoietin, interleukin 25 (IL-25), interleukin 13 (IL-13), interleukin 10(IL-10) ve İnterferon düzeyleri sırası ile Human Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Elisa Kiti, Elisa Kit/96 Test Human interleukin 25 (IL-25)) Elisa Kit/96 Test Human interleukin 13 (IL-13)) Elisa Kiti, Test Human interleukin 10 (IL-10)) Elisa Kiti, Test Human Interferon Gamma (IFN γ)) Elisa Kiti kullanılarak DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing Sysmex mikroELISA cihazı ile çalışıldı.

Hasta ve sağlıklı çocuk ailelerinden çalışma için yazılı onam formu alındı. Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulundan yerel etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve iyi klinik uygulama kurallarına göre yürütüldü.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada incelenecek parametrelerden biri IFN- γ (pg/ml) için test pozitif ve negatif grup arasında kabul edilebilecek en küçük anlamlı farklılık 6044.83^{kaynak} pg/ml olmak üzere, %5 Tip I hata ve %80 güç için en az 63 olgu olarak hesaplandı.

Araştırmada nominal ve ordinal veriler frekans analiziyle, ölçüm verileri ortalama ve standart sapma değerleri ile tanımlandı. Fark analizlerinde, nominal ve ordinal veriler için Ki-Kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Ölçüm verilerinin

fark analizinde ise Kolmogorov Smirnov testi ile normalliklere bakıldı. Normal dağılıma uymayan iki grubun farkına Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla grubun farkına ise Kruskal Wallis testi ile bakıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında ve 0.05 anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerjisi Bilim dalına 15.10.2018-15.8.2019 tarihleri arasında besin allerjisi şüphesiyle başvuran olgular ve sağlıklı kontroller toplam 63 çocuk alınmıştır.

4.1. Demografik Bilgilerin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı bireylerin demografik verileri Tablo 6 da görülmektedir. Yaş ortalamaları en yüksek sağlıklı grupta, en düşük şüpheli hastalarda görülmüştür. Kesin tanı alan hastaların %26.1'i, şüpheli hastaların %35.0'i ve sağlıklı hastaların %50.0'si kızdır. Kesin tanı almış hastaların %26.1'inde ve şüpheli hastaların %10.5'inde diğer atopik hastalık (astım, hışıltılı çocuk, alerjik rinit, alerjik konjuktivit, atopik dermatit, ilaç allerjisi, ürtiker/anjiyoödem) vardır. Kesin tanı alanların %13.0'ünde ve şüpheli hastaların %5.0'inde başka kronik hastalık (VSD, talesemi, demir eksikliği) vardır. Kesin tanı alan hastaların %13.0'ünde, sağlıklı hastaların %10.0'unda sürekli ilaç kullanımı mevcuttur. Kesin tanı alan hastaların doğum ağırlıkları en yüksek, şüpheli hastaların ise en düşüktür. Kesin tanı alanların %26.1'i, şüpheli hastaların %20.0'si ve normal hastaların %30.0'u normal doğumdur. Kesin tanıli hastaların %13.3'ü, şüpheli hastaların %20.0'si ve normal hastaların %15.0'i preterm doğumdur. Kesin tanıli ve şüpheli hastaların tamamı anne sütü almıştır. Kesin tanıli hastaların %8.7'sinde, şüphelilerin %15.0'inde hamileyken sigara içilmiştir. Tüm gruplarda ortalama 5-6 ay anne sütü içilmiştir. Diğer atopik hastalıkların varlığı, anne sütüyle beslenme süresi, ilk yumurta başlama haftası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p<0.05$). Farkı anlamlı olan parametreler incelendiğinde, kesin tanı alan hastaların %26.1'inde, şüpheli hastaların ise %10.5'inde diğer atopik hastalıklar vardır. sağlıklı grupta ise diğer atopik hastalık yoktur. Şüpheli ve kesin tanıli olan hastalar arasında fark anlamlı değilken, sağlıklı grubun iki grup ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$). Kesin tanı alan hastaların %4.3'ü 2 ayın altında, %26.1'i 2-4 ay arasında, %56.5'i 5-6 ay arasında, %13.0'ü ise 7-8 ay süre ile sadece anne sütü almıştır. Şüpheli hastaların %45.0'i 2 ayın altında, %20.'si 2-4 ay arasında, %35.0'i ise 5-6 ay süre ile sadece anne sütü almıştır. Sağlıklı

katılımcıların %5.0'i 2 ayın altında, %15.0'i 2-4 ay arasında, %35.0'i 5-6 ay arasında, %45.0'i ise 7-8 ay süre ile sadece anne sütü almıştır. Şüpheli hastalarda anne sütü alımı, kesin ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0.05$). İlk yumurtaya başlama haftası kesin tanıli hastalarda en düşük, sağlıklı katılımcılarda ise en yüksektir. Şüpheli ve kesin tanı alanların yumurtaya başlama haftaları birbirine yakınken, sağlıklı grupta fark diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bunun dışındaki tüm parametrelerin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Demografik bilgilerin kıyaslanması

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)	Şüpheli hastalar (n=20)	Sağlıklı (n=20)	Total (n=63)	p
Yaş, Ortalama±SS	29,22±13,93	25,2±12,25	33,6±17,67	29,33±14,9	>0.05
Cinsiyet, n (%)					
Kız	6 (26.1)	7 (35.0)	10 (50.0)	23 (36.5)	>0.05
Erkek	17 (73.9)	13 (65.0)	10 (50.0)	40 (63.5)	
Diğer atopik hastalıklar, n (%)					
Var	6 (26.1)	2 (10.5)	-	8 (12.9)	0.014
Diğer kronik hastalıklar, n (%)					
Var	3 (13.0)	1 (5.0)	-	4 (6.3)	>0.05
Sürekli ilaç kullanımı, n (%)					
Var	3 (13.0)	-	2 (10.0)	5 (7.9)	
Doğum ağırlığı, Ortalama±SS	3323,26±371,61	3214,5±441,47	3304±656,59	3282,62±493,05	>0.05
Doğum şekli, n (%)					
Normal	6 (26.1)	4 (20.0)	6 (30.0)	16 (25.4)	>0.05
Sezaryen	17 (73.9)	16 (80.0)	14 (70.0)	47 (74.6)	
Doğum zamanı, n (%)					
Term	20 (87.0)	16 (80.0)	17 (85.0)	53 (84.1)	
Preterm	3 (13.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	10 (15.9)	>0.05
Anne sütü alımı, n (%)					

Var	23 (100.0)	20 (100.0)	18 (90.0)	61 (96.8)	>0.05
Hamileyken sigara, n (%)					
Var	2 (8.7)	3 (15.0)	-	5 (7.9)	>0.05
Anne sütüyle beslenme süresi, n (%)					
<2 ay	1 (4.3)	9 (45.0)	1 (5.0)	11 (17.5)	
2-4 ay	6 (26.1)	4 (20.0)	3 (15.0)	13 (20.6)	
5-6 ay	13 (56.5)	7 (35.0)	7 (35.0)	27 (42.9)	<0.05
7-8 ay	3 (13.0)	-	9 (45.0)	12 (19.0)	
İlk hazır mama başlama haftası	16,03±12,16	8,57±8,42	18,41±9,53	13,25±10,77	>0.05
İlk tahıl başlama haftası	30,84±16,77	27,79±4,85	31,35±9,35	30,1±11,72	>0.05
İlk yumurta başlama haftası	20,7±17,83	24,91±7,06	31,36±9,45	25,42±13,23	0.028
İlk balık başlama haftası	50,98±24,38	39,34±14,01	46,35±17,08	45,69±19,26	>0.05
İlk kuruyemiş başlama haftası	44,92±40,17	36,3±24,88	43,28±21,68	41,66±30,34	>0.05
Anne eğitimi, n (%)					
Okuryazar değil	2 (8.7)	4 (20.0)	1 (5.0)	7 (11.1)	
Okuryazar	-	2 (10.0)	-	2 (3.2)	
İlkokul mezunu	5 (21.7)	-	2 (10.0)	7 (11.1)	
Ortaokul mezunu	2 (8.7)	4 (20.0)	4 (20.0)	10 (15.9)	
Lise mezunu	9 (39.1)	7 (35.0)	6 (30.0)	22 (34.9)	>0.05
Yüksekokul/üniversite	5 (21.7)	3 (15.0)	7 (35.0)	15 (23.8)	
Baba eğitimi, n (%)					
Okuryazar	1 (4.3)	2 (10.0)	1 (5.0)	4 (6.3)	
İlkokul mezunu	3 (13.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	5 (7.9)	
Ortaokul mezunu	2 (8.7)	3 (15.0)	4 (20.0)	9 (14.3)	
Lise mezunu	6 (26.1)	9 (45.0)	5 (25.0)	20 (31.7)	
üksekokul/üniversite	11 (47.8)	5 (25.0)	9 (45.0)	25 (39.7)	>0.05
Annede sigara kullanımı, n (%)					
Hiç kullanmamış	18 (78.3)	15 (75.0)	16 (80.0)	49 (77.8)	
Bırakmış	2 (8.7)	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (6.3)	
Günde 10'dan	3 (13.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	8 (12.7)	

az					
Günde 11-20 arası	-	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (3.2)	>0.05
Babada sigara kullanımı, n (%)					
Hiç kullanmamış	9 (39.1)	7 (35.0)	9 (45.0)	25 (39.7)	
Bırakmış	3 (13.0)	2 (10.0)	-	5 (7.9)	
Günde 10'dan az	6 (26.1)	6 (30.0)	2 (10.0)	14 (22.2)	
Günde 11-20 arası	4 (17.4)	4 (20.0)	7 (35.0)	15 (23.8)	
Günde 21-30 arası	1 (4.3)	1 (5.0)	-	2 (3.2)	
Günde 31 ve üzeri	-	-	2 (10.0)	2 (3.2)	>0.05
Kardeşte atopik hastalık, n (%)					
Var	3 (13.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	9 (14.3)	>0.05
Kardeşte besin alerjisi, n (%)					
Var	3 (13.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	6 (9.5)	>0.05
Annede atopik hastalık, n (%)					
Var	6 (26.1)	2 (10.0)	3 (15.0)	11 (17.5)	>0.05
Babada atopik hastalık, n (%)					
Var	2 (8.7)	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (6.3)	>0.05
Ağırlık percentili, n (%)					
<10	4 (17.4)	5 (25.0)	4 (20.0)	13 (20.6)	
10-25	5 (21.7)	12 (60.0)	8 (40.0)	25 (39.7)	
25-50	6 (26.1)	2 (10.0)	2 (10.0)	10 (15.9)	
50-75	6 (26.1)	1 (5.0)	4 (20.0)	11 (17.5)	
75-90	2 (8.7)	-	2 (10.0)	4 (6.3)	>0.05
Boy percentili, n (%)					
<10	1 (4.3)	-	3 (15.0)	4 (6.3)	
10-25	3 (13.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	9 (14.3)	
25-50	5 (21.7)	11 (55.0)	6 (30.0)	22 (34.9)	
50-75	5 (21.7)	4 (20.0)	3 (15.0)	12 (19.0)	
75-90	6 (26.1)	2 (10.0)	3 (15.0)	11 (17.5)	
>90	3 (13.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	5 (7.9)	>0.05

4.2. Besin Allerjisi Şüphesi olan Hastaların Klinik özelliklerinin karşılaştırması

Hastaların ilk başvurularında, kesin tanı alan ve şüpheli hastaların klinik presentasyon dağılımları Tablo 7 de görülmektedir. En sık presentasyon cilt bulguları olup, gastrointestinal yakınmalar ikinci sırada gelmektedir. Anafilaksi, astım, öksürük veya hışıltı, alerjik rinit, akut ürtiker, anjiyoödem, cilt kaşıntısı, ekzama, non spesifik döküntü, kusma, diyare, mukuslu gaita, kanlı gaita, beslenmeyi reddetme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Bu belirtileri gösteren hastaların ilk belirti görülme haftaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. İlk başvuruda klinik özellikler

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)	Şüpheli hastalar (n=20)	P
Anafilaksi	1 (4.3)	-	>0.05
Astım, öksürük veya hışıltı	4 (17.4)	1 (5.0)	>0.05
Alerjik rinit	1 (4.3)	1 (5.0)	>0.05
Akut ürtiker ya da anjiyoödem	18 (78.3)	11 (55.0)	>0.05
Cilt kaşıntısı	10 (43.5)	7 (35.0)	>0.05
Ekzama	9 (39.1)	6 (30.0)	>0.05
Non spesifik döküntü	4 (17.4)	5 (25.0)	>0.05
Kusma	6 (26.1)	3 (15.0)	>0.05
Diyare	4 (17.4)	7 (35.0)	>0.05
Mukuslu gaita	6 (26.1)	3 (15.0)	>0.05
Kanlı gaita	5 (21.7)	2 (10.0)	>0.05
Beslenmeyi reddetme	1 (4.3)	-	>0.05
Öksürük başlama yaşı, ortalama±SS	5,00±1,41	8,00±3,46	>0.05
Akut ürtiker haftası, ortalama±SS	23,31±5,98	48,76±46,58	>0.05
Ciltte kaşıntı haftası, ortalama±SS	23,53±3,40	49,67±56,78	>0.05
Egzama başlama, ortalama±SS	14,14±7,90	13,80±14,45	>0.05
Nonspesifik döküntü hafta, ortalama±SS	19,68±5,83	34,51±21,17	>0.05
Kusma başlama hafta, ortalama±SS	13,74±8,77	31,47±22,20	>0.05
Diyare başlama hafta, ortalama±SS	23,21±14,66	20,45±10,15	>0.05
Gaitada mukus başlama hafta, ortalama±SS	19,00±7,66	22,95±2,64	>0.05

Gaitada kan başlama hafta, ortalama±SS	17,60±7,66	16,00±14,14	>0.05
--	------------	-------------	-------

Hasta grubunda en sık şüphelenilen besin inek sütü/yoğurt olup onu yumurta ve kuruyemiş izlemektedir. İlk olarak buğday, bebe bisküvisi, dana eti, inek sütü, mama, yoğurt ve yumurtadan şüphelenilmiştir. İkinci olarak buğday, ceviz, domates, fıstık, inek sütü, kırmızı et, kuruyemiş, peynir, tavuk, yoğurt ve yumurtadan şüphelenilmiştir. Son olarak balık, buğday, fındık, kırmızı et, kuruyemiş, susam ve süttten şüphelenilmiştir. Bu bulgular Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Şüphelenilen besinlerin sırasına göre dağılımı

Besin Grubu	Kişi sayısı (%)
Buğday	2 (3.1)
Bebe bisküvisi	1 (1.5)
Dana eti	1 (1.5)
İnek sütü	20 (30.7)
Mama	2 (3.1)
Yoğurt	5 (7.7)
Yumurta	12 (18.4)
Ceviz	1 (1.5)
Domates	1 (1.5)
Fıstık	1 (1.5)
Kırmızı et	1 (1.5)
Kuruyemiş	3 (4.6)
Peynir	3 (4.6)
Tavuk	2 (3.0)
Yoğurt	2 (3.0)
Yumurta akı	1 (1.5)
Yumurta beyazı	1 (1.5)
Balık	1 (1.5)
Fındık	1 (1.5)
Susam	1 (1.5)

İlk şüphelenilen besine başlanmasından sonra, şikayetlerin ortaya çıkma zamanı kesin tanı alan hastalar ile şüpheli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmaktadır ($p<0.05$). Bu fark ilk haftada ve 4’ün üzerindeki haftada istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). İkinci şüphelenilen besin için de, kesin tanı alanlarda 1, 2 ve 4’ün üzerindeki haftada farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Üçüncü şüphelenilen besinden sonra

şüpheli hasta grubunda 1 ve 2. hafta şikayet görülmemiş olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Besinin alınmasından sonra şikayetin ortaya çıkış süresi ilk 60 dakikada ve ilk iki saatte yakınma süresi istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde kesin tanıli hastalarda daha yüksek düzeydedir (p<0.05). İkinci şüpheli besinden sonra şüpheli hasta grubunda ilk iki gün yakınma süresi olmadığından, farklar anlamlıdır (p<0.05). Üçüncü şüphe edilen besinden sonra şüpheli grupta 10 günden önce yakınma görülmediği için, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Bu bulgular Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Şüphe edilen besinin alınmasından sonraki şikayetlerin başlama ve besin alımından sonra yakınmaların ortaya çıkış süreleri

	Kesin tanı almış hastalar	Şüpheli hastalar	Toplam	P
<i>İlk şüphe edilen besinin başlanmasından sonra şikayet zamanı, n (%)</i>				
1 hafta	10 (43,5)	2 (10,0)	12 (27,9)	
2 hafta	2 (8,7)	1 (5,0)	3 (7,0)	
3 hafta	3 (13,0)	1 (5,0)	4 (9,3)	
>4 hafta	2 (8,7)	4 (20,0)	6 (14,0)	0.045**
Bilmiyor	6 (26,1)	12 (60,0)	18 (41,9)	
<i>İkinci şüphe edilen besinin başlanmasından sonra şikayet zamanı, n (%)</i>				
1 hafta	4 (25,0)		4 (13,8)	
2 hafta	2 (12,5)		2 (6,9)	
3 hafta	2 (12,5)	1 (7,7)	3 (10,3)	
>4 hafta		5 (38,5)	5 (17,2)	0.004**
Bilmiyor	8 (50,0)	7 (53,8)	15 (51,7)	
<i>Üçüncü şüphe edilen besinin başlanmasından sonra şikâyet zamanı, n (%)</i>				
1 hafta	1 (33,3)		1 (14,3)	<0.05
2 hafta	1 (33,3)		1 (14,3)	
>4 hafta		1 (25,0)	1 (14,3)	
Bilmiyor	1 (33,3)	3 (75,0)	4 (57,1)	
<i>İlk şüphe edilen besinin yenilmesinden sonra yakınmanın ortaya çıkış süresi, n (%)</i>				
0-60dk	13 (56,5)	4 (20,0)	17 (39,5)	0.011**
60dk-2st	6 (26,1)	3 (15,0)	9 (20,9)	
2-24st	1 (4,3)	1 (5,0)	2 (4,7)	
>24st		3 (15,0)	3 (7,0)	
Bilinmiyor	3 (13,0)	9 (45,0)	12 (27,9)	
<i>İkinci şüphe edilen besinden sonra yakınmanın ortaya çıkış süresi, n (%)</i>				
0-60 dk	3 (18,8)		3 (10,3)	0.009**
1-2 st	1 (6,3)		1 (3,4)	
2-24 st	2 (12,5)		2 (6,9)	
2-10 gün	2 (12,5)	1 (7,7)	3 (10,3)	
>10 gün		5 (38,5)	5 (17,2)	
Bilinmiyor	8 (50,0)	7 (53,8)	15 (51,7)	

Üçüncü şüpheli edilen besinden sonra yakınmanın ortaya çıkış süresi, n (%)			
0-60 dk	1 (33,3)		1 (14,3) >0.05
2-24 st	1 (33,3)		1 (14,3)
>10 gün		1 (25,0)	1 (14,3)
Bilinmiyor	1 (33,3)	3 (75,0)	4 (57,1)

Fizik muayene bulguları incelendiğinde kesin tanı almış hastaların %4.3'ünde alerjik rinit, %34.8'inde cilt bulguları, %8.7'sinde vizing, %8.7'sinde gastrointestinal bulgular vardır. Şüpheli hastaların ise %5.0'inde alerjik rinit, %10.0'unda alerjik konjuktivit, %55.0'inde cilt bulguları, %20.0'sinde gastrointestinal bulgular, %5'inde kusma ishal ve %10.0'unda kaşıntı bulunmuştur. Alerjik konjuktivit, cilt bulguları, vizing ve gastrointestinal bulgular gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ve şüpheli grupta daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.05$). Fark analizi sonuçlarına göre bu bulgular Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Fizik muayenede pozitif bulgular

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)	Şüpheli hastalar (n=20)	P
Alerjik rinit	1 (4.3)	1 (5.0)	>0.05
Alerjik konjuktivit	-	2 (10.0)	<0.05
Cilt bulguları	8 (34.8)	11 (55.0)	<0.05
Vizing	2 (8.7)	-	<0.05
Gastrointestinal bulgular	2 (8.7)	4 (20.0)	<0.05
Kusma/diyare	1 (4.3)	1 (5.0)	>0.05

4.3. Besin allerjisi şüphesi olan hastaların laboratuvar ve test bulgularının karşılaştırması

Kesin tanı alan ve şüpheli hastaların total IgE düzeyleri, phadiotop ve fx5 pozitiflik oranı açısından gruplar arasında fark yoktur. Kesin tanı alan hastalarda spesifik IgE düzeyleri süt için 22, yumurta akı için 18, yumurta sarısı için 17, buğday için 13, soya için 10, balık için 4, kırmızı et için 2, yer fıstığı için 7, fındık için 3 ve ceviz için 5 hastada bakılmıştır. Şüpheli hastalarda spesifik IgE süt için 18, yumurta akı için 15, yumurta sarısı için 14, buğday için 13, soya için 12, balık için 9, kırmızı et için 3, yer fıstığı için 8, fındık için 7 ve ceviz için 8 hastada bakılmıştır. Kesin tanı alan hastalar ile şüpheli hastaların yumurta akı IgE, soya

IgE, fındık ve ceviz IgE düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Yumurta akı IgE değeri kesin tanı alan hastalarda 3.88 ± 5.08 , şüpheli grupta ise 1.00 ± 1.57 çıkmıştır. Soya IgE kesin tanı alan grupta 0.25 ± 0.46 , şüpheli grupta 0.09 ± 0.02 çıkmıştır. Fındık IgE kesin tanı alan hastalarda 0.72 ± 0.47 ve şüpheli grupta 0.19 ± 0.25 çıkmıştır. Ceviz IgE kesin tanı grubunda 0.96 ± 0.14 ve şüpheli grupta 0.17 ± 0.24 çıkmıştır. Bunun dışındaki parametrelerin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Besin Allerjisi Şüphesi olan Hastaların laboratuvar ve test bulgularının karşılaştırması

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)	Şüpheli hastalar (n=20)	P
Total IgE, ortalama \pm SS	221,08 \pm 415,36	388,50 \pm 1135,54	>0.05
Phaiotop, n (%)			
Yapılmadı	4 (17.4)	7 (35.0)	
Pozitif	16 (69.6)	13 (65.0)	>0.05
FX5, n (%)			
Pozitif	15 (75.0)	10 (55.6)	
			>0.05
FX5, ortalama \pm SS	0,15 \pm 0,17	2,83 \pm 4,73	>0.05
Süt IgE, ortalama \pm SS	3,89 \pm 7,03	0,90 \pm 1,29	>0.05
Süt IgE, n (%)			
Pozitif	16 (69.6)	11 (55.0)	
			>0.05
Yumurta akı IgE, ortalama \pm SS	3,88 \pm 5,08	1,00 \pm 1,57	0.034
Yumurta akı IgE, n (%)			
Pozitif	12 (66.7)	7 (46.7)	
			>0.05
Yumurta sarısı IgE, ortalama \pm SS	3,14 \pm 5,28	0,84 \pm 1,29	>0.05
Yumurta sarısı IgE, n (%)			
Pozitif	10 (58.8)	6 (42.9)	
			>0.05
Buğday IgE, ortalama \pm SS	4,76 \pm 11,58	0,18 \pm 0,23	>0.05
Buğday IgE, n (%)			
Pozitif	5 (38.5)	2 (15.4)	
			>0.05
Soya IgE, ortalama \pm SS	0.25 \pm 0.46	0.09 \pm 0.02	<0.05
Soya IgE, n (%)			
Pozitif	1 (10.0)	-	
			<0.05
Balık IgE, ortalama \pm SS	6.37 \pm 12.42	0.08 \pm 0.04	>0.05

Balık IgE, n (%)			
Pozitif	1 (25.0)	-	
			>0.05
Kırmızı et IgE, ortalama±SS	2.50±3.26	0.21±0.19	>0.05
Kırmızı et IgE, n (%)			
Pozitif	1 (50.0)	1 (33.3)	
			>0.05
Yer fıstığı IgE, ortalama±SS	1.15±1.20	0.36±0.50	>0.05
Yer fıstığı IgE, n (%)			
Pozitif	5 (71.4)	2 (25.0)	
			>0.05
Fındık IgE, ortalama±SS	0.72±0.47	0.19±0.25	0.044
Fındık IgE, n (%)			
Pozitif	2 (66.7)	1 (14.3)	
			<0.05
Ceviz IgE, ortalama±SS	0.96±0.14	0.17±0.24	<0.05
Ceviz IgE, n (%)			
Pozitif	5 (100.0)	1 (12.5)	0.002

Kesin tanı alanların 12'sine süt deri testi, 12'sine yumurta deri testi, 12'sine buğday deri testi ve 9'una soya deri testi yapılmıştır. Şüpheli hastaların 8'ine süt deri testi, 8'ine yumurta deri testi, 9'una buğday deri testi ve 7'sine soya deri testi yapılmıştır. Besin deri testinde yumurta test sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir, kesin tanı grubunda anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$). Hemogramda lökosit ve hemoglobin şüpheli hastalarda, eozinofil ise kesin tanı almış hastalarda daha yüksek düzeyde çıkmıştır. Bunun dışındaki diğer deri testi sonuçları ve hemogram sonuçları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Besin deri testi sonuçlarının gruplar arasındaki farkları

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)	Şüpheli hastalar (n=20)	P
Süt deri testi, n (%)			
Negatif	7 (63.6)	7 (87.5)	
Pozitif	4 (36.4)	1 (12.5)	>0.05
Tüm yumurta deri testi, n (%)			
Negatif	6 (50.0)	8 (100.0)	
Pozitif	6 (50.0)	0(0)	0.042
Buğday deri testi, n (%)			
Negatif	11 (91.7)	9 (100.0)	

Pozitif	1 (8.3)	0(0)	>0.05
Soya deri testi, n (%)			
Negatif	9 (100.0)	7 (100.0)	
Pozitif	0(0)	0(0)	

Besin provokasyon testleri açık yapılmış olup, her şüphe edilen besin için, o besin verilmiştir. pastörize inek sütü kümülatif olarak ortalama 148.68 mL, yoğurt 200 ml, yumurta akı ve sarısı 23.75 g, buğday 50 g ve kuruyemiş 8 g verilmiştir. Provokasyon sonrası reaksiyon süresi en fazla kuruyemişte görülmüştür. Şikayetin ortaya çıkma süresi inek sütünde 1862.86 dk, hazır mamada 240 dk, yumurta akı ve sarısında 1885 dk ve kuruyemişte 4320 dk'dır. Cilt reaksiyonu inek sütünde 13 hasta, hazır mamada 1 hasta, fırınlanmış sütte 8 hasta, yumurta akı ve sarısında 7'şer hasta, kuruyemişte 1 hastada görülmüştür. Alınan kümülatif besin miktarları, provokasyon sonrası ortaya çıkan şikayet süresi ve gelişen reaksiyon dağılımı Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Kesin Besin Allerjisi Tanısı Alan Hastaların Provokasyon Test Sonuçları

	Pastörize inek sütü	Yoğurt	Hazır mama	Fırınlanmış süt	Yumurta akı	Yumurta sarısı	Fırınlanmış yumurta	Buğday	Soya	Kırmızı et	Kuruyemiş	Balık
Provokasyon şekli	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık	Açık
Provokasyon yapılan besin	Süt	Yoğurt	mama	süt içeren kek	yumurta	yumurta	yumurta içeren kek	buğday	soya	dana eti	kuruyemiş	balık
Aldığı kümülatif besin miktarı	148.68 ml	200 ml	156.25 ml	-	23.75 g	23.75 g	-	100 g	-	50 g	8 g	-
Provokasyon sonrası reaksiyonun ortaya çıkış süresi	1862.86 dk	-	240 dk	-	1885 dk	1885 dk	-	-	-	-	4320 dk	-
Provokasyon sonrası gelişen reaksiyon türü												
Anafilaksi	-											
Cilt	13		1	8	7	7					1	
GIS	-		-	1								
Solunum												
Rinit												
Diğer	1											

Kesin besin alerjisi tanısı alan hastalarda en sık yumurta akı ve sarısı ve süt duyarlılığı olup, en fazla görülen klinik tanı ürtiker/anjiyoödemdir. Bu bulgular Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Kesin Besin Alerjisi Tanısı Alan Hastaların (Grup 1 hastalar için) kesin duyarlılık saptanan besin ve kesin klinik tanıları tablosu

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)
Süt deri testi, n (%)	4 (36.4)
Tüm yumurta deri testi, n (%)	6 (50.0)
Buğday deri testi, n (%)	1 (8.3)
Ürtiker/anjiyoödem	9 (39.1)
Atopik dermatit	4 (17.4)
Besin proteini ile ilişkili proktokolit	2 (8.7)
atopik dermatit + besin protein ilişkili proktokolit	2 (8.7)
Ürtiker + atopik dermatit	1 (4.3)
Anafilaksi + ürtiker + besin protein ilişkili proktokolit	2 (8.7)
Ürtiker + anjiyoödem	1 (4.3)
Ürtiker + hışıltılı çocuk	1 (4.3)

Hastaların %39.1'ine 3 ay, %60.9'una 6 ay süreli diyet verilmiştir. Hastaların %95.7'si tam kontrol, %4.3'ünde kısmi kontrol gözlemlenmiştir. Tanıdan sonra hastaların %39.1'i üç ay, %60.9'u 6 ay takip süresine sahiptir. Bu bulgular Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Kesin Besin Allerjisi Tanısı Alan Hastalar için verilen tedaviler ve prognoz

	Kesin tanı almış hastalar (n=23)
<i>Duyarlı olunan gıda</i>	
Açık süt	2 (8.7)
Ceviz	1 (4.3)
Peynir ve süt	1 (4.3)
Süt	6 (25.8)
Süt ve yumurta	1 (4.3)
Süt ve yoğurt	1 (4.3)
Süt yumurta tavuk	1 (4.3)
Süt eliminasyon	1 (4.3)
Yumurta ve buğday	1 (4.3)
Yumurta	6 (25.8)
<i>Diyet süresi</i>	
3 ay	9 (39.1)
6 ay	14 (60.9)
<i>Diyete verilen cevap</i>	
Tam kontrol	22 (95.7)
Kısmi kontrol	1 (4.3)
<i>Tanıdan sonra takip süresi</i>	
3 ay	9 (39.1)
6 ay	14 (60.9)
<i>Verilen ek tedavi</i>	
Antihistaminik	1 (4.3)
lipikor losyon	-
Locoderm	2 (8.6)
locoid krem pregomin as mama	1 (4.3)
Nemlendirici	-
neocate mama	3 (12.9)
progamina as mama	2 (8.6)
similac alimentum	2 (8.6)
similac ve neocate	1 (4.3)

4.4. Besin allerjisi kesin tanısı olan, besin allerji şüphesi olan ve sağlıklı kontrollerin immün testler ve sitokin analiz sonuçları

Kesin tanı alan ve şüpheli besin allerjisi olanlarda diyet altındayken ve sağlıklı kontrollerde sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır (tablo 16). Diyet altında TSLP için farklılığın kaynaklandığı grup/gruplar; kesin tanı grubunda daha yüksek olup, sağlıklı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Yine TSLP şüpheli tanı grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0.001$). IL10 için farklılığın

kaynaklandığı grup/gruplar; şüpheli ve sağlıklılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ve şüpheli hastalarda daha yüksektir ($p=0.024$). IFN- γ için kesin tanı grubu ile sağlıklı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ve sağlıklı grupta daha düşüktür ($p=0.004$).

Tablo 16. Diyet altında bakılan sitokin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

TSLP					
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	p
Kesin tanı almış hastalar	23	246,23±112,93	62,20	489,79	<0.001**
Şüpheli hastalar	20	215,82±101,59	51,56	435,38	
Sağlıklı	20	102,34±36,16	26,86	153,29	
Total	63	190,9±109,34	26,86	489,79	
IL25					
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	p
Kesin tanı almış hastalar	23	43,28±130,92	3,02	588,78	>0.05
Şüpheli hastalar	20	34,14±112,29	3,16	509,75	
Sağlıklı	20	5,26±7,39	2,52	36,38	
Total	63	28,31±101,14	2,52	588,78	
IL13					
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	p
Kesin tanı almış hastalar	23	20,02±7	10,56	35,37	>0.05
Şüpheli hastalar	20	23,5±18	9,22	77,22	
Sağlıklı	20	17,47±7,29	8,15	32,07	
Total	63	20,32±11,79	8,15	77,22	
IL10					
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	p
Kesin tanı almış hastalar	23	20,87±25,21	,68	122,18	0.031**
Şüpheli hastalar	20	34,54±38,8	4,46	176,28	
Sağlıklı	20	11,29±10	0,00	41,42	
Total	63	22,17±28,38	0,00	176,28	
IFN-γ					
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	p
Kesin tanı almış hastalar	23	351,27±264,78	31,17	866,00	0.005***
Şüpheli hastalar	20	274,97±282,48	40,94	1309,56	
Sağlıklı	20	116,5±72,79	25,44	278,19	
Total	63	252,52±246,38	25,44	1309,56	

Hasta grubu	N	IL13/IFN γ oranı			p
		Mean \pm sd	Min	Max	
Kesin tanı almış hastalar	23	0,12 \pm 0,17	0,02	0,84	>0.05
Şüpheli hastalar	20	0,14 \pm 0,12	0,01	0,41	
Sağlıklı	20	0,23 \pm 0,22	0,06	0,90	
Total	63	0,16 \pm 0,18	0,01	0,90	

Şüpheli besin tüketildiğinde bakılan sitokin düzeyleri karşılaştırması Tablo 17 de yer almaktadır. Kesin tanı, şüpheli tanı ve sağlıklı grupları arasında TSLP bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p < 0.001$) Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde, sağlıklı grup ile kesin tanı ve şüpheli tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.001$, $p = 0,018$). Kesin tanı, şüpheli tanı ve sağlıklı grupları arasında IL10 bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p = 0.016$) Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde, sağlıklı grup ile şüpheli tanı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p = 0.012$). Kesin tanı, şüpheli tanı ve sağlıklı grupları arasında IFN-gamma bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p = 0.001$) Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde, sağlıklı grup ile kesin tanı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Kesin tanı, şüpheli tanı ve sağlıklı grupları arasında IL13/IFN γ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p = 0.015$) Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde, sağlıklı grup ile kesin tanı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür sağlıklı grupta daha yüksek saptanmıştır ($p = 0.011$).

Tablo 17. Şüpheli besin tüketilirken bazı parametrelerin gruplar arasındaki farkı için yapılan analiz sonuçları

Hasta grubu	N	Hemogramda total lenfosit yüzdesi			P
		Mean \pm sd	Min	Max	
Kesin tanı almış hastalar	23	57,91 \pm 13,77	21,00	79,00	>0.05
Şüpheli hastalar	19	62,37 \pm 14,89	23,00	81,00	
Sağlıklı	20	53,15 \pm 16,16	8,00	76,00	
Total	62	57,74 \pm 15,12	8,00	81,00	

		Hemogramda total nötrofil yüzdesi				
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	P	
Kesin tanı almış hastalar		1924±9082,5	9	43588	>0.05	
Şüpheli hastalar		25,4±13,9	8	68		
Sağlıklı		36,3±16,3	18	88		
Total		733,2±5531,8	8	43588		
		Total IgE				
Hasta grubu	N	Mean±sd	Min	Max	P	
Kesin tanı almış hastalar	13	193,59±284,69	4,19	1090,00	>0.05	
Şüpheli hastalar	19	399,45±1112,29	,70	4906,00		
Sağlıklı	1	24,4± -	24,40	24,40		
Total	33	306,99±859,72	,70	4906,00		
		N	Mean±sd	Min	Max	P
TSLP	kesin tanı almış hastalar	23	227,31±135,69	52,96	684,18	<0.001 ^a
	şüpheli hastalar	20	185,47±71,8	56,30	367,41	
	sağlıklı	20	102,34±36,16	26,86	153,29	
	Total	63	174,36±106,14	26,86	684,18	
IL25	kesin tanı almış hastalar	23	39,59±111,3	2,71	515,92	>0.05
	şüpheli hastalar	20	53,94±143,8	3,06	494,34	
	sağlıklı	20	5,26±7,39	2,52	36,38	
	Total	63	33,25±105,61	2,52	515,92	
IL13	kesin tanı almış hastalar	23	19,12±7,01	7,44	37,19	>0.05
	şüpheli hastalar	20	18,86±9,46	9,19	53,19	
	sağlıklı	20	17,47±7,29	8,15	32,07	
	Total	63	18,51±7,86	7,44	53,19	
IL10	kesin tanı almış hastalar	23	30,98±40,32	2,07	184,83	0.016 ^b
	şüpheli hastalar	20	50,62±59,43	-1,77	236,62	
	sağlıklı	20	11,29±10	0,00	41,42	
	Total	63	30,97±44,04	-1,77	236,62	

IFN-γ	kesin tanı almış hastalar	23	342,75 \pm 233,4	81,09	940,65	0.001 ^c
	şüpheli hastalar	20	226,37 \pm 184,86	37,31	582,50	
	sağlıklı	20	116,5 \pm 72,79	25,44	278,19	
	Total	63	233,98 \pm 200,72	25,44	940,65	
IL13/IFNγ	kesin tanı almış hastalar	23	0,08 \pm 0,06	,02	,22	0.015 ^d
	şüpheli hastalar	20	0,16 \pm 0,18	,03	,82	
	sağlıklı	20	0,23 \pm 0,22	,06	,90	
	Total	63	0,15 \pm 0,18	,02	,90	

Kesin tanı alan ve şüpheli grup için diyet altındayken ve besini tüketirken bakılan sitokin düzeyleri karşılaştırması Tablo 18 de verilmiştir. Tüm parametrelerde , her iki grupta besini tüketirken ve eliminasyon sırasında grup içi farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 18. Diyet altında ve besin alırken bazı parametrelerin gruplar arasındaki farkı için yapılan analiz sonuçları

	Grup1 besin alımı öncesi ve sonrası			Grup2 besin alımı öncesi ve sonrası		
	N	mean \pm sd	p	N	mean \pm sd	P
TSLP	Diyet altında 23	246,23 \pm 112,93	>0.05	Diyet altında20	215,82 \pm 101,59	>0.05
	Besin alırken23	227,31 \pm 135,69		Besin alırken20	185,47 \pm 71,8	
IL25	Diyet altında 23	43,28 \pm 130,92	>0.05	Diyet altında20	34,14 \pm 112,29	>0.05
	Besin alırken23	39,59 \pm 111,3		Besin alırken20	53,94 \pm 143,8	

IL13	Diyet altında 23	20,02±7	>0.0 5	Diyet altında2 0	23,5±18	>0.0 5
	Besin alırken2 3	19,12±7,01		Besin alırken2 0	18,86±9,46	
IL10	Diyet altında 23	20,87±25,21	>0.0 5	Diyet altında2 0	34,54±38,8	>0.0 5
	Besin alırken2 3	30,98±40,32		Besin alırken2 0	50,62±59,43	
IFN-γ	Diyet altında 23	351,27±264,7 8	>0.0 5	Diyet altında2 0	274,97±282,4 8	>0.0 5
	Besin alırken2 3	342,75±233,4		Besin alırken2 0	226,37±184,8 5	
IL13/IFN γ	Diyet altında 23	0,12±0,17	>0.0 5	Diyet altında2 0	0,14±0,12	>0.0 5
	Besin alırken2 3	0,07±0,05		Besin alırken2 0	0,16±0,18	
IL10/IFN γ	Diyet altında 23	0,25±0,80	>0.0 5	Diyet altında2 0	0,27±0,33	>0.0 5
	Besin alırken2 3	0,11±0,13		Besin alırken2 0	0,70±1,11	

IL25/IFNγ	Diyet altında 23	0,11±0,28	>0.05	Diyet altında 20	0,06±0,08	>0.05
	Besin alırken 23	0,10±0,25		Besin alırken 20	0,16±0,32	
TSLP/IFNγ	Diyet altında 23	1,54±3,13	>0.05	Diyet altında 20	1,53±1,59	>0.05
	Besin alırken 23	0,93±1,02		Besin alırken 20	1,46±1,24	

Grup 1 ve Grup 2 birlikte alındığında inhalan ve besin alerjenlerine IgE aracılı duyarlılık olup olmamasına göre sitokin profilleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2 birlikte alındığında İnhalan ve besin alerjen duyarlılık olup olmamasına göre sitokin profillerinin karşılaştırması

Phadioto p	Yapılmayan ar	Negatif	Pozitif	Toplam	P
Total IgE	173,12±283,64	333,43±1005,24	652,5±618,72	313,91±858,3	>0.05
Hemogram lenfosit	59,00±16,31	60,59±14,2	56,00±11,36	59,88±14,28	>0.05
TSLP	245,09±164,87	196,2±83,88	183,9±126,5	207,85±111,45	>0.05
IL25	13,59±17,99	63,04±151,08	3,93±0,57	46,27±126,08	>0.05
IL13	17,25±5,61	20,33±8,90	12,48±4,50	19,00±8,14	>0.05
IL10	36,08±49,11	44,01±53,67	17,33±5,98	40,12±50,48	>0.05
IFN gamma	273,5±209,92	297,43±232,42	258,93±126,64	288,62±217,82	>0.05
IL13/IFN gamma	0,11±0,08	0,13±0,16	0,05±0,01	0,12±0,14	>0.05

Inhalan deri testi pozitif olanların IFN gamma değeri, inhalan deri testi negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer sikotin sonuçlarının gruplar arası farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. İnhalan deri testi sonucuna göre sitokin değerleri

	Negatif	Pozitif	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Total IgE	678,73±1422,32	285,67±310,93	0.824
Hemogram lenfosit yüzdesi	62,37±14,89	57,91±13,77	0.100
TSLP	185,47±71,80	227,31±135,69	0.422
IL25	53,94±143,80	39,59±111,30	0.125
IL13	18,85±9,46	19,12±7,01	0.567
IL10	50,62±59,43	30,98±40,32	0.394
IFN gamma	226,37±184,85	342,75±233,40	0.049

FX5 testi sonuçlarına göre sitokin değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Bu bulgular Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. FX5 testi sonuçlarına göre sitokin değerleri

	Negatif	Pozitif	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Total IgE	214,05±402,25	391,07±1070,38	>0.05
Hemogram lenfosit yüzdesi	59,08±18,88	60,08±12,32	>0.05
TSLP	203,43±82,88	214,71±127,79	>0.05
IL25	55,15±129,61	50,07±137,80	>0.05
IL13	19,87±7,97	18,43±8,98	>0.05
IL10	37,54±63,37	39,86±46,29	>0.05
IFN gamma	307,71±245,66	280,80±217,16	>0.05

5. TARTIŞMA

Besin alerjisi özellikle son yıllarda artış gösteren ve pek çok risk faktörüne bağlı olarak gelişmekte olan sağlık sorunudur¹⁵². Literatürde yapılan çalışmalar, besin alerjisinin erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek olduğunu ya da kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Ersözlü¹⁵² çalışmasında, kesin tanı alan erkek olguların oranı %57.7 olarak rapor etmiştir. Rona ve ark.¹⁵³ çalışmalarında, erkeklerde besin alerjisini %51.8 ve kızlarda ise 48.2 olarak rapor etmişlerdir. Bjornssen ve ark.¹⁵⁴ ise erkeklerde %48.0 kızlarda %52 olarak bildirmiştir. Şenol ve Köksal¹⁵⁵ çalışmalarında, besin alerjisi olan çocuklarda erkeklerin oranını %63.3 olarak rapor etmiştir. Jensen-Jarolim¹⁵⁶ çalışmasında, cinsiyete göre farklılaşan yaşam stillerinin alerji yapısını da etkilediğini, bu nedenle tek başına cinsiyetin besin alerjisinde risk faktörü olarak nitelendirilemeyeceğini bildirmiştir. Benzer şekilde Galvin ve ark¹⁵⁷ çalışmalarında, cinsiyetin besin alerjisine etkisi konusunda henüz yeterli çalışmanın yapılmadığını ve çok faktörlü olarak cinsiyetin ele alınması gerektiğini, tek başına cinsiyetin bir risk değerinin olmadığını ifade etmiştir. Liu ve ark¹⁵⁸ ise çalışmalarında, zenci ırkında alerji riskinin erkeklerde daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda kesin tanı alanların %73.9'u, şüpheli hastaların %65.0'i erkekti. Literatürde besin alerjisinin atopik hastalıklar ile kronik hastalıklara eşlik ettiği çalışmalar mevcuttur. Sicherer ve ark¹⁵⁹ çalışmalarında, atopik dermatitisin çocuklarda yaklaşık %35 oranında besinlerle ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Burks¹⁶⁰ çalışmasında, ürtiker, anjioödem, anafaksi, atopik dermatit, bronkospazm, astım, eozinofilik gastroenterit ve çölyak hastalığı gibi hastalıkların besin alerjisi ile birlikte gelişebileceğini bildirmiştir. Allen ve Koplin¹⁷² çalışmalarında, besin alerjisi ya da şüphesi olanlarda atopik hastalıkların daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir. Lack¹⁷³ ise atopik ve kronik hastalıkların besin alerjisinde risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Prescott ve Allen¹⁷⁴ kronik hastalıklar ve atopik bulguların besin alerjisinde hem risk faktörü, hem de eşlik eden olgular olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda kesin tanı alan hastaların %26.1'inde, şüpheli hastaların %10.5'inde atopik hastalık vardı. Yine kesin tanı alan hastaların %13.0'ünde, şüpheli hastaların ise %5.0'inde kronik hastalık vardı. Gruplar arasında atopik

hastalık açısından farklılık vardı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Doğum ağırlığı, doğum şekli ve zamanıyla besin alerjisi ilişkisini ortaya koyan yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Liem ve ark¹⁶¹ çalışmalarında, doğum ağırlığının besin alerjisi için bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda da, kesin tanı alan ve şüpheli hastalarda doğum ağırlığı, doğum şekli ve zamanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Bu bakımdan elde edilen bulgular literatür ile uyumludur.

Şenol ve Köksal¹⁵⁵ çalışmalarında, Van'daki bebeklerde alerji gelişimini 34.7 hafta olarak bildirmiştir. Ersözlü¹⁵² çalışmasında, ilk semptom medyan yaşını 3 (2-6) ay, anne sütü alma süresini 12 ay olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda kesin tanı alanların yaş ortalaması 29.22 ± 13.93 ay ve şüpheli hastaların yaş ortalaması 25.20 ± 12.25 ay olarak bulundu. Kesin tanı alanların ve şüpheli olguların tamamı anne sütünü almıştı. Şüpheli hastalarda 2 ayın altında sadece anne sütü alım oranı %45 ile en fazla ortalamaya sahip olup, kesin tanı alanlarda ise en fazla %56.5 oranla 5-6 ay süresi ön plana çıkmaktaydı. Sağlıklı grupta ise 7-8 ay arası sadece anne süt alanlar %45.0 oranla en fazlaydı. Hamileyken sigara içme oranı kesin tanıli hastalarda %8.7, şüpheli hastalarda ise %15.0'ti.

İlk ek besin başlama zamanı ile besin alerjisini ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Ersözlü¹⁵² çalışmasında ek gıda başlama yaşını 6 ay olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda ilk mama başlama haftası şüpheli grupta kesin tanı alan ve sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük ve 8-9 hafta arasındaydı. Kesin tanı alan grupta ilk mama başlama yaşı 16 hafta, sağlıklı grupta ise 18-19 hafta arasındaydı.

Besin alerjisini aile öyküsü ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Altıntaş ve Büyüktiryaki¹⁶² çalışmalarında, aile öyküsünün besin alerjisinin tanısının konmasında önemli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kesin tanı alanların %13'ünde, şüpheli grubun %5.0'inde ve sağlıklı grubun %10.0'unda kardeşte de besin alerjisi vardı. Yine kesin tanı alanların %26.1'inde, şüpheli hastaların

%10.'unda, sağlıklı grubun %15.0'inde annede atopik hastalık vardı. Babalarda atopik hastalık olma oranı ise kesin tanı alan hastalarda %8.7, şüpheli grupta %5.0 ve sağlıklı grupta %5 oranındaydı. Ancak anne ve babada atopik hastalık olma durumu ile kardeşte besin alerjisi olma durumlarının, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görüldü. Diğer bir ifadeyle bizim örnekleminizde, aile öyküsü besin alerjisi bakımından farklılığa neden olmadı.

Vücut parametrelerinin besin alerjisi ile ilişkisine yönelik sınırlı çalışma yapılmıştır. Visness ve ark¹⁷⁵ çalışmalarında, obezitenin besin alerjisinde bir risk faktörü olabileceğini rapor etmiştir. Marko ve Pawliczak¹⁷⁶ vücut parametrelerinden kilo değişiminin, alerjik hastalıklarla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Yine Everaere ve ark¹⁷⁷ çalışmalarında, aşırı kilo ile alerjik reaksiyonlar arasında ilişki olabileceğini bildirmiştir. Ancak bu çalışmalarda, vücut percentil ve kilo değerlerinin kesin bir şekilde alerjiye işaret ettiğini ortaya koyan yeterli bulgu yoktur. Çalışmamızda ağırlık percentili kesin tanı alan grupta en fazla 25-75 arasında, şüpheli grupta en fazla 10-25 arasında ve sağlıklı grupta da yine 10-25 aralığındaydı. Boy percentili ise kesin tanı alan grupta yine 25-75 arasında, şüpheli grupta en fazla 10-25 arasında ve sağlıklı grupta da yine 10-25 aralığındaydı. Ağırlık ve boy percentili bakımından da, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

İlk başvuruda besin alerjisini ayıran bazı klinik özellikleri rapor eden çalışmalar mevcuttur. Benzer şekilde fizik muayene, klinik tablo ile paralel olup, besin alerjisinde de semptomların izlenmesi aracılığıyla, kesin tanı konusunda fikir verebilir. Sampson¹⁶³ çalışmasında, fizik muayene bulgularının besin alerjisinde ayırıcı tanı gücü olmamasına rağmen, tanı sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir veri olduğunu bildirmiştir. Niggemann ve ark¹⁶⁴ ise besin alerjisinin birçok sistemi aynı anda etkileyebildiğini, bu nedene klinik ve fizik muayenenin önemli olduğunu bildirmiştir. Özçeker ve Tamay¹⁷⁸, besin alerjisinde deri semptomları, solunum semptomları ve sindirim sistemi semptomlarının en fazla görülen şikayetler olduğunu bildirmişlerdir. Şenol ve Köksal¹⁵⁵ çalışmalarında, hastaların %42.9'unda astım, %35.7'sinde alerjik rinitin eşlik ettiğini ve fizik muayenede baskın olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kesin tanı almış hastalarda en fazla görülen fizik muayene bulgusu %34.8 oranla cilt bulguları olup, şüpheli grupta da %55.0 oranla en yüksek değere sahipti. Gastrointestinal bulgular ise kesin tanı alan grupta %8.7, şüpheli grupta ise %20.0 oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahipti ($p<0.05$). Ancak kesin ayırıcı tanıya yetecek bir klinik tablonun olmadığı ifade edilebilir. Çalışmamızda kesin tanı alan ve şüpheli hasta grubunda en fazla görülen klinik tablo kesin tanı alan grupta %78.3 oranla, şüpheli grupta %55.0 oranla akut ürtiker ya da anjiyoödemdi. Bunu her iki grupta da, cilt kaşıntısı ve ekzama izlemekteydi. Şüpheli hastalarda diyare, kesin tanı alan hastalarda kusma daha yoğundu. Her iki hasta grubunda da öksürük, akut ürtiker, cilt kaşıntısı, ekzama, nonspesifik döküntü, kusma, diyare, gaitada mukus ve kan başlama haftaları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu bulgular arasından cilt döküntüleri ve deri problemlerinin en fazla olması, literatür ile uyumludur.

Besin alerjisinde, alerjiye neden olan pek çok farklı besin türü rapor edilmiştir. Şenol ve Köksal¹⁵⁵ çalışmalarında, en fazla besin alerjisinin %17.7 oranla yumurta olduğunu ve bunu %12.6 oranla sütün izlediğini rapor etmiştir. Özçeker ve Tamay¹⁷⁸ ise çalışmalarında, süt ve yumurtanın en fazla besin alerjisine neden olan gıdalar olduğunu bildirmiştir. Ersözlü¹⁵² çalışmasında, inek sütünün alerjen değerini örnekleminde %71.30, yumurtanın %17.6 olmak üzere en yüksek iki gıdanın olduğunu bildirmiştir. Sicherer ve ark¹⁷⁹ çalışmasında, yumurtanın en önemli besin alerjisine sebep olan gıdalardan birisi olduğunu bildirmiştir. Elizur ve ark¹⁸⁰ ise inek sütünün en fazla besin alerjisine neden olan gıdaların başında geldiğini bildirmiştir. Çalışmamızda kesin tanı alan hastalarda ilk şüphe edilen besin %30.7 oranla inek sütü olup, bunu %18.4 oranla yumurta izlemekteydi. İkinci şüphe edilen besin ise en fazla yine %7.7 oranla inek sütü olup, bunu %4.6 oranla kuruyemiş izlemekteydi. Üçüncü şüphe edilen besinde ise %3.1 oranla kuruyemiş en fazla orana sahipti. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Besin alerjisinde besin deri testleri, besin spesifik IgE ve FX5 değerleri önemli belirteçler olarak nitelendirilebilir. Ancak total IgE ölçümü besin alerjisini belirlemede tek başına yeterli değildir. Tanı koymak için, dikatli bir öykü,

semptomlar, semptomların besinle ilişkisi, deri testi ve serum IgE tanıyı doğrulamak için gerekir. Öte yandan testin yapıldığı zaman, yaş, hasta türü ve klinik bozukluklar ile elimine edilen besinler birlikte değerlendirilmelidir. (Besin Alerjisi Türk Ulusal Rehberi). Besin alerjileri IgE aracılı besin alerjilerinde B ve T hücrelerinin rol aldığı immün uyarılmanın ardından gerçekleşir. Bu süreçte salınan sitokinler ve CD40-CD40 ligand etkileşimi sonucu IgE meydana gelir¹¹⁻¹⁴. Çalışmamızda kesin tanı alan grupta ve şüpheli grupta total IgE düzeyleri anlamlı farklılık göstermezken, ortalama değer şüpheli grupta daha yüksekti. FX5 sonuçları ise kesin tanı alanlarda daha yüksek olsa da, fark yine anlamlı değildi ($p>0.05$). Yine çalışmada bakılan süt, yumurta, balık, kırmızı et ve yer fıstığı IgE değerleri kesin ve şüpheli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Öte yandan yumurta akı, soya, fındık ve ceviz için ise kesin tanı alan ve şüpheli hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu bakımdan, en fazla görülen besin alerjisi süt spesifik IgE literatür ile uyumlu değilken, yumurta sonuçları literatür ile uyumludur.

Besin deri testi, besin alerjisinde kullanılan önemli bir yöntemdir. Alerjenin gastrointestinal sistem (GİS), deri veya mukozadan vücuda girmesinden dolayı, alerjen besinlerin deri testi ile tespiti mümkündür^{27,28}. Deride IgE aracılı ürtiker, angioödem, flushing, akut kontakt ürtiker en sık görülen semptomlardır. Kontakt dermatit ve dermatit herpetiformis ise IgE aracılı olmayan deri semptomlarıdır²⁷. Tetkik aşamasında, deri testi bu nedenle IgE aracılı olan reaksiyonları da göstermesi bakımından önemlidir. Çalışmamızda tüm yumurta besin deri testi sonuçlarına göre anlamlı derecede farklılık gösterdi ($p<0.05$). Bu bakımdan elde edilen sonuçlar literatür ile uyumludur.

Besin alımında reaksiyonun ortaya çıkış süresi besin türüne göre değişmektedir. Besin maddesindeki alerjenler, antijen sunan hücreler tarafından alınarak, T hücrelerine sunulur. T hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 başta olmak üzere bir çok sitokin üretir ve TH2 yanıtını oluşmasını sağlar^{15,16}. Etektör TH2 hücreleri; IL-1, IL-4, IL-5, IL-9, IL-25, IL-31 ve IL-33 gibi proinflatuvar fonksiyonlarıda olan sitokinlerin salınımına sebep olur^{17,18}. Bu süreçte etektör

hücrelerden salınım süresine göre, besin alım ve reaksiyon süresi değişmektedir^{179,180}. Ersözlü¹⁵² çalışmasında, reaksiyon çıkış süresine anne sütü kullanma süresinin ve ek gıda başlama yaşının etkili olmadığını rapor etmiştir. Çalışmamızda kuruyemiş en fazla çıkış süresine sahip olup, bunu yumurta ve inek sütü izlemekteydi. Hazır mama ise reaksiyonun en erken ortaya çıktığı besin türüydü.

Han ve ark.¹⁶⁵ çalışmalarında, ciltteki TSLP düzeyinin artmasıyla, antijen kaynaklı gastrointestinal alerjinin arttığını bildirmiştir. IL-25 için reseptörü olmayan farelerde, akut diyare ve anafilaksi gelişmemiştir. IL-25'in bağırsakta tip 2 bağışıklık tetiklemedeki rolünü ön plana çıkarmıştır. Bu sonuçlar, TSLP ve IL-25'in atopik mekanizmasında cilt aşırı duyarlılığından gıda alerjik reaksiyonlarına kadar bir rol oynadığını ve potansiyel terapötik girişimlerin geliştirilmesindeki önemini ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada intradermal TSLP uygulaması antijen kökenli diyareyi arttırmaktadır. Bazofil düzeyindeki azalma ise alerjiyi azaltmaktadır.

García-Lirio ve ark.¹⁶⁶ çalışmalarında, üç farklı zamanda ölçülen sitokin yapılarının (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IFN γ , ve TNF) süt ya da yumurta alerjisi olan çocuklarda anlamlı farklılık göstermediğini rapor etmiştir. Çalışma popülasyonu yumurta alerjisi (n = 29) ve süt alerjisi (n = 19) olan 48 çocuktan (33 erkek ve 15 kız) oluşmaktadır. Yirmi yedi çocukta birden fazla gıda alerjisi varken, geri kalanı sadece yumurtaya veya süte alerjisi vardı. Çalışma popülasyonunda bir bütün olarak, başlangıçta sitokin değerlerinde, oral immünoterapinin tamamlanmasında ve tekrarlanan oral mücadelede anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ziegler¹⁶⁷ çalışmasında, TSLP mekanizmasının anlaşılmasının, gıda alerjisi konusunda yapılacak çalışmalara önemli katkıda bulunabileceğini bildirmiştir. Literatür taraması olarak yapılan bu çalışmaya göre, TSLP için alerjik hava yolu hastalığının duyarlılık ya da primer safhasında en önemli etken olduğu görülmektedir. TSLP'nin, insan alerjik kontak dermatitinin Th2 modelinin

aracılık ettiği floresan izotiyosiyanat (FITC) 'ya karşı aşırı duyarlılıktaki rolü üzerine çalışmaların yapılması gerekir.

Frossard ve ark¹⁶⁸ çalışmalarında, TSLP'nin farelerde gıda alerjisi ile doğrudan ilişkisi olduğunu bildirmiştir. TSLP reseptörü (TSLPR) -/-'nin, azalmış antijene spesifik IgG1 ile kombinasyon halinde gıda kaynaklı reaksiyonlar üretme eğilimi daha düşüktür, fakat IgE cevapları yoktur. Ek olarak, TSLPR -/- farelerinin mezenterik lenf nodu lenfositleri, in vivo Ag aktivasyonundan sonra düşük miktarlarda IL-4, IL-5 ve IL-10 salgılamak, daha fazla sayıda IL-17 salgılayan hücre gözlenmiştir. Benzer şekilde, Th2 tipi kolera toksinlerinin aktivasyonu, TSLPR-/- farelerinde artan IL-12 aktive edilmiş dendritik hücrelerin üretimi ile birlikte artan IL-12 ve IL-17 salgılayan lamina propria ve mezenterik lenfositlerin insidansına neden olmaktadır.

Belen Blazquez ve ark¹⁶⁹ çalışmalarında, TSLP'nin alerjik inflamasyon için gerekli olduğunu, ancak gastrointestinal hastalıklarda tek etken olmadığını bildirmiştir. Çalışmada TSLP Reseptörü (TSLPR) -/- ve TSLP Reseptörü (TSLPR) +/+ fareler ovalbümin ile duyarlaştırmış ve alerjik diyare veya sistemik anafilaksi gelişimi açısından incelenmiş. TSLPR^{-/-} farelerde alerjik diyare ve jejunumda mastositoz gelişmemiş ve serumlarında TSLPR^{+ / +} farelerle karşılaştırıldığında ovalbumin-immünooglobulin E düzeyinde artışa neden olmamış. TSLPR^{-/-} farelerde duyarlılık ve oral tolerans bozulmamıştır. TSLPR'nin T hücreleri için gerekli olduğu, ancak dendritik hücrelerin Th2 tepkilerine aracılık etmesi gerektiği bildirilmiştir.

Khodoun ve ark¹⁷⁰ çalışmalarında, besin alerjisinde IL25, IL33 ve TSLP düzeylerinin inoküle farelerde gerekli olduğunu göstermiştir. mAb'nin (murin antikötü) IL-25, IL-33 reseptörü veya TSLP'ye enjeksiyonu, besin alerjisi gelişimini önemli ölçüde inhibe etmektedir. Pro-TH2 sitokin üzerindeki tek bir mAb, besin alerjisini baskılayamamaktadır. Tüm TH2 sitokinlerinin besin alerjisinde etkili rolü olup, pro-TH2 sitokinleri oral toleransı önlemektedir. Her 3 pro-TH2 sitokinindeki antagonistlerle veya bir pro-TH2 sitokin üretiminin bir

inhibitörü ile kombine tedavi sayesinde, besin alerjisinin tedavisinde başarı elde edilebilir.

Chandramouleeswaran ve ark¹⁷¹ çalışmalarında, besin antijenlerinin farklı hücrelerdeki salınımını teşvik etmede yetersiz kalmıştır. Gıda antijenlerinin doğrudan epitelyal TSLP sekresyonunu indükleyip indüklemeyeceğini belirlemek için, aktif eozinofilik özofajiti olan ve olmayan ve eozinofilik özofajit olmayan olgulardan farklılaştırılmış ve farklılaşmamış özofagus primer epitel hücreleri eozinofilik özofajit ile klinik olarak ilgili gıda antijenleri tavuk yumurtası ovalbümini, buğday ve süt ile uyarılmıştır. Gıda antijenleri, farklılaşmamış hücreler tarafından TSLP salgılanmasına neden olmamıştır. Buna karşılık, sadece yumurta, hem eozinofilik özofajit hem de kontrol hücre çizgilerinden farklılaşmış epitel hücrelerinde TSLP salgılamasını uyarmıştır.

Çalışmamızda diyet altında ve besin alırken IL13 ve IL25 istatistiksel olarak üç grupta da anlamlı farklılık göstermedi. Öte yandan TSLP, IL10 ve IFN-gamma biomarkerleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar verdi ($p < 0.05$). Şüpheli besin tüketilirken bakılan sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında TSLP, IL10, IFN γ ve IL13/IFN γ oranı için kesin ve şüpheli ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark vardı. TSLP ve IFN γ kesin tanı alan hastalarda, IL10 şüpheli hastalarda IL13/IFN γ ise sağlıklı grupta daha yüksekti. ($p < 0.05$). Ancak çalışmamızda diyet altında ve besin alırken biomarker sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Phidotop sonuçlarına göre sitokin profilleri duyarlı olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0.05$). İnhalan deri testi sonuçlarına göre ise sadece IFN-gamma sonuçları negatif ve pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.05$). FX5 testi sonuçlarına göre de, sitokin profilleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bu sonuçlar bazal TSLP ve IL25 düzeylerin besin allerjisi ve şüphesi olan hastalarda yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak besin tüketimi ve eliminasyonu dönemindeki düzeyler açısından fark yoktur. IL 10 düzeylerinin şüpheli grupta daha yüksek, kesin tanı grubunda ise sağlıklıklardan farksız olması IL-10 artışının şüpheli grupta besin allerjisi gelişimini engelleyebilen bir faktör olduğunu

düşündürmüştür. IL25 düzeyleri her iki hasta grubunda da yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ancak vaka sayısı yetersizliği bunun nedenlerinden biri olabilir. IFN- γ düzeylerinin kesin tanı grubunda belirgin olarak yüksek olması besin allerjisi olan hastalarda tip 2 sitokinler dışında tip 1 sitokinlerin de rolü olabileceğine işaret etmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar, sitokin profiline ilişkin her ne kadar mevcut klinik çalışmalar ile uyumlu fakat tip 2 sitokinlerin etkilerini yeterince göstermemiş olsa da, ileri çalışmalarda daha fazla örneklem ve farklı demografik gruplarla daha anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu araştırmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Çocuk Allerjisi Bilim dalına 15.10.2018-15.8.2019 tarihleri arasında besin allerjisi şüphesiyle başvuran olgular ve sağlıklı kontroller toplam 63 çocuğun besin alerjisi özellikleri ile sitokin profilleri incelenmiştir. Araştırmada elde edilen bulgular aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Demografik bulgulardan diğer atopik hastalıklar ve kronik hastalıklar kesin tanı alan hastalarda sırasıyla %26.1 ve %13.0; şüpheli hastalara ise %10.5 ve %5.0 oranındadır. Anne sütü alımı kesin tanı alan ve şüpheli hastalarda %100 iken, sağlıklı grupta %90.0'dır.
- Besin alerjisi şüphesi en fazla %30.7 oranla inek sütü olup, bunu %18.4 oranla yumurta ve %7.7 oranla yoğurt izlemektedir. Besin alerjisi şüphesiyle başvuran hastalarda en sık görülen yakınmalar akut ürtiker ya da anjiyoödem, cilt kaşıntısı, ekzama, diyare ve non spesifik döküntüydü. İlk şüphe edilen besine başlanmasından sonra, şikayetlerin ortaya çıkma zamanı kesin tanı alan hastalar ile şüpheli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmaktadır ($p<0.05$). Bu fark ilk haftada ve 4'ün üzerindeki haftada istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). İkinci şüphe edilen besin için de, kesin tanı alanlarda 1, 2 ve 4'ün üzerindeki haftada farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Üçüncü şüphe edilen besinden sonra şüpheli hasta grubunda 1 ve 2. hafta şikayet görülmemiş olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). şikayet zamanı kesin tanı alan hastalar ile şüpheli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmaktadır ($p<0.05$). Bu fark ilk haftada ve 4'ün üzerindeki haftada istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).
- İlk şüphe edilen besinin yenilmesinden sonra şikayetlerin çıkma zamanı ortalama inek sütünde 1862.86 dk, hazır mamada 240 dk, yumurta akı ve sarısında 1885 dk ve kuruyemişte 4320 dk'dır. Yakınma sürelerinde ilk 60 dakikada ve ilk iki saatte yakınma süresi istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde kesin tanı alan hastalarda daha yüksek düzeydedir ($p<0.05$). Kesin tanı alan hastalar ile şüpheli hastaların yumurta akı IgE, soya IgE, fındık

ve ceviz IgE düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı ve kesin tanı grubunda daha yüksektir ($p<0.05$).

- Besin provokasyon testi sonucunda kesin tanı alan 23 hastada provokasyon testinde saptanan bulgular Ürtiker/anjiyoödem, atopik dermatit, besin proteini ile ilişkili proktokolit, atopik dermatit + besin protein ilişkili proktokolit, ürtiker + atopik dermatit, anafilaksi + ürtiker + besin protein ilişkili proktokolit, ürtiker + anjiyoödem, ürtiker + hışıltılı çocuktur.
- Kesin besin alerjisi tanısı alan hastalarda en sık süt yumurta ve duyarlılığı saptanmış olup, en fazla görülen klinik tanı ürtiker/anjiyoödemdir
- Hasta grubu diyet altındayken bakılan TSLP düzeyleri kesin tanı grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$).
- Şüpheli tanı grubu ile sağlıklı arasında da TSLP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır şüpheli grupta daha yüksektir ($p<0.001$).
- IL-25 düzeyleri de hasta grubunda belirgin yüksek olmakla birlikte anlamlı bir farka ulaşmamıştır.
- Diyet altında IL10 düzeyleri şüpheli hasta grubunda sağlıklılara göre daha yüksek gruplar olup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.024$). Kesin tanı grubunda kontrollere göre anlamlı bir fark yoktur.
- Diyet altında IFN- γ için kesin tanı grubu ile sağlıklı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup kesin tanı grubunda belirgin yüksektir ($p=0.004$).
- Besin tüketince bakılan sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında TSLP, IL10, IFN γ ve IL13/IFN γ oranı için kesin ve şüpheli grupların sağlıklı grup arasında anlamlı fark vardır. TSLP ve IFN γ kesin tanı alan hastalarda, IL10 şüpheli hastalarda IL13/IFN γ ise sağlıklı grupta daha yüksektir. Diğer parametrelerin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

- Kesin tanı alan grupta ve şüpheli grupta diyet altındayken ve besini tükettince bakılan sitokin düzeyleri kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- İnhalan allerjen duyarlılığı olan ve olmayanların sitokin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sadece IFN-gamma sonuçları pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$).
- Fx5 pozitif ve negatif olanların da sitokin düzeyleri benzer bulunmuştur.
- Sonuç olarak, kesin besin allerjisi ve besin allerjisi şüphesi olan hastalarda diyet altında ve besin tüketirken serum TSLP, IL25 IL10 ve IFN gamma düzeylerinin fark etmediği saptanmış ancak bazal TSLP nin belirgin ve IL25 in sınırda olmak üzere, düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Bu sonuçlar besin allerjisinde bu sitokinlerin rolü olduğunu düşündürmüştür ancak besin tüketirken optimal örnekleme zamanının farklı olabileceğine işaret etmiştir.
- Örneklem boyutunun küçük olmasının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür
- Daha büyük ve immün mekanizmaya göre gruplanmış hasta gruplarında bu sitokin düzeylerinin ölçümünün yapılması patogenezdaki rolüne ilişkin daha güçlü bulgular ortaya çıkarabilir.
- Besin tüketimi sonrasında seri olarak bu sitokin düzeylerinin ölçümünün serumdaki yükselmeleri veya dalgalanmaları daha iyi gösterebileceği düşünülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):175-92.
2. Sampson HA, Van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1260-74.
3. Acker WW, Plasek JM, Blumenthal KG, et al. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(6):1587-91. e1.
4. Burks A, Tang M, Sicherer S, et al. "ICON: Food allergy." *J. Allergy Clin. Immunol.* 129: 906-920. 2012.
5. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(5):1016-25. e43.
6. Chapman JA, Bernstein I, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2006;96(3):S1-S68.
7. Greenhawt M. Food allergy quality of life and living with food allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2016;16(3):284-90.
8. Burks W. Clinical manifestations of food allergy: An overview, *Pediatr Ann.* 2013 Jun 1;42(6):96-101.
9. Öztürk M, Besler HT. Besin alerjiler. Sağlık Bakanlığı yayınları. Ankara 2008
10. Klinnert MD, Robinson JL. Addressing the psychological needs of families of food-allergic children. *Current allergy and asthma reports*. 2008;8(3):195-200.
11. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549-55.

12. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, et al. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):576-84.
13. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(1):3-12.
14. Polukort SH, Rovatti J, Carlson L, et al. IL-10 Enhances IgE-Mediated Mast Cell Responses and Is Essential for the Development of Experimental Food Allergy in IL-10-Deficient Mice. *J Immunol*. 2016;196(12):4865-76.
15. Zeyrek FY, Zeyrek CD. Alerjik Hastalıklar ve Parazitöz. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30 (2): 135-140.
16. Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, et al. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *International archives of allergy and immunology*. 2004;135(1):73-82.
17. Çekiç Ş, Sapan N. Alerjen Spesifik İmmünoterapi. *Journal of Current Pediatrics/Güncel Pediatri*. 2015;13(1):46-55.
18. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(2):103.
19. Noh G, Jang EH. Dual specific oral tolerance induction using interferon gamma for IgE-mediated anaphylactic food allergy and the dissociation of local skin allergy and systemic oral allergy: tolerance or desensitization? *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2014;24(2):87-97.
20. Noh G, Lee SS. A pilot study of interferon-gamma-induced specific oral tolerance induction (ISOTI) for immunoglobulin E-mediated anaphylactic food allergy. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2009;29(10):667-75.
21. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-

- mediated experimental food allergy. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016;137(4):1216-25 e5.
22. Polukort SH, Rovatti J, Carlson L, et al. IL-10 Enhances IgE-Mediated Mast Cell Responses and Is Essential for the Development of Experimental Food Allergy in IL-10-Deficient Mice. J Immunol. 2016;196(12):4865-76.
 23. Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al. of Asthma IS. Is eczema really on the increase worldwide? Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008;121(4):947-54. e15.
 24. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;133(2):291-307. e5.
 25. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics-English Edition. 2003;111(6):1601-8.
 26. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life in food allergy: valid scales for children and adults. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009;9(3):214-21.
 27. Altıntaş D. Büyüktiryaki B. Besin alerjisi Türk ulusal rehberi. 2017.
 28. Özdağlı U. Edirne il merkezindeki okullarda eğitim gören 1- 5. sınıflardaki çocuklarda besin alerjisi prevalansı. Uzmanlık Tezi. Edirne 2009.
 29. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food- allergic children. Allergy. 2002;57(8):713-7.
 30. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;140(1):145-53. e8.
 31. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics-English Edition. 2011;128(1):e9.
 32. 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.

33. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13:23-8.
34. Altıntaş D, Güneşer S, Evliyaoglu N, et al. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Pædiatrica*. 1995;84(11):1320-1.
35. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1216-9. e5.
36. Yolsal GE. Edirne İl Merkezindeki Kreş ve İlkokullarda Astım ve Alerjik Hastalıkların Prevalansının ve Alerjik Duyarlılığın Araştırılması (tez) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005.
37. Onmus MY, Avcu EC, Saklamaz A. The Effect of Elimination Diet on Weight and Metabolic Parameters of Overweight or Obese Patients Who Have Food Intolerance. *J Food Nutr Res*. 2016;4(1):1-5.
38. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2010;3(4):57.
39. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(6):S118-S27.
40. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(2):257-67.
41. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(5):1172-7.
42. Comberiati P, Cipriani F, Schwarz A, et al. Diagnosis and treatment of pediatric food allergy: an update. *Italian Journal of pediatrics*. 2015;41(1):13.
43. Shek L, Bardina L, Castro R, et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*. 2005;60(7):912-9.
44. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(3):482-7. e1.

45. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, 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. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;101(2):166-73.
47. Reche M, Pascual C, Fiandor A, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(4p1):577-85.
48. Mousan G, Kamat D. Cow's milk protein allergy. *Clinical pediatrics*. 2016;55(11):1054-63.
49. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(5):977-83. e1.
50. Allen CW, Kemp AS, Campbell DE. Dietary advice, dietary adherence and the acquisition of tolerance in egg- allergic children: a 5- yr follow- up. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(3):213-8.
51. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, 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.
52. Schneider E, Coleridge O. *Kubla Khan*: The University of Chicago Press, Chicago; 1953.
53. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(5):765-71.
54. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(1):199-205.

55. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. The natural history of peanut allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107(2):367-74.
56. Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(5):784-9.
57. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(1):183-9.
58. Kagan RS, Joseph L, Dufresne C, et al. Prevalence of peanut allergy in primary-school children in Montreal, Canada. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(6):1223-8.
59. Hourihane JOB, Aiken R, Briggs R, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(5):1197-202.
60. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009;102(5):410-5.
61. Lack G. Clinical practice. Food allergy. *The New England journal of medicine*. 2008;359(12):1252-60.
62. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, et al. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(2p2):e421-e8.
63. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117(6):2175-82.
64. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, 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.
65. Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in Asia: how does it compare? *Asia Pacific Allergy*. 2013;3(1):3-14.
66. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy and asthma proceedings*. 2011;32(6):47-55.

67. Madsen C. Prevalence of food allergy: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2005;64(4):413-7.
68. Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2005;5(1):80-5.
69. Eigenmann PA, Zamora SA. Circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;109(1):S335.
70. Goetz DW, Whisman BA. Occupational asthma in a seafood restaurant worker: cross-reactivity of shrimp and scallops. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(6):461-6.
71. Valentine AZ, Knibb RC. Exploring quality of life in families of children living with and without a severe food allergy. *Appetite*. 2011;57(2):467-74.
72. Amoli M, Hand S, Hajeer A, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes and immunity*. 2002;3(4):220.
73. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(3):636.
74. Krogulska A, Borowiec M, Polakowska E, et al. FOXP3, IL-10, and TGF- β genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *Journal of clinical immunology*. 2011;31(2):205-15.
75. Kawano Y, Morikawa M, Watanabe M, et al. A study of the factors responsible for the development of allergic diseases in early life. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2005;23(1):1.
76. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, et al. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(5):1203-9.
77. 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.
78. Ben-Shoshan M, Kagan RS, Alizadehfar R, et al. Is the prevalence of peanut allergy increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(4):783-8.

79. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(3):668-76. e2.
80. Devenney I, Fälth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(6):457-60.
81. Hayday A, Theodoridis E, Ramsburg E, et al. Intraepithelial lymphocytes: exploring the Third Way in immunology. *Nature immunology*. 2001;2(11):997.
82. Rogers AN, VanBuren DG, Hedblom EE, et al. $\gamma\delta$ T cell function varies with the expressed WC1 coreceptor. *The Journal of Immunology*. 2005;174(6):3386-93.
83. Chen X, Song CH, Liu ZQ, et al. Intestinal epithelial cells express galectin- 9 in patients with food allergy that plays a critical role in sustaining allergic status in mouse intestine. *Allergy*. 2011;66(8):1038-46.
84. Dahan S, Roda G, Pinn D, et al. Epithelial: lamina propria lymphocyte interactions promote epithelial cell differentiation. *Gastroenterology*. 2008;134(1):192-203. e2.
85. Reséndiz-Albor AA, Esquivel R, López-Revilla R, et al. Striking phenotypic and functional differences in lamina propria lymphocytes from the large and small intestine of mice. *Life sciences*. 2005;76(24):2783-803.
86. Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(2):377-82.
87. Fujihashi K, Dohi T, Rennert PD, et al. Peyer's patches are required for oral tolerance to proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(6):3310-5.
88. Böttcher MF, Jenmalm M, Voor T, et al. Cytokine responses to allergens during the first 2 years of life in Estonian and Swedish children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006;36(5):619-28.
89. Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic

- children who acquired tolerance to peanuts. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(7):1065-72.
90. Thottingal TB, Stefura BP, Simons FER, et al. Human subjects without peanut allergy demonstrate T cell–dependent, TH2-biased, peanut-specific cytokine and chemokine responses independent of TH1 expression. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4):905-14.
 91. Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010;140(6):845-58.
 92. Groux H. Type 1 T-regulatory cells: their role in the control of immune responses¹. *Transplantation*. 2003;75(9):8S-12S.
 93. Robinson DS, Larché M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(10):1389-97.
 94. Akdis C, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.
 95. Eigenmann PA, Huang SK, Sampson HA. Characterization of ovomucoid- specific T- cell lines and clones from egg- allergic subjects. *Pediatric allergy and immunology*. 1996;7(1):12-21.
 96. Akkan G. Sitokinler. <http://194.27.141.99/dosya-depo/ders-notlari/ahmet-gokhan-akkan/Sitokinler.pdf> son erişim tarihi: 02.06.2019.
 97. Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(1):282-7.
 98. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell–mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nature immunology*. 2002;3(7):673.
 99. Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40- ligand, and interleukin- 25 in allergic responses. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(6):798-806.
 100. Levin SD, Koelling RM, Friend SL, et al. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. *The Journal of Immunology*. 1999;162(2):677-83.
 101. Rivas MN, Burton OT, Oettgen HC, Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell

- function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(3):801-11. e9.
102. Han H, Thelen TD, Comeau MR, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(12):5442-52.
103. Wang Y-H. Developing food allergy: a potential immunologic pathway linking skin barrier to gut. *F1000Research*. 2016;5.
104. Shan M, Carrillo J, Yeste A, Gutzeit C, et al. Secreted IgD Amplifies Humoral T Helper 2 Cell Responses by Binding Basophils via Galectin-9 and CD44. *Immunity*. 2018;49(4):709-24 e8.
105. Han H, Thelen TD, Comeau MR, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(12):5442-52.
106. Noti M, Kim BS, Siracusa MC, et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1390-9, 9 e1-6.
107. Khodoun MV, Tomar S, Tocker JE, et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(1):171-9 e1.
108. Lee D, Kim HS, Shin E, et al. Polysaccharide isolated from Aloe vera gel suppresses ovalbumin-induced food allergy through inhibition of Th2 immunity in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018;101:201-10.
109. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Current biology*. 2013;23(9):R389-R400.
110. Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, et al. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity* 2011, 35:13-22.
111. Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Current opinion in immunology*. 2017;48:92-8.

112. Boguniewicz M, Leung D, Adkinson N, et al. Middleton's allergy: principle and practice. 2003.
113. Batmaz SB, Arıkoğlu T, Kuyucu S. An algorithmic diagnosis of children with suspected food allergy in mediterranean region and predictive values of food specific IgE levels. *Asthma Allergy Immunology*. 2015;13(1):15-20.
114. Johansson S, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):832-6.
115. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics-English Edition*. 2003;111(6):1617-24.
116. Brujnzeel- Koomen C, Ortolani C, Aas K, et al. Adverse reactions to food. *Allergy*. 1995;50(8):623-35.
117. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003;3(3):211-5.
118. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):391-7.
119. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69(12):1582-7.
120. Morita H, Nomura I, Matsuda A, et al. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergology International*. 2013;62(3):297-307.
121. Demirkale ZH, Tamay Z. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*. 2019;19(1).
122. Sampson HA. 9. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S540-S7.
123. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Gluten-free cereal products and beverages: Elsevier*; 2008. p. 1-1.
124. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. Milk- induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatric allergy and immunology*. 2005;16(6):545-52.

125. Ertam İ, Su Ö, Alper S, et al. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. Turkish Archives of Dermatology & Venerology/Turkderm. 2018;52(1):6-23.
126. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999;104(3):S114-S22.
127. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2004;4(5):379-85.
128. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European gastroenterology journal. 2017;5(3):335-58.
129. Choi S-J, Jang Y-J, Choe B-H, et al. Eosinophilic gastritis with gastric outlet obstruction mimicking infantile hypertrophic pyloric stenosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2014;59(1):e9-e11.
130. Du DT. Auriculo-temporal nerve. Clinicopathological relevance to facial-maxillary practice. SADJ: journal of the South African Dental Association=tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging. 2003;58(2):62-3.
131. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. Scandinavian journal of gastroenterology. 2010;45(9):1013-21.
132. Hirano I. Eosinophilic Esophagitis: What do we know after 15 years. AGA Spring Postgraduate Course, Los Angeles. 2010:p25-8.
133. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB, et al. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. Nature immunology. 2001;2(4):353.
134. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2012;6(5):591-601.
135. Spergel JM, Book WM, Mays E, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2011;52(3):300.

136. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2007;36(1):75-91.
137. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(1):23-32.
138. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55(3):281-5.
139. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):981-9.
140. Sporik R, Hill D, Hosking C. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clinical & experimental allergy*. 2000;30(11):1541-6.
141. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatric allergy and immunology*. 1998;9(4):186-91.
142. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatric allergy and immunology*. 2004;15(5):435-41.
143. Roberts G, Lack G, Parents ALS, et al. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1291-6.
144. Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):805-19.
145. Colgecen E, Özyurt K, İntepe YS, et al. Yozgat yöresinde atopik semptomlu hastalarda deri prick testi sonuçları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014;5(1):64-8.
146. Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al. Prevalence of immunoglobulin E- mediated food allergy in 6–9- year- old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(7):1027-35.
147. Deri Prick Testi (Alerji Testi). <https://docplayer.biz.tr/20055454-Deri-prick-testi-alerji-testi.html> son erişim:11.07.2019.

148. Yılmaz N, Can D, Asilsoy S, et al. The diagnostic value of specific IgE in allergic diseases. *Asthma Allergy Immunology*. 2009;7(2):111-7.
149. Sapan N, Demir E, Tamay Z, et al. Guideline for diagnosis and treatment of food allergy in children by “academia of pediatric allergy and asthma society”. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2013;48(4):270-4.
150. MISIRLIOĞLU ED, BOSTANCI İ. Besin Allerjisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2013;7(4):206-13.
151. Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, et al. Eosinophilia in the upper gastrointestinal tract is not a characteristic feature in cow’s milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(1):89-94.
152. Ersözlü, Y. *Besin Alerjisi Tanılı Hastalarda Tolerans Gelişimi Ve Toleransa Etki Eden Faktörler*. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017.
153. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 sep; 638-646.
154. Bjornssen E, Janson C, Plaschke P, et al. Prevalance of sensitization to food allergens in adult Sweden. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:327–32.
155. Şenol, H. D. ve Köksal, B. T. Van’ da Besin Alerjik Çocukların Klinik Özellikleri. *Van Tıp Dergisi*, 2015: 22(4): 266-272.
156. Jensen-Jarolim, E. Gender effects in allergology - Secondary publications and update. *World Allergy Organization Journal*, 2017; 10(1), 8–10.
157. Galvin, A. D., J. O’B. Et al (2006). Incorporating a gender dimension in food allergy research: a review. *Allergy* 61,1336-1343.
158. Liu AH, Jaramillo R, Stat M, 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 October;126(4):798–806.
159. Sicherer S. Epidemiology of food allerg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;114(2):594-602.
160. Burks W, Helm R, Stanley S, et al. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 243-8.

161. Liem J, Kozyrskyj AL, Huq SI, et al. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1203-9.
162. Büyüktiryaki (2015)
163. Sicherer, S. H., Sampson, et al. Food allergy Abbreviations used OFC: Oral food challenge OIT: Oral immunotherapy SPT: Skin prick test S116. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S116–S125.
164. Niggemann B. When is a food challenge positive? *Allergy* 2010; 65: 2- 6.
165. Han, H., Thelen, T. D., et al (2014). Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *Journal of Clinical Investigation*, 124(12), 5442–5452.
166. García-Lirio, E., Gonzalez Diaz, et al (2018). Oral immunotherapy with egg and milk: Changes in peripheral serum cytokines are not predictive factors for severe adverse reactions or for the final report. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 28(1), 24–28.
167. Ziegler, S. F. (2012). Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and allergic disease. *Allergy Clin Immunol*. 2012 October ; 130(4): 845–852.
168. Frossard, C. P., Zimmerli, et al (2016). Food allergy in mice is modulated through the thymic stromal lymphopoietin pathway. *Clinical and Translational Allergy*, 6(1), 1–8.
169. Belen Blazquez, A., Mayer, et al (2010). Thymic Stromal Lymphopoietin Is Required for Gastrointestinal Allergy but Not Oral Tolerance. *Gastroenterology*, 2010; 139: 1301-1309.
170. Khodoun, M. V., Tomar, et al (2018). Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 171-179.
171. Chandramouleeswaran, P. M., Shen, et al (2016). Preferential secretion of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) by terminally differentiated esophageal epithelial cells: Relevance to eosinophilic esophagitis (EoE). *PLoS ONE*, 11(3), 1–18.
172. Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated FA and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32: 35-50.

173. Lack G. Update on risk factors for FA. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1187-1197.
174. Prescott S. Allen KJ. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:155- 160.
175. Visness, J. M. ve ark. Association of Obesity with IgE and Allergy Symptoms in Children and Adolescents: Results from NHANES 2005–2006. J Allergy Clin Immunol. 2009 May ; 123(5): 1163–1169.
176. Makro, M. ve Pawliczak, R. Obesity and asthma: risk, control and treatment. Advances in Dermatology and Allergology 6, December / 2018
177. Everaere, L. ve ark. Innate lymphoid cells at the interface between obesity and asthma. Immunology, 153, 21–30.
178. Özçeker, D. ve Tamay, Z. Çocuklarda inek sütü alerjisine yaklaşım. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2015;1(2):108-114.
179. Sicherer SH. Wood RA. Vickery BP. et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2014; 133:492-9. e8.
180. Elizur A. Rjuan N. Micheal R. et al. Natural Course and Risk Factors for Persistence Ig E Mediated Cow's Milk Allergy. The Journal Of Pediatrics 2012; 161: 482-7.

SİMGE VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
TSLP	: Thymic Stromal Lymphopietin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo no	Sayfa no
Şekil 1. İstenmeyen besin reaksiyonları	10
Şekil 2. TLSP etki mekanizması	25
Şekil 3. Eozinofillik özofajit şüphesi varlığında tanı ve tedavi algoritması	36



TABLolar DİZİNİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1. Besin alerjisi ilişkili hastalıkları etkilenen sistem ve immünolojik mekanizmaya göre sınıflaması	27
Tablo 2. Anafilaksi Belirtileri ve Semptomları	30
Tablo 3. Besin Proteini Kaynaklı Enterokolit Sendromunun Klinik Özellikleri (FPIES)	32
Tablo 4. İnek sütü proteinini içeren besinler	43
Tablo 5. Besin alerjilerindeki çapraz reaksiyonlar	44
Tablo 6. Demografik bilgilerin kıyaslanması	51
Tablo 7. İlk başvuruda klinik özellikler	54
Tablo 8. Şüphelenilen besinlerin sırasına göre dağılımı	55
Tablo 9. Şüphelenilen besinin alınmasından sonraki şikayetlerin başlama ve besin alımından sonra yakınmaların ortaya çıkış süreleri	56
Tablo 10. Fizik muayenede pozitif bulgular	57
Tablo 11. Besin Alerjisi Şüphesi olan Hastaların laboratuvar ve test bulgularının karşılaştırması	58
Tablo 12. Besin deri testi sonuçlarının gruplar arasındaki farkları	59
Tablo 13. Kesin Besin Alerjisi Tanısı Alan Hastaların Provokasyon Test Sonuçları	61
Tablo 14. Kesin Besin Alerjisi Tanısı Alan Hastaların (Grup 1 hastalar için) kesin duyarlılık saptanan besin ve kesin klinik tanıları tablosu	62
Tablo 15. Kesin Besin Alerjisi Tanısı Alan Hastalar için verilen tedaviler ve prognoz	63
Tablo 16. Diyet altında bakılan sitokin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	64
Tablo 17. Şüpheli besin tüketilirken bazı parametrelerin gruplar arasındaki farkı için yapılan analiz sonuçları	65
Tablo 18. Diyet altında ve besin alırken bazı parametrelerin gruplar arasındaki farkı için yapılan analiz sonuçları	67
Tablo 19. Grup 1 ve Grup 2 birlikte alındığında İnhalan ve besin alerjen duyarlılık olup olmasına göre sitokin profillerinin karşılaştırması	69
Tablo 20. İnhalan deri testi sonucuna göre sitokin değerleri	70
Tablo 21. FX5 testi sonuçlarına göre sitokin değerleri	70