ISSN: 1308-9234

Astım Allerji İmmünoloji

Asthma Allergy Immunology

www.aai.org.tr

Cilt / Volume: 15, Ek Sayı / Supplement: 1, Ekim / October, 2017

BESİN ALERJİSİ: TÜRK ULUSAL REHBERİ 2017

FOOD ALLERGY: TURKISH NATIONAL GUIDELINE 2017

Ek Sayı Editörü
Derya Ufuk ALTINTAŞ

Ek Sayı Editör Yardımcısı
Betül BÜYÜKTİRYAKİ

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yayınıdır • Official Journal of the Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Astım Allerji İmmünoloji
Asthma Allergy Immunology

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yayınıdır.
Official Journal of the Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology.

www.aid.org.tr

Cilt/Volume 15, **Ek Sayı**/Supplement: 1, **Ekim**/October, 2017

Editör / Editor	Fazıl Orhan
Yardımcı Editörler / Associate Editors	Ersoy Civelek, Özlem Keskin, Mustafa Güleç, Ümit Murat Şahiner, Uğur Muşabak
İngilizce Danışmanı / English Consultant	Özge Yılmaz
Biyoistatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant	Ahmet Uğur Demir
Düzelti / Redaction	Aytaç Yıldızeli, Aydın Yuluğ
İntihal Değerlendirme / Plagiarism Report	Hüseyin Körpeoğlu

Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

N. Franklin Adkinson, USA
Cezmi Akdiş, Switzerland
Mübeccel Akdiş, Switzerland
Cem Akın, USA
Şefik Alkan, USA
Oral Alpan, USA
Jean Baptiste Watelet, Belgium
Bruce Bochner, USA
Jean Bousquet, France
Philippe Jean Bousquet, France
Knut Brockow, Germany
Josefina Cernades, Portugal
Raymond Coleman, Israel
Pascal Demoly, France
Anthony Frew, England
Robert Hamilton, USA
Marek Kowalski, Poland
Susan MacDonald, USA
Joanna Makowska, Poland
Alberto Papi, Italy
Oliver Pfaar, Germany
Werner Pichler, Switzerland
Todor Popov, Bulgaria
Johannes Ring, Germany
Sergio Romagnani, Italy
Antonino Romano, Italy
Sarbit Saini, USA
John Schroeder, USA
Andrzej Szczeklik, Poland
Pramuan Tapchaisri, Thailand
Ingrid Terreehorst, Netherland
Axel Trautmann, Germany
Kürşad Türksen, USA
Becky Vonakis, USA
Leman Yel, USA
Ulrich Wahn, Germany
Catharina Woessner, USA
Tao Zeng, USA

Danışma Kurulu / Editorial Advisory Board

Öznur Abadoğlu
Tunç Akkoç
Ahmet Aksoy
Ayşe Aktaş
Aynur Akyol
Derya Ufuk Altıntaş
Suna Asilsoy
Recep Aydilek
Metin Aydoğan
Arzu Babayiğit
Nerin Bahçeciler Önder
Arzu Bakırtaş
Ali Baki
Sevim Bavbek
Hasan Bayram
Adem Bıçakçı
Ayşen Bingöl
Gülbin Bingöl
İlknur Bostancı
Ayşe Boyvat
Bülent Bozkurt
Vedat Bulut
Demet Can
Sema Canbakan
Yakup Canıtez
Reha Cengizlier
A. Zafer Çalışkaner
Nermin Çapan
Feyzullah Çetinkaya
Haluk Çokuğraş
Bahattin Çolakoğlu
Elif Dağlı
Murat Dal
Esen Demir
Yavuz Selim Demirel
Sadık Demirsoy
Günnur Deniz
Figen Doğu
A. Berna Dursun
Nurşen Düzgün
Dane Ediger
Emel Ekşioğlu Demiralp
Münevver Erdinç
Levent Erkan
Feyza Erkan
Bilun Gemicioğlu
Nihal Mete Gökmen
Dicle Güç
Okan Gülbahar
Mustafa Güleç
Figen Gülen
Nermin Güler
Seval Güneşer Kendirli
Koray Harmancı
Yavuz Harmanyeli
Aydan İkincioğulları
Ömer Kalaycı
Füsun Kalpaklıoğlu
Mehmet Karaayvaz
Gül Karakaya
Özkan Karaman
Şebnem Kılıç
Gülay Kınıklı
Cengiz Kırmaz
Nural Kiper
Can Naci Kocabaş
Kadir Koçak
Ali Kokuludağ
Emel Kurt
Ali Kutlu
Semanur Kuyucu
Dilşad Mungan
Yonca Nuhoğlu
Kıvılcım Oğuzülgen
Barbaros Oral
Nejat Ozangüç
Duygu Ölmez Erge
Ferda Öner Erkekol
Uğur Özçelik
Cevdet Özdemir
Öner Özdemir
Faruk Özer
Fatih Özkaragöz
Ferhan Özşeker
Fadıl Öztürk
Sami Öztürk
Gülden Paşaoğlu Karakış
Nur Münevver Pınar
Cansın Saçkesen
Nuran Salman
Özden Sanal
Recep Sancak
Nihat Sapan
Aytül Sin
Mecit Süerdem
Osman Şener
Fulya Tahan
Zeynep Tamay
Remziye Tanaç
Oktay Taşkapan
İshak Tekin
Ender Terzioğlu
İlhan Tezcan
Hüseyin Tutkak
Haluk Türktaş
İpek Türktaş
Zeynep Seda Uyan
Nevin Uzuner
Ebru Yalçın
Işık Yalçın
Mehtap Yazıcıoğlu
Ayşe Yenigün
Özlem Yıldırım
Füsun Yıldız
Mustafa Yılmaz
Özlem Yılmaz Özbek
Arzu Yorgancıoğlu
Hasan Yüksel
Dost Zeyrek

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Executive Board

Necla Akçakaya
Suna Büyüköztürk
Yıldız Camcıoğlu
Gülfem E. Çelik
A. Fuat Kalyoncu
Emin Kansu
Zeynep Mısırlıgil
İsmail Reisli
Ayfer Tuncer
Betül A. Sin
Bülent E. Şekerel

Astım Allerji İmmünoloji
Asthma Allergy Immunology

Yayın Türü / *Publication Type*
Yerel Süreli Yayın / *Periodic*
Dört ayda bir yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık)
Is published every four months (April, August, December)

Sahibi / *Owner*
Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği adına /
On the behalf of the Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology
Prof. Dr. Bülent Enis Şekerel

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu /
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology Executive Committe
Bülent Enis Şekerel, Feyzullah Çetinkaya, V. Dilşad Mungan, Ferda Öner Erkekol, Özge Uysal Soyer, Aslı Gelincik, Can N. Kocabaş

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / *Publishing Manager*
Prof. Dr. Ömer Kalaycı

ISSN: 1308-9234

İletişim / *Contact*
Prof. Dr. Fazıl Orhan (Editör)
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerjisi Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye
Telefon: (0462) 377 53 82 Faks: (0312) 219 66 57 E-posta: fazilorhan@aai.org.tr

Yayımcı / *Publication Services*
BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara, Türkiye
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07 E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Baskı / *Print*
Sonsöz Gazetecilik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar Sanayi Sitesi 35. Cadde No: 56 İvedik, Ankara, Türkiye
Tel: (0312) 394 57 71

Bu sayı 2000 adet basılmıştır / *This issue is published as 2000 copies*
Basım Tarihi: 01.11.2017 / *Published on November 1, 2017*

Astım Allerji İmmünoloji TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases, Index Copernicus, CINAHL ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Asthma Allergy Immunology is indexed in Turkish Medical Index of TUBITAK/ULAKBIM, EBSCOhost Research Databases, Index Copernicus, CINAHL and Turkey Citation Index.

Bu dergideki yazıların dergi standardlarına uygunluğunun kontrolü, redaksiyonu, dizimi, Türkçe, İngilizce özlerinin ve kaynakların kontrolü ve düzeltilmesi, derginin yayıma hazır hale getirilmesi BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San.Tic. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Review of the articles in the journal to make sure they conform to publishing standards, redaction, typesetting, the review of English abstract and sources, getting the journal ready for publication and finally the publishing process has been the responsibility of BULUŞ Design and Printing Services Company.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence)
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).
The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

ÇEVRE BİLGİSİ / ***ENVIRONMENTAL INFORMATION***

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.

ÖNSÖZ

Son beş yılda artan besin allerjisi prevalansının yanı sıra bu allerjilerin anlaşılmasında ve hasta yaklaşımda önemli gelişmeler yaşandı. Bu gelişmelerin hekimlerin günlük uygulamalarına aktarımı tüm sağlık sistemlerinde zaman alan bir süreçtir. Bu bağlamda rehberler oluşturulması; süreci hızlandıran ve ortak aklı yansıtan metinlerdir. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği zaman zaman rehberler hazırlayarak hekimlere yol göstermeyi ve bilgi aktarımında zaman alan süreçleri hızlandırmayı ve bilimsel çevrelerin ortak aklını yansıtmayı amaçlar. Rehberler bilimsel metodolojik yaklaşım ile hazırlanırlar ve uzlaşı zemininde maliyet etkin uygulamaları özetlerler. Elinizde tuttuğunuz bu rehber, derneğimizin yıllardır sürdüre geldiği rehberler oluşturma uygulamalarından biridir ve hekimlerimizin besin allerjisi konusundaki bilgi ve uygulamalarını güncellemeyi amaçlamaktadır. Bu rehberin hekim farkındalığını artırırken daha iyi bir klinik uygulama seviyesine ulaşmayı mümkün kılacağına inanmaktayım. Besin allerjisi uzman olsun ya da olmasın tüm hekimlerin sıklıkla karşılaştığı ama yanlış tanı ve uygulamaların sık gerçekleştiği bir alandır. Elinizde tuttuğunuz bu rehberde güvenilir ve uygulanabilir bir besin allerjisi mücadelesinin ipuçlarını bulacaksınız.

Bu değerli eser Sayın Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ önderliğinde konusunda uzman bir grup tarafından hazırlandı. Rehberde tanı, tedavi, sık görülen nedenler, korunma ve yükleme testleri ayrıntılı bir şekilde irdelenirken, oluşum mekanizması hakkında temel bilgiler paylaşıldı. Bu yoğun emek ve işbirliği gerektiren çalışma için başta rehber editörü Sayın Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarımı kutluyorum. Arkadaşlarımın olağanüstü çaba ve özverileri olmasaydı böyle güzel eser gerçekleşemeyebilirdi.

Ülkemizde bugüne değin çocukluk çağında allerji, astım ve immünoloji ile ilgili sayılı özgün eser üretilmiştir. Oysa bugün allerji-immünoloji camiasında yeterli bilimsel birikim ve klinik donanıma sahip geniş bir insan gücü mevcuttur. Elinizdeki kaynak, bu birikimin yansımalarından biridir. Besin Allerjisi Rehberinin aralıklı olarak güncellenmesi ve geliştirilmesi planlanmaktadır. Bu çabanın hedefine ulaşmasında geribildirimlerinizin önemli katkısı olacağı kanısındayım.

Bu kaynağın, hem daha sağlıklı toplum hedefine hem de hekimlerin günlük pratiğinde kendilerini daha yetkin hissetmelerine katkı sağlayacağına inanıyor ve gelecekte üretilecek özgün ve katma değerli eserlerden biri olarak anılacağına inanıyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Başkanı
b_sekerel@yahoo.com
Ekim 2017

EDİTÖRDEN

Besin alerjileri morbiditesi yüksek, yaşam kalitesini bozan, tanı ve tedavisinde yüksek maliyete yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Görülme sıklığına oranla daha büyük bir sosyal ve toplumsal yüke sahiptir. Gerek oluş mekanizmalarının çeşitliliği ve kompleks yapısı, gerek laboratuvar testlerin yetersizliği nedeniyle tanıda ve bazen tedavide zorluklarla karşı karşıya gelmekteyiz. Tanı ve tedavide bilgi kirliliği hem hekimleri hem de hasta ve yakınlarını tehdit etmektedir.

Bireysel yaklaşımın çok önemli olduğu ve yakın izlenmesi gereken besin alerjisi tablolarında güncel ve güvenilir bilgileri paylaşmak ana hedefimizdir. Bu rehberde besinlerle oluşan alerjik reaksiyonların mekanizmalarını, sıklık ve kliniği, tanı yöntemlerini, tedavi ve izlemleriyle ilgili bilgileri sırasıyla sizlere sunuyoruz. Özellikle tanı tedavi ve korunma ile ilgili bilgileri kanıt düzeyleri ile vermeye çalıştık. Anafilaksi konusu ayrı bir rehber olarak hazırlandığı için bu rehberde yer almamıştır.

Besin alerjisi rehberi öncelikli olarak alerji immünoloji uzmanlarına yönelik hazırlanmıştır. Ancak tüm birinci basamak hekimleri, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, dahiliye uzmanları, ilgi duyan diğer sağlık çalışanları ve tıp öğrencileri için de hem güncel genel bilgi hem de pratik yaklaşımlar konularında katkısı olmasını diliyoruz. Hazırlanmasında katkısı olan tüm yazarlara ve editör yardımcımız Doç. Dr. Betül Büyüktiryaki'ye içten teşekkür ederim.

Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ
AİD Besin Alerjisi
Çalışma Grubu Başkanı

ASTIM ALLERJİ İMMÜNOLOJİ
ASTHMA ALLERGY IMMUNOLOGY

doi: 10.21911/aai.2017.1
Asthma Allergy Immunol 2017;15: Ek Sayı/Supplement:1, 1-140

TÜRK ULUSAL REHBERİ/TURKISH NATIONAL GUIDELINE

Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi 2017

Food Allergy: Turkish National Guideline 2017

Derya Ufuk ALTINTAŞ[1], Betül BÜYÜKTİRYAKİ[2], Deniz AYVAZ[3], Arzu BABAYİĞİT HOCAOĞLU[4], Ayşen BİNGÖL[5], Gülbin BİNGÖL[6], Reha CENGİZLİER[7], Haluk ÇOKUĞRAŞ[8], Esen DEMİR[9], Berna DURSUN[10], Nilüfer GALİP[4], Aslı GELİNCİK[11], Figen GÜRAKAN[12], Hasan ÖZEN[13], Gülden PAŞAOĞLU KARAKIŞ[14], Cansın SAÇKESEN[15], Özge SOYER[2], Bülent Enis ŞEKEREL[2], Tuba TUNCEL[16], Nuray USLU KIZILKAN[12], Nevin UZUNER[17], Zeynep TAMAY[18], Özge YILMAZ[19], Özlem YILMAZ[20], Dost ZEYREK[21]; Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği adına / on behalf of Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

[1] **Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Adana, Türkiye**
Cukurova University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Adana, Turkey

[2] **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye**
Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy, Ankara, Turkey

[3] **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye**
Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Immunology, Ankara, Turkey

[4] **Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Lefkoşa, KKTC**
Near East University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Nicosia, TRNC

[5] **Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye**
Akdeniz University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Antalya, Turkey

[6] **Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**
Acibadem University School of Medicine, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul, Turkey

[7] **Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bölümü, İstanbul, Türkiye, Emekli Öğretim Üyesi**
Yeditepe University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul, Turkey

[8] **İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye**
Istanbul University, Cerrahpasa School of Medicine, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul, Turkey

[9] **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İzmir, Türkiye**
Ege University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir, Turkey

[10] **Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Rize, Türkiye**
Recep Tayyip Erdogan University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergy, Rize, Turkey

[11] **İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**
Istanbul University, Istanbul School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Allergy, Istanbul, Turkey

[12] **Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, İstanbul, Türkiye**
Koc University Hospital, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Istanbul, Turkey

[13] **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye**
Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey

[14] **Florence Nightingale Hastanesi, Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye**
Florence Nightingale Hospital, Division of Allergy and Immunology, Istanbul,Turkey

[15] **Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bölümü, İstanbul, Türkiye**
Koc University School of Medicine, Division of Pediatric Allergy, Istanbul, Turkey

[16] **Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**
Katip Celebi University, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir, Turkey

[17] **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**
Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Izmir, Turkey

[18] **İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerjisi ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**
Istanbul University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul, Turkey

[19] **Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye**
Celal Bayar University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Manisa, Turkey

[20] **Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, Mersin, Türkiye**
Mersin City Hospital, Pediatric Allergy Clinic, Mersin, Turkey

[21] **İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul Türkiye**
Yeni Yuzyil University School of Medicine, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Istanbul, Turkey

ÖZ

Besin alerjisi tüm popülasyonun %4'ünü etkileyen ve giderek artan bir sağlık problemidir. Besin reaksiyonları immunoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan veya her ikisini de içeren mekanizmalarla ortaya çıkabilir. İnek sütü, yumurta, soya, kuruyemişler, deniz ürünleri ve buğday en sık alerjik reaksiyona neden olan besinlerdir. Tanıda çift kör plasebo kontrollü besin testleri altın standart olarak yerini korumaktadır. Sorumlu besinden kaçınma öncelikle uygulanan tedavi yaklaşımıdır ancak her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Hem tanı hem de tedavi üzerine yeni tedavi yaklaşımlarını içeren araştırmalar devam etmektedir. Bu rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin besin alerjisi tanı ve tedavisi üzerine yayınladığı ilk rehberdir. Besin alerjisinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, patofizyolojisi, belirti ve bulguları, tanısı ve ayırıcı tanısı ile akut ve uzun süreli tedavi ve izlemi ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Besin alerjisi, Ulusal rehber, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

ABSTRACT

Food allergy is a growing health concern that affect %4 of the general population. Food reactions may occur through immunoglobulin E (IgE) mediated, non-IgE mediated or a combination of both mechanisms. Cow's milk, hen's egg, soya, nuts, seafood, and wheat are the most common foods that trigger allergic reactions. Double-blind placebo controlled food challenge tests remains the gold standard in the diagnosis. Food allergen avoidance is the primary therapeutic strategy in the management of food allergy but every patient should be evaluated on an individual basis. Researches concerning diagnosis and management are promisingly in progress. This is the first national guideline of Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology on diagnosis and management of food allergies. The epidemiology, etiology, pathophysiology, symptoms and signs, diagnosis/differentials, and acute and long-term management of food allergies are reviewed in detail.

Key words: Food allergy, National guideline, Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

İÇİNDEKİLER

A. Besin Alerjisine Genel Bakış 7

1. Besin Alerjisine Yaklaşım 7
2. Mukozal İmmünoloji 11
3. Besin Alerjenleri ve Çapraz Reaktifler 15

B. Besin Alerjilerinde Klinik 22

1. Ige Aracılı Besin Alerjileri Fizyopatolojisi ve Klinik 22
2. Oral Alerji Sendromu 25
3. Ige Aracılı Besin Alerjilerinin Solunumsal Bulguları 29
4. Mikst Tip Besin Alerjileri 30
5. Ige Aracılı Olmayan (Non-Ige) Besin Alerjileri 37
6. Besinlerle Oluşan Deri Hastalıkları 40
7. Erişkinlerde Besin Alerjileri 47

C. Besin Alerjilerinde Tanısal Yöntemler 56

1. Ige Aracılı Besin Alerjilerinde Tanı 56
2. Mikst Tip ve Non-IgE Aracılıklı Besin Alerjilerinde Tanı 70

D. Besin Alerjisinin Yönetimi ve Tedavisi 72

1. Genel Yaklaşım ve Doğal Seyir 72
2. Beslenme Önerileri 80
3. Akılcı Formula Kullanımı 88
4. Besin Protein İlişkili Proktokolit, Enterokolit, Enteropatilerde ve Eosinofilik Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Beslenme Önerileri, Tedavi ve İzlem 90
5. Besin Alerjilerinde Büyüme ve Gelişmenin Takibi 100
6. Besin Alerjisinde İmmünoterapik Yaklaşım ve Tedavi Yöntemleri 103
7. Besin Alerjilerinde İzlem 107
8. Besin Alerjilerinde Psikososyal Sorunlar ve Yaşam Kalitesi 109

E. Besin Katkı Maddeleri Alerjisi 111

TABLOLAR

Tablo 1. Besin alerjisi semptomları 8
Tablo 2. Besin alerjisi ilişkili hastalıkların altta yatan immünolojik mekanizmaya ve etkilenen sistemine göre sınıflaması 8
Tablo 3. Sık rastlanan besin alerjisi tabloları 9
Tablo 4. İmmün reaksiyonun tipine göre besin alerjisi tanısında kullanılabilecek testler 9
Tablo 5. Yumurta alerjenleri 16
Tablo 6. İnek sütü alerjenleri 17
Tablo 7. Buğday alerjenleri 19
Tablo 8. Fıstık alerjenleri 20
Tablo 9. Soya alerjenleri 20
Tablo 10. Çapraz reaktif alerjenler 21
Tablo 11. Çapraz reaksiyon nedeniyle sık ve nadir görülen besin alerjileri 22
Tablo 12. Oral alerji sendromu ile ilişkili polen ve besinler 26
Tablo 13. İnhalan ve besin alerjenleri çapraz reaksiyonu sonucu gelişen klinik durumlar 27
Tablo 14. İnhalan alerjenlerle çapraz reaksiyon sonucunda gelişen besin alerjisinde bileşene dayalı tanı için kullanılabilecek alerjenler 28
Tablo 15. İnhalan allerjenlerle besin alerjenleri arasındaki çapraz reaksiyonlar için klinik pratikte önerilen uygulamalar 29
Tablo 16. Besin alerjisine bağlı solunumsal hastalıklar 29
Tablo 17. Eozinofilik özofajitte yaşa göre klinik bulgular 32
Tablo 18. Özofageal eozinofili nedenleri 32
Tablo 19. Eozinofilik özofajitte endoskopik bulgular 32
Tablo 20. AD ve besin alerjisi olan hastalarda laboratuvar incelemesi 37
Tablo 21. Alerjik proktokolitlerin özellikleri 38
Tablo 22. Bebeklerde rektal kanama ayırıcı tanısı 38
Tablo 23. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromunun temel özellikleri 39
Tablo 24. Akut ve kronik besin proteini ilişkili enterokolit sendromunun bulguları 39
Tablo 25. Besin proteini ilişkili enteropati ve çölyak hastalığının özellikleri 40
Tablo 26. Enterokolit, proktokolit ve enteropatinin klinik özelliklerinin karşılaştırılması 40
Tablo 27. Hanifin Rajka belirteçleri 44
Tablo 28. Besin alerjisi semptomları 51
Tablo 29. IgE aracılı besin alerjilerinde ayrıcı tanı 57
Tablo 30. Besin spesifik IgE düzeyleri derecelendirilmesi 57
Tablo 31. Besin yükleme testi sonuçlarına göre besin spesifik IgE ve deri testinin kestirim değerleri 58
Tablo 32. Bileşene dayalı tanı ile besin alerjenleri 59
Tablo 33. Deri prik testi öncesi kesilmesi gereken ve gerekmeyen ilaçlar 63
Tablo 34. Besin yükleme testi öncesi kesilmesi gereken ve gerekmeyen ilaçlar 65
Tablo 35. IgE aracılı besin alerjilerinde besin yükleme testi önerilen başlangıç dozları 67

Tablo 36. IgE aracılı besin alerjisinde yükleme testi örnekleri 68
Tablo 37. Besin yükleme testinde önerilen besin proteini miktarı ve pastörize inek sütü ile yükleme testi 68
Tablo 38. Besin yükleme testinde subjektif semptomlar 69
Tablo 39. Non-IgE aracılı besin alerjilerinin tanı kriterleri 70
Tablo 40. Olası veya doğrulanmış BPİES öykülü hastalarda besin yükleme testinin yorumlanması için tanı kriterleri 72
Tablo 41. İnek sütü proteini içerebilen besinler 74
Tablo 42. Yumurta proteini içerebilen besinler 74
Tablo 43. Besin alerjisi tedavisinde kanıt düzeyine göre öneriler 76
Tablo 44. Besin alerjilerinde klinik bulguları ve prognozu olumsuz etkileyen bileşenler 77
Tablo 45. Sık görülen besin alerjilerinde tolerans gelişim zamanı ve yüzdeleri 78
Tablo 46. Besin alerjilerinin doğal gidişinde prognozu etkileyen faktörler 79
Tablo 47. Besin alerjilerinde tolerans gelişimi için yeniden değerlendirme 79
Tablo 48. Besin alerjisinde primer korunma için öneriler 80
Tablo 49. Yaş gruplarına göre kalsiyum gereksinimi 81
Tablo 50. Alternatif sütler ve besin içerikleri 82
Tablo 51. İnek sütü ürünleri merdiveni. İnek sütü ürünlerinde en az alerjik üründen başlayarak süt proteini miktarının artırılması ve daha alerjenik süt ürünlerine kademeli geçiş 83
Tablo 52. Buğday proteini içeren besinler/maddeler 84
Tablo 53. Buğday alerjisinde alternatif gıda kaynakları 85
Tablo 54. Besin protein ilişkili enterokolit sendromunda tamamlayıcı gıda seçme önerileri 87
Tablo 55. Farklı klinik durumlarda uygun formula önerileri 89
Tablo 56. Besin alerjisinde büyüme yetersizliği için risk faktörler 101
Tablo 57. Besin spesifik oral immünoterapide immün yanıtlar 104
Tablo 58. Alerjen immünoterapi uygulamalarının karşılaştırılması 106
Tablo 59. Oral immünoterapi uygulamasında önemli uyarılar 107
Tablo 60. Bazı besinlerin kalsiyum (mg/100 g besin) içerikleri 108

ŞEKİLLER

Şekil 1. Ters besin reaksiyonlarının sınıflaması 7
Şekil 2. Besin alerjisi tanı algoritması 10
Şekil 3. Tolerojenik dendritik hücre cevaplarında gerekli sinyaller 14
Şekil 4. Besin alerjenlerinin vücuda giriş yolları 15
Şekil 5. Atopik dermatit tedavisinde basamak yaklaşımı 45
Şekil 6. IgE aracılı besin alerjileri için örnek besin yükleme testi formu 66
Şekil 7. Besin alerjisinde büyümeyi etkileyen faktörler 101
Şekil 8. Oral immünoterapi protokolü 103
Şekil 9. Oral immünoterapide T ve B hücre cevaplarında (IgE ve IgG4) ve bazofil aktivasyonunda değişiklikler 105

REHBERDE KULLANILAN KISALTMA VE TERİMLER

AD: Atopik dermatit
Alerjen: Immünglobulin E veya hücresel immün yanıt oluşumunu uyaran molekül (sıklıkla protein)
Anafilaksi: Alerjen maruziyeti sonrası dakikalar, saatler içinde ani olarak gelişen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu
BA: Besin alerjisi
BALT: Bronş ilişkili lenfoid doku
BAT: Bazofil aktivasyon testi
Besin alerjen immünoterapi: IgE-ilişkili besin alerjilerinde, immünolojik değişiklikler meydana getirerek sorunsuz olarak besin maddesinin tüketilmesini sağlamak amacıyla, alerjenin günlük tüketilen doza ulaşılana kadar belirli zaman aralıkları ile yavaşça artan dozlarla uygulanmasını içeren bir tedavi yöntemi
BPİAP: Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit
BPİES: Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu
BPİE: Besin proteini ilişkili enteropati
BYT: Besin yükleme testi
ÇKPKBYT: Çift kör, plasebo kontrollü besin yükleme testi
Besin desensitizasyonu: Tedavinin kesilmesini takiben etkinliği ortadan kalkan kısa süreli tolerans indüksiyonu
DPT: Deri prik testi
EG: Eozinofilik gastroenterit
EoÖ: Eozinofilik özofajit
EPİT: Epikutan immünoterapi
Epitop: Alerjen molekülünün antikor veya T hücreleri tarafından tanınan immunoreaktiviteyi belirleyen bir parçası
GALT: Bağırsak ilişkili lenfoid doku
GİS: Gastroinestinal sistem
FcεRI: Yüksek afiniteli reseptör
FcεRII: Düşük afiniteli reseptör
HRF: Histamin salınım faktörü (Histamin release factor)
IgE: İmmünglobulin E
IgG: İmmünglobulin G
IL: İnterlökin
LTP: Lipid transfer protein
NALT: Burun ilişkili lenfoid doku
OAS: Oral alerji sendromu
OİT: Oral immünoterapi
Oral tolerans: Oral olarak alınan antijen/alerjen ile indüklenen lokal veya sistemik immün yanıtsızlık durumu
PAF: Trombosit aktive edici faktör (Platelet activating factor)
PR-protein: Patogenezle ilişkili protein (Pathogenesis-related protein)
Sensitizasyon: Alerjene karşı spesifik IgE varlığı
SKİT: Subkütan immünoterapi
SLİT: Sublingual immünoterapi
STAT-6: Sinyal transdüser ve transkripsiyon aktivatörü 6
Th: Yardımcı T hücre (T helper)
Tr: Düzenleyici T hücre (T regülatör)
TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü β (Transforming growth factor β)
TSLP: Timik stromal lenfopoetin
VCAM: Damar hücre adezyon molekülü-1 (Vascular cell adhesion molecule-1)

KANITA DAYALI TIPTA KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Rehberde sunulan bilgiler aşağıda listelenen kanıt ve öneri düzeyleri göz önüne alınarak düzenlenmiştir.

Kanıt Düzeyi	
I	Sistematik derlemeler, meta-analiz, randomize-kontrollü çalışmalar
II	İki grup, non-randomize çalışmalar (ör: kohort, vaka-kontrol)
III	Tek grup, non-randomize çalışmalar (ör: önce ve sonra, test-öncesi ve test-sonrası)
IV	Tanımlayıcı çalışmalar
V	Uzman görüşü (Literatür, derleme ve uzman komite raporlarını içeren vaka raporları ve saygın otoritelerin deneyimleri)

Öneri Düzeyi	
A	Kanıt I'e dayanan öneri
B	Kanıt II veya III'e dayanan öneri ya da Kanıt I'den çıkarım ve tahmin edilen öneri
C	Kanıt IV'e dayanan öneri ya da Kanıt II veya III'ten çıkarım ve tahmin edilen öneri
D	Kanıt V'e dayalı öneri ya da herhangi düzeyde yetersiz veya tutarsız sonucu olan çalışmalara dayalı öneri

A. BESİN ALERJİSİNE GENEL BAKIŞ

A1. BESİN ALERJİSİNE YAKLAŞIM

Besin alerjisi, milyonlarca insanı etkileyen, kişinin ve ailesinin yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan, ciddi morbidite ve mortalite kaynağı olabilen bir durumdur (1). Bir besin alımı sonrasında gelişen herhangi bir reaksiyon ters besin reaksiyonudur. Ters besin reaksiyonunun immün aracılı olması durumunda bu reaksiyon besin alerjisi olarak tanımlanır (2,3). Besin alerjisi, en geniş haliyle, bir besine maruz kalınması ile gelişen, her maruz kalınmada tekrarlayan, immün yanıt ile ilişkili sağlık üzerine istenmeyen etkilerdir (4). Besinin alımıyla ilişkili ancak metabolik, farmakolojik, toksik mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar için besin intoleransı terimi kullanılır (5). Şekil 1'de ters besin reaksiyonu mekanizmaları özetlenmiştir.

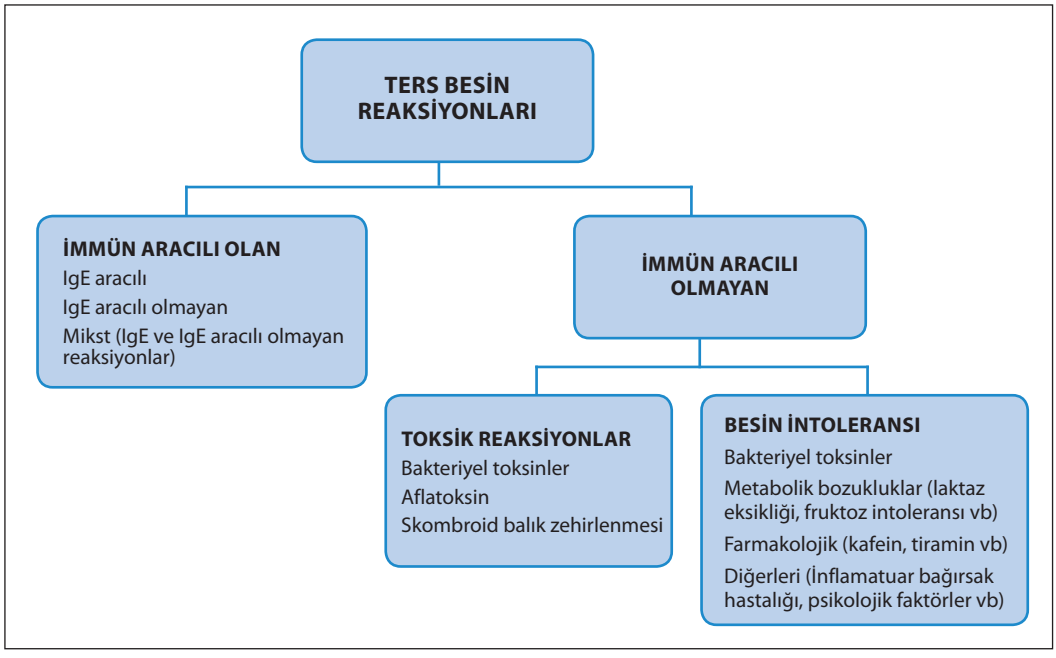
Besin Alerjisi Sıklığı

Besin alerjisinin sıklığını saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda, çalışmanın yapıldığı yaş aralığı, yer, grup, besin alerjisi tanısında kullanılan yöntem, araştırılan besinler farklılıklar göstermektedir (6,7). Bu nedenle besin alerjisinin sıklığı kesin olarak söylenememektedir. Besin alerjisi varlığının kişilerin verdiği cevaplara dayandığı çalışmalarda sıklık %3-35 arasında iken çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) ile kanıtlanmış besin alerjisi sıklığı %1-10.8 civarındadır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde besin alerjisi sıklığı 1-5 yaş arasında %4.2, 6-19 yaş arasında %3.8, 60 yaş üstünde %1.3 olarak bulunmuştur (9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda besin alerjisi sıklığının Karadeniz bölgesinde 6-9 yaşta %0.8, Adana'da ilk bir yaşta %2.4 olduğu gösterilmiştir (10,11). Genel olarak çocuklarda erişkinlere göre, atopik bireylerde genel popülasyona göre besin alerjisi sıklığı daha fazladır (6).

Her türlü besin alerjiye neden olabilmekle birlikte en sık süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri ile reaksiyon görülmektedir (12). Alerjiye neden olan besin maddeleri hastanın yaşına, hastanın ve yaşadığı toplumun beslenme ve besini işleme alışkanlıklarına göre değişmektedir. Küçük çocuklarda en sık alerjiye neden olan besin maddeleri süt ve yumurta iken, yaş büyüdükçe yer fıstığı, kuruyemişler ve balık ve deniz ürünleri ile alerji sıklığı artmaktadır (7).

Besin alerjisi semptomları

Besin alerjileri immünglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan (non-IgE) ve mikst (karma) tip olabilir. Semptomlar besin alerjisinin altında yatan immün mekanizmaya göre değişir. IgE ilişkili besin alerjisinde semptomlar besinin alımından kısa süre sonra (genellikle dakikalar-2 saat içinde) gelişir. Mast hücrelerinin degranülasyonu ile ilişkili tipik semptomlar olması nedeniyle kolay tanınır. IgE ilişkili olmayan reaksiyonlarda semptomlar esas olarak T hücreleri



Şekil 1. Ters besin reaksiyonlarının sınıflaması.

aracılılığıyla olur. Besin alımı ve reaksiyon arasındaki süre 1 saat-7 gün arasında değiştiği için besin semptom ilişkisini kurmak daha zordur. Mikst tip reaksiyonlarda ise hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan reaksiyonların semptomları bir arada görülebilir (7).

Besin alerjisinin semptomlarının ve altta yatan immün mekanizmanın ayırt edilmesi tanıdan şüphelenme, uygun tanı testlerini seçme ve tedaviyi düzenleme açısından önemlidir. Besin alerjisinin neden olduğu semptomlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 2'de besin alerjisi ile ilişkili hastalıkların etkilenen organa ve altta yatan immün mekanizmaya göre sınıflaması görülmektedir (7,13). Tablo 2'de yer alan hastalık ve durumlar bu rehber içinde ayrı ayrı ve ayrıntılı olarak incelenecektir. Tablo 3'te sık görülen besin alerjisi klinik tablolarının genel bir özeti verilmiştir (13). Tablo 3'te bahsedilen hastalıklar ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak incelenecektir.

Değerlendirme

Öykü

Besin alerjisi şüphesi olan hastanın değerlendirilmesinde en önemli basamak ayrıntılı ve eksiksiz bir öykü alınmasıdır (14,15) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).** Seçilecek laboratuvar testlerinin sırası, besin yükleme testi ve tedavi gerekliliği, olası sonuçlar, neden olan besinlerden kaçınma ile ilgili eğitim doğru alınmış bir anamnezle şekillenecektir. Semptomlar, ortaya çıkma sırası, besin alımı ile semptomlar arasındaki zaman, semptomların düzelme zamanı, şüphelenilen besinlerle daha önce kaç kez reaksiyon olduğu, reaksiyon gelişmeksizin besinin tüketilip tüketilmediği, reaksiyona neden olan besin miktarı, besinin hazırlanma şekli öğrenilmelidir (14,15) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Besin alımına eşlik eden egzersiz, alkol, nonsteroid antiinflamatuar, antireflü

Tablo 1. Besin alerjisi semptomları

Organ	Semptomlar
Deri	Eritem, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, yanma hissi, egzama
Müköz membranlar	Konjuktival ödem ve hiperemi, göz kaşıntısı, göz sulanması, göz kapağında şişlik, burun akıntısı ve kaşıntısı, hapşırma, ağız içinde, dudaklarda, boğazda, dudaklarda şişlik, rahatsızlık hissi
Solunum sistemi	Laringofaringeal bölgede rahatsızlık, kaşıntı, şişkinlik, kaba ses, disfaji, öksürük, hışıltı, nefes darlığı, siyanoz
Gastrointestinal sistem	Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kanlı gaita, ağrılı yutma
Sinir sistemi	Başağrısı, bilinç bulanıklığı, inkontinans
Kardiyovasküler sistem	Kan basıncında düşme, taşikardi, bradikardi, aritmi, ellerde ayaklarda soğuma, solukluk (periferal dolaşım bozukluğuna bağlı)
Diğer	Büyüme geriliği

Tablo 2. Besin alerjisi ilişkili hastalıkların altta yatan immünolojik mekanizma ve etkilenen sisteme göre sınıflaması

Hastalık	IgE aracılı	IgE aracılı olmayan	Mikst tip
Deri	Ürtiker, Anjiyoödem Flushing Akut morbiliform döküntü Akut kontakt ürtiker	Kontakt dermatit Dermatitis herpetiformis	Atopik dermatit Kontakt dermatit
Gastrointestinal sistem	Oral alerji sendromu Gastrointestinal anafilaksi	Besin proteini ilişkili proktit/proktokolit, enterokolit, enteropati Çölyak hastalığı	Alerjik eozinofilik özofajit, gastroenterit
Solunum sistemi	Akut rinokonjonktivit Akut bronkospazm	Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)	Astım
Sistemik reaksiyonlar	Anafilaksi Besine bağlı egzersiz ile indüklenen anafilaksi		

Tablo 3. Sık rastlanan besin alerjisi tabloları

Klinik	Başlangıç yaşı	Sıklıkla neden olan besinler	Tolerans gelişimi	Anafilaksi riski	İmmün mekanizma
Gastrointestinal alerji	Yenidoğan Süt çocuğu	İnek sütü	Sık	+/-	Genellikle IgE aracılı değil
Atopik dermatit (besin ilişkili)	Süt çocuğu	Yumurta, süt, buğday, soya	Sık	+	Genellikle IgE aracılı
Erken tip besin alerjisi	Süt çocuğu Erişkin	Süt çocuğu-küçük çocuklarda: Yumurta, süt, buğday, soya, yer fıstığı, balık vb. Okul çağı-erişkinde: Balık, kabuklu deniz ürünleri, buğday, meyve, yer fıstığı vb.	Yumurta, süt, buğday, soyada sık Diğerlerinde daha nadir	++	IgE aracılı
Besine bağlı egzersiz ilişkili anafilaksi	Okul çağı Erişkin	Buğday, kabuklu deniz ürünleri	Nadir	+++	IgE aracılı
Oral alerji sendromu	Adölesan Erişkin	Meyve, sebze	Nadir	+/-	IgE aracılı

Tablo 4. İmmün reaksiyonun tipine göre besin alerjisi tanısında kullanılabilecek testler

	IgE aracılı reaksiyonlar	IgE aracılı olmayan reaksiyonlar	Mikst tip reaksiyonlar
Deri testi/Prik-to-prik test	+	-	+/-
Spesifik IgE ölçümü	+	-	+/-
Eliminasyon diyeti	+	+	+
Besin yükleme testleri	+	+	+
Atopi yama testi*	-	**?**	**?**
Endoskopi/biyopsi	-	+	+
Bileşene dayalı tanı yöntemleri†	+	-	+/-
Bazofil aktivasyon testi‡	+	-	+/-

* Besin alerjisi tanısında rutin olarak önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C**)

†Deri testi ve spesifik IgE sonuçları tartışmalı ise ek tanısal bilgi sağlayabilir. (**Kanıt düzeyi:I-IV, Öneri düzeyi:A-C)**
(Besin maddesinin çeşidine göre değişmekte), ‡ Besin alerjisi tanısında kullanımı çalışmalarla sınırlıdır.

vb. tedavi kullanımı gibi diğer faktörler sorgulanmalıdır (14,15) **(Kanıt düzeyi: III-IV, Öneri düzeyi: D)**. Olayın okul, ev, restoran vb. gerçekleştiği yerdeki yemeklerin içeriğinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi ile daha belirsiz olan besin maddelerinin saptanması mümkün olabilir. Reaksiyon sırasında hastayı değerlendiren hekimlerin notları, acil servis kayıtları da tanıya yardımcı olabilir. Özellikle besin alımı sonrasında hışıltısı olan hastalarda her zaman kullanılan astım tedavisine yanıt alınamaması da besin alerjisini düşündürmelidir (14,15). Semptomların, besin maddelerinin ve diğer bilgilerin sorgulanması amacıyla yapılandırılmış bir soru formu kullanılması önerilmektedir (15) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Fizik Muayene

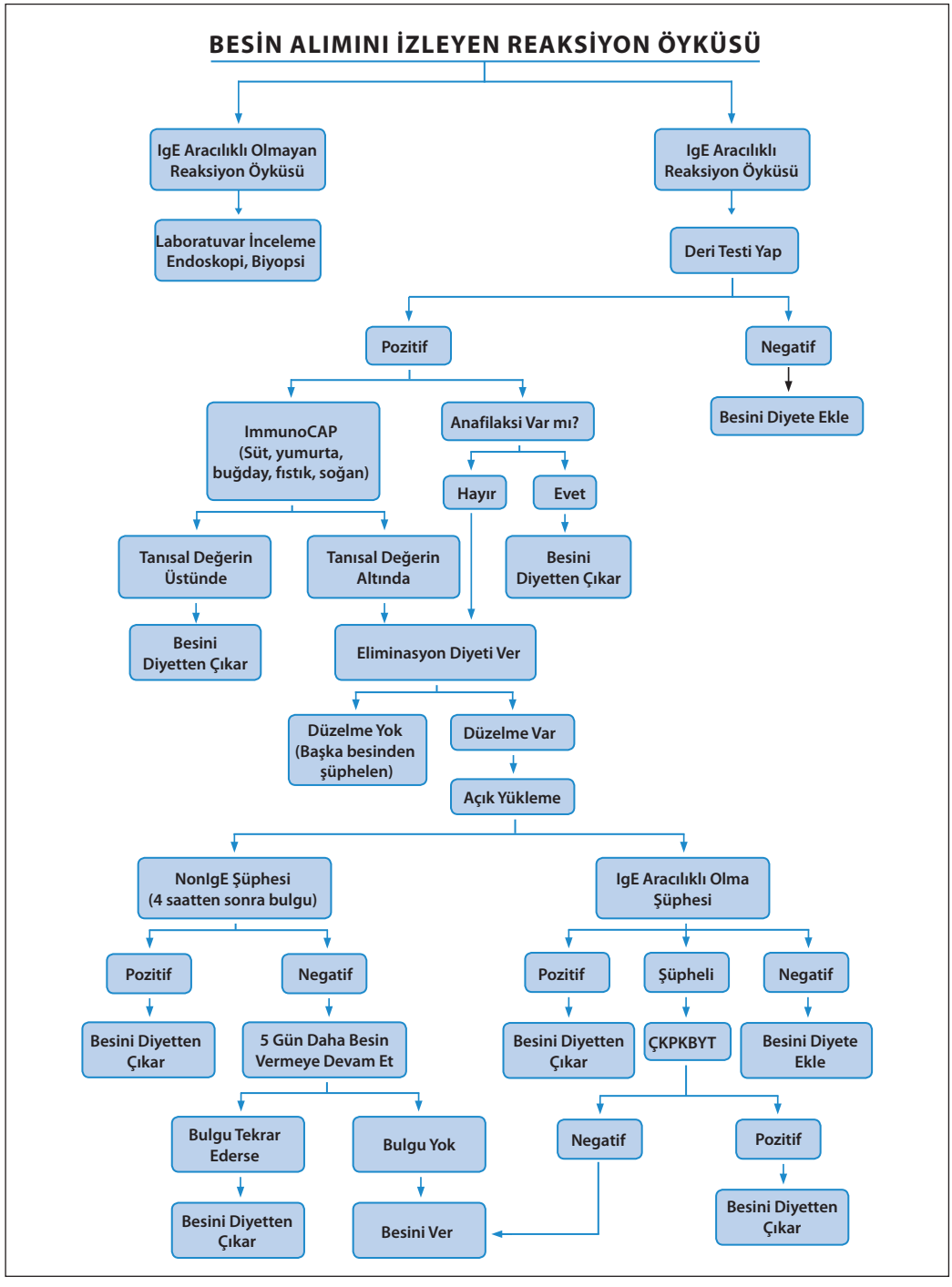
Besin alerjisi şüphesi olan hastada tam bir fizik muayene yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Hastanın başvurusu sırasında akut ürtiker, anafilaksi vb. gelişmişse bunlarla uyumlu muayene bulguları olabilir. Atopik dermatitli hastalarda hem kronik lezyonlar hem de lezyonlardaki akut alevlenmeler fizik muayenede saptanabilir. Karın muayenesinde anormallikler, malnütrisyon bulguları, büyüme geriliği fizik muayenedeki diğer anormalliklerdir (14).

Laboratuvar

Besin alerjisi tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri reaksiyonun IgE aracılı olup olmamasına göre değişmektedir. Tablo 4'te alerjik reaksiyonun tipine göre kullanılabilecek testler gösterilmiştir (14-16). Tanısal testler ile ilgili ayrıntılı bilgi ilgili bölümde ayrıntılarıyla verilecektir.

Yaklaşım

Besin alerjisi tanısı konulmasında takip edilecek yaklaşım Şekil 2'de özetlenmiştir (14). Detaylı bir öykü sonrasında seçilmiş besinler için deri testi ve in vitro testler yapılır (14,15) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**. Bu testlere dayanarak besin alerjisi tanısını kesinleştirebilmek için besin yükleme testleri kullanılır (14,15) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Tanı kesinleştirildikten sonra alerjik besinden kaçınacak şekilde hastanın diyeti düzenlenir (14,15) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Bu rehberde tanı ve tedavi adımları ve beslenme ayrıntılı bir şekilde incelenecektir.



Şekil 2. Besin alerjisi tanı algoritması.

A2. MUKOZAL İMMÜNOLOJİ

İmmün sistemin en önemli işlevi patojenlerden ve zararlı etkilerden organizmayı savunmaktır. Kendinden olmayan (nonself) ve kendi (self) antijenik yapılarını ayırdedebilme yeteneği, organizmayı kendi dokularına zarar verebilecek immün cevaba karşı korur. İmmün cevap, konağa yabancı yapıların organizmaya girişi veya doku hasarından sonra doğal immün sistemin aktive oluşu ile başlar. Doğal immün sistem devam eden istenmeyen uyarılara karşı inflamasyonu başlatarak ve adaptif immün cevabı harekete geçirerek gerçekleştirir.

Mukozal immün sistem adı verilen başlıca gastrointestinal sistem ve solunum sisteminin mukozal yüzeyleri, konjonktiva ve genitoüriner sistemin mukozal yüzeyleri immün sistemin en büyük bileşeni olup dış çevreden korumada anahtar role sahiptir. Bu yüzeyler mukozal yolla organizmaya ulaşan, özellikle de oral olarak alınan veya solunan antijenlere karşı immün cevapta gereklidir. Bu mukozal yüzeyler, mikroorganizmaların önemli bir giriş yolu olup antijenik yapılara karşı bariyer fonksiyonu görür.

Mukozal immünitenin vereceği yanıt deri ve mukoza gibi yüzeyel tabakalar altındaki lenfoid dokularda lokal olarak başlar. Kemik iliği, dalak ve lenf nodüllerinde gerçekleşen sistemik yanıttan farklı olarak antikor izotipleri, çözünür faktörler, efektör hücre özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklardan en önemlileri immünglobülin A (IgA) üretimi ve oral toleransın sağlanmasıdır (17).

Mukozal immün sistemin bileşenlerini nazofarenks ilişkili lenfoid doku (NALT), bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) ve en büyük bileşen olan bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) oluşturur.

Nazofarenks İlişkili Lenfoid Doku (NALT)

Waldeyer halkası olarak da adlandırılır. Nazofarengial tonsil, tubal tonsiller, palatin tonsiller, lingual tonsillerden oluşur. Görünümleri GALT'taki Peyer plaklarına benzer, folikül ilişkili epitel altındaki foliküllerde 'microfold' hücreleri antijenleri ilk olarak tanıyıp örnekleyebilirler (18). Tonsiller ikincil lenfoid organlardır. Tonsiller subepitelyal alan foliküler B ve parafoliküler T hücre alanları içeren lenfoid foliküllerden oluşmaktadır (19). Tonsiller dalak gibi kapsülle çevrili değildir, katlanarak kriptleri oluşturan özelleşmiş silyasız tonsil epiteli ile çevrilidir. Fare çalışmaları ile NALT'ın inhaler antijenlere ilk yanıt olarak lokal olarak noninflamatuar yüksek afiniteli antikor salgıladığı, seruma da inflamatuar antikor salgıladığı gösterilmiştir (20). Tonsiller antijenle karşılaşma sonrasında solunum sistemi ve intestinal sistem için sekretuar IgA sağlarlar, bunun yanında sitotoksik T hücre yanıtı da ortaya çıkar (21). Bu etkin efektör yanıt yanında antijenin nazal olarak depolanması sistemik cevapsızlığın ortaya çıkmasına yani henüz net olarak açıklanmamış bir çeşit mukozal toleransa neden olur (19, 22).

Bronş İlişkili Lenfoid Doku (BALT)

Bronş duvarındaki lenfoid folliküllerin tonsil ve bağırsak gibi diğer mukozal bölgelerdeki lenfoid foliküllerle benzerliği 1800'lü yılların sonundan beri bilinmekteydi. Ancak bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) adıyla B hücre folikülleri, bunun üzerinde M hücreleri ve epitelden oluşan yapı şeklinde 1973 yılında tanımlanmıştır (23).

Stromal hücrelerden oluşan retiküler ağla çevrili olan lenfosit kümelerinden oluşan foliküller NALT ve Peyer plakları gibi silyasız özelleşmiş epitel ile kaplıdır (24). Bu yapılar ana bronşial havayollarında havayolu duvarına gömülmüş şekilde epitel tabaka altında yerleşik yoğun lenfositik infiltrasyon şeklindedir (25). BALT havayolu bifurkasyonlarında inhale antijenlerin hızla alınmasını sağlayacak şekilde de bulunur. Başka bir yerleşim yeri periarterial kapillerlerin de bulunduğu perivasküler boşluktur. Bu boşluk pulmoner inflamasyon durumunda yoğun şekilde lenfositlerle dolar ve perivasküler manşet şeklindedir.

BALT, B ve T hücre alanlarının stromal hücre ağı ile çevrelenir. Lökositlerin girip çıkmalarını kolaylaştıracak yüksek endotelli venüllerin ve lenfatiklerin gelişmesiyle de ek yapısal değişikliklere uğrar. Pulmoner arterler bronşial havayollarına paralel yerleşim gösterdiği için perivasküler boşluk aynı zamanda havayollarının yanındadır. Genellikle BALT Peyer plakları ve NALT gibi havayolu epitelini infiltre etmez. BALT, ek olarak lenfoid kümeleri arter veya havayoluna yakın olmayan küçük hava boşluklarında da yerleşebilir. Bazı kümeler B-T hücre alanları ve özelleşmiş stromal hücreler ile organize haldedirler. Sonuç olarak BALT akciğerde çok farklı yerleşimdeki dokuları tanımlamak için kullanılır. Her şekilde BALT, antijenleri pulmoner havayollarından alan, B ve T hücre cevaplarını sağlayan ve enfeksiyöz hastalıklardan korunmayı sağlayan bir yapıdır. Birçok kronik inflamatuar akciğer hastalıklarında BALT'ta hücre proliferasyonuna bağlı büyüme gerçekleşmektedir.

Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku (GALT)

Bağırsak epiteli devamlı proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyon fonksiyonları olan ve çok hızlı şekilde yenilenenen bir dokudur. Tüm barsağı içten çevreleyen epitelyal hücreler, mukus salgılayan goblet hücreleri ve peptid hormon salgılayan endokrin hücreler olmak üzere 3 çeşit hücre bağırsak lümeninde devamlı olarak apoptotik işlemle lümene dökülür. Kriptlerin taban kısmındaki Paneth hücreleri komşu kök hücrenin bakteriyel temasını önlemek üzere defensin gibi çok fazla miktarda antimikrobiyal protein salgılar. Bakteriyel klirenste önemli olan kısa ömürlü polimorfonükleer lökositler normalde bağırsak mukozasında devamlı olarak bulunmazlar. İntestinal subepitelyal mukozada devamlı olarak bulunan immün sistemin diğer hücreleri olan makrofaj, dendritik hücreler ve lenfoid hücreler organize yapılar oluşturarak GALT'ı oluştururlar (26).

Lenfoid ilişkili epitel, küçük parçacıkları örnekleyerek onları bağırsaktan organize lenfoid dokuya taşıyan M (membran veya mikrokatlantı) hücreleri içerir. Peyer plaklarının folikül ilişkili epitelinde yerleşik olan M hücre sayısı değişkendir. Yabancı materyalin M hücreleri tarafından taşınması koruyucu immün cevabın başlaması açısından gereklidir, ama M hücreleri bulunan noktalar mukozaya giriş yolu sağlaması nedeniyle epitelyal bariyerin savunması zor alanlarını oluşturur.

Epitelyal ve dendritik hücreler dahil olmak üzere birçok hücre, mikrobiyal monitörizasyonu sağlayan, membranda yerleşik (transmembran) veya intrasitoplazmik patern tanıma reseptörleri (PRR) taşır (27). Bunlardan bazıları Toll benzeri reseptör (TLR), Nod benzeri reseptör (NLR), RIG-1 ve MDA-5 gibi RNA algılayan RIG-benzeri helikazlar ve formile peptid reseptörüdür (FPR). Bunlar bakteriye ait moleküler paternleri (MAMP) tanıdıktan sonra birçok sitoplazmik sinyal iletim yolağı aktive olur ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin uyarımı proinflamatuar ve anti-apoptotik etkilerle bağırsak bakteri sayısının düzenlenmesini sağlar.

Diğer bazı immün hücre aracılı sinyal iletimi, besin veya metabolitlere verilecek yerel immün cevapların düzenlenmesini sağlarlar. Bunlara örnek olarak serin/tireonin kinaz olan mTOR (mammalian target of rapamycin), AHR (aril hidrokarbon reseptör) (28), PKR (double stranded RNA-activated protein kinase) (29) verilebilir. mTOR sinyal iletimi hem doğal hem adaptif immün sistemi etkiler (30). Dendritik hücre matürasyonunu ve aktivitesini etkiler, yardımcı T (Th) hücrelerinden Th1, Th2 ve Th17 hücrelerine farklılaşmayı düzenler, CD8 T hücrelerinin aktivitesini düzenler, regülatör T hücre (Treg) gelişimini baskılar ve hafıza T hücre oluşumunu önler. Triptofan metabolizma ürünleri ile aktive olan AHR reseptörü ile de dendritik hücre diferansiyasyonu, Th17 ve Treg hücre diferansiyasyonu ve aktivitesi düzenlenir (31).

Lenfosit ve antijen sunan hücreler ile kaplı olan GALT'da lenfositler 3 ana bölgede yoğun olarak bulunurlar: Epitelyal yüzeylerde, lamina propria'da dağınık olarak (izole lenfoid folikül) ve yine lamina propria'da peyer plakları gibi organize kümeler şeklinde. Bu farklı bölgedeki hücrelerin farklı fenotipik ve fonksiyonel özellikleri vardır.

İntraepitelyal lenfositlerin büyük çoğunluğunu T hücreleri oluşturur. İntraepitelyal T hücrelerin de çoğu CD8+T hücrelerdir. Bir kısmı da diğer dokulardakinden daha fazla oranda bulunan (yaklaşık %10'luk bir kısım) γδ formunda T hücre reseptörü (TCR) eksprese eden T hücrelerdir. İntraepitelyal lenfositlerin antijen reseptörlerinin çeşitliliği kısıtlıdır. Bu kısıtlı repertuvarın sık karşılaşılan intraluminal antijenleri tanımaya yönelik olarak gelişmiş olduğu düşünülmektedir. İntraepitelyal lenfositlerin erken timik öncüllerden T hücre reseptör rearanjmanı olmadan ve T hücre reseptör αβ/γδ karar sürecinden önce barsağa yerleştiğini ispatlayan çalışmalara dayanarak barsağın primer lenfoid organ olduğu düşünülmektedir.

İzole lenfoid foliküller kalın bağırsakta daha yoğun olarak bulunurken, Peyer plakları distal ileumda yoğun olarak bulunur. Peyer plakları interfoliküler T hücre alanları, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreleri içeren lenf nodlarına benzerler. İzole lenfoid foliküllere göre daha çok sayıda T hücre alanı bulunur. Fare çalışmalarında izole lenfoid foliküllerin postnatal immünolojik uyarılarla geliştiği, peyer plaklarının ise doğumda mevcut olduğu, ancak germinal merkez oluşumunun bir süre sonra belirginleştiği saptanmıştır.

İntestinal lamina propriada da farklı hücre grupları vardır. İntestinal laminadaki T lenfositlerin çoğu CD4+ olup aktive T hücre fenotipine sahiptirler. Barsağın afferent lenfatiklerle direne olduğu, özellikle tolerans indüksiyonu gibi önemli immün düzenlemelerin gerçekleştiği mezenterik lenf nodlarında antijenle karşılaşan T hücreleri

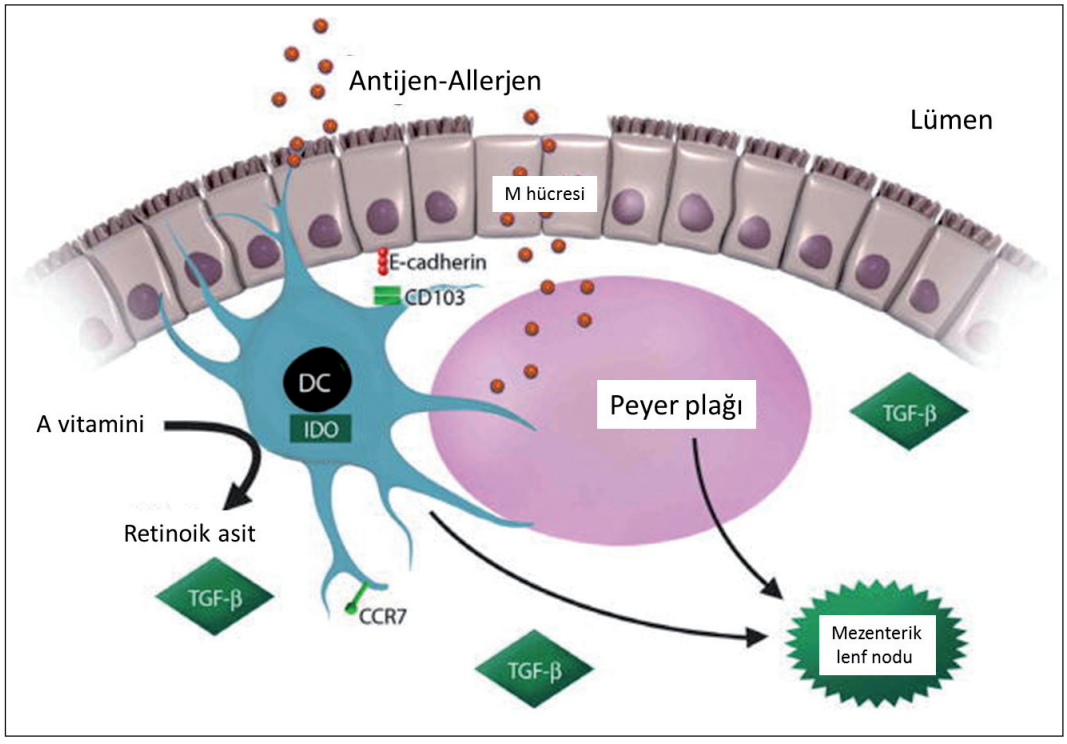
antijeni tanır. Daha sonra eferent lenfatiklerle tekrar barsağa göç ederler ve lamina propria'ya yerleşirler. Lamina propria'da ayrıca fazla sayıda aktive B hücreleri, plazma hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, eozinofil ve mast hücreleri bulunur. Antijen bağımlı B hücre aktivasyonu gerçekleşmiştir. Sitoplazmalarında IgA olan B hücre oranı, Peyer plaklarında %2 iken mezenterik lenf nodlarında bu oran %50, duktus torasikusta %75, lamina propriada %90'a ulaşır. Yani IgA sentezi açısından Peyer plakları uyarılan veya indükleyen bölge iken, lamina propria cevap veren veya efektör bölge olarak görev yapmaktadır.

Erişkinde her gün yaklaşık 3g dimerik yapıdaki IgA bağırsak lümenine salgısal IgA şeklinde salgılanır (32). Bu miktar vücudun günlük IgG üretiminden fazladır. Patojenlerin çoğunluğu müköz membranlar yolu ile organizmaya girer. Bu nedenle vücudun iç yüzeylerine olan antikor taşınması vücudun patojenlere karşı olan en önemli savunma mekanizmasıdır (33). İmmünohistokimyasal çalışmalara göre barsağın her metresinde IgA sentezleyen plazma hücre sayısı 10^{10} iken, lenf nodları, dalak ve kemik iliğindeki toplam plazma hücre sayısı 2.5×10^{10}'dur, yani diğer dokulara göre yaklaşık 4 kat fazladır. Vücuttaki antikor oluşumunun yaklaşık olarak %80'i bağırsak lamina propriasında gerçekleşir. IgA dimerik olarak J zinciri ve polimerik Ig reseptörü veya sekretuar bileşen aracılığıyla epitelyal hücre içinde taşınarak bağırsak lümenine geçer.

Her gün 5 yaş altı yaklaşık 40000 çocuk gastrointestinal ve solunum sisteminin mukozal enfeksiyonları nedeniyle ölmektedir (17). Kolera, Escherichia coli, Campylobacter enfeksiyonları için anne sütünün koruyucu etkisi anne sütü alan infantlarda gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde anne sütü almayan çocuklarda ishalden ölüm riski anne sütü alanlara göre 20 kat fazla bulunmuş ve anne sütündeki en önemli antimikrobiyal faktörün salgısal IgA olduğu deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır (34). Annenin bağırsağında üretilip infanta anne sütü ile geçen IgA, annenin çevrede karşılaştığı, infantın da karşılaşması muhtemel antijenik yapılara karşı üretildiğinden bu 'enteromammarian pathway' özel bir koruma sağlar. Ayrıca anneden pasif olarak geçen sekretuvar IgA'nın hızlı bir şekilde infanta geçtiği, kanda yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum maternal IgA'nın mukozal koruma yanında sistemik koruma da sağladığını göstermektedir.

Erişkin bir insanın barsağından yılda yaklaşık 1 ton yiyecek genellikle herhangi bir zararlı etki olmadan geçmektedir (35). Diyetteki antijenik yapılara immün adaptasyon oldukça başarılıdır. Mukozal yüzeylere ulaşan antijenlere cevaben kontrollü yanıt oluşturularak ya da tolerans geliştirilerek bireyin alınan antijenden ya da antijene verilen yanıttan zarar görmesinin engellenmesi mukozal immün sistemin önemli bir görevidir. Diğer yerlerde karşılaşılan antijenlere verilen cevaptan farklı olarak, mukozal immün cevaptaki en önemli farklılıklardan biri bu tolerans mekanizmasıdır ki özellikle oral alınan antijenlere cevaben gerçekleşir. Oral tolerans periferik toleransın önemli bir bileşenidir. Dendritik hücreler mikrobiyal ve diyetteki antijenleri mezenterik lenf nodlarına taşıdıktan sonra Treg hücreler ile etkileşirler ve onları uyarırlar. Mukozal olarak gerçekleşen, besin ve mikrobiyal antijenlere karşı oluşan bu tolerans antijen sunan hücrelerce Treg uyarımı, anerji (cevapsızlık) ve klonal delesyon yanında immün sistemin aktivasyonunu baskılayıcı ek mekanizmalarını da içerir (36-39). Örneğin besin antijen miktarı da tolerans gelişiminde önem taşır. Yüksek doz antijen alımı antijene özgü yardımcı T hücrelerinde anerji veya klonal delesyona neden olurken, tekrarlayan defalar düşük dozda alerjen alımı antijene özgü supresör aktivitesi olan Treg hücre uyarımına neden olmaktadır.

Periferik immün sistemde farklı tiplerde dendritik hücrelerce farklı Treg popülasyonları uyarılabilir: [Doğal Treg (nTreg), adaptif Treg (iTreg), Th3 hücreleri (TGF-β salgılayan), Tr1 hücreleri (IL-10 salgılayan), CD8 Treg (LAP+)]. Oral tolerans süreci de özelleşmiş, farklı tiplerde dendritik hücrelerce (DC) yönlendirilir [$CD11c^{+}$DC, $CD103^{+}$DC, $CD103^{-}CX3CR1^{+}$DC, plazmasitoid DC (pDC)]. "CD103+ CD11c+ DC"lerin mezenterik lenf noduna kemokin reseptör 7 (CCR7) bağımlı migrasyonları toleransta kritik basamak olarak göze çarpmaktadır. $CD103^{+}$ dendritik hücreler ayrıca indolamin 2-3 dioksijenaz (IDO) denilen enzimi eksprese ederler. "IDO", triptofanı kinürenin'e metabolize eder. "IDO" enziminin invitro olarak inhibisyonu $Foxp3^{+}$ iTreg oluşumunu engeller, in vivo olarak da oral tolerans gelişimini önler. "$CD103^{+}$DC" farklılaşması retinoik asite ve intestinal epitel hücreleri tarafından salgılanan TGF-β'ya bağlıdır. "$CD103^{+}$DC"ler vitamin A metaboliti olan retinal'i retinoik asite (RA) dönüştüren retinaldehid dehidrojenaz (RALDH) enzimini eksprese ederler. TGF-β ile RA naive T hücrelerinin $Foxp3^{+}$ iTreg'e farklılaşmasını sağlar (Şekil 3) (37). A vitamini veya triptofanın diyetten eliminasyonu, $CD103^{+}$DC'lerinin iTreg oluşumunu indükleyici tolerojenik etkilerini



Şekil 3. Tolerojenik dendritik hücre cevaplarında gerekli sinyaller.

gerçekleştirmesini önler. Mezenterik lenf nodunda iTreg yönünde diferansiyasyon geliştikten sonra, alfa4 beta7 integrin ve CCR9 eksprese eden Foxp3$^+$ iTreg hücreleri, mezenterik lenf nodundan lamina propriaya giderler ve orada CX3CR1 eksprese eden CD103- DC'lerin ürettiği IL-10 aracılığı ile uyarılır, böylece lamina propriada lokal olarak artış gösterirler. pDC de fazla miktarda Tip I interferon salgılayarak Foxp3$^+$ iTreg'leri ve IL-10 salgılayan Tr1 hücrelerini aktive ederler.

Oral tolerans, T hücre proliferasyonunun, sitokin oluşumunun, besinlere karşı olan sistemik gecikmiş tip hipersensitivitenin azalması sonucudur. Th2 yönünde diferansiyasyon dengelenmiş olur. Regülatör tipte B hücreleri (B reg) de antiinflamatuar sitokin oluşumu yanında ayrıca Treg'leri indükleyici etki gösterirler. "Breg" tarafından üretilen plazmada tolerans ve alerjen spesifik immünoterapi durumunda oranı artan IgG4 blokan antikor olarak görev alır (40), alerjen ve IgE etkileşimini bloke eder, bazofil aktivasyonunu inhibe eder. İnhibitör reseptör FcRIIb için en yüksek afiniteye sahip IgG alt grubudur, bu durum mast hücre ve bazofil inhibisyonunda önem taşır.

Gelişmiş ülkelerde besin alerjileri ve inflamatuar bağırsak hastalığı gibi immün aracılı hastalıklardaki artış, genişletilmiş hijyen hipotezi ile açıklanmakta, çevresel mikrobiyal etkideki değişikliğin immün sisteme olan etkisine bağlanmaktadır (41). Modern dünyanın göreceli olarak daha steril oluşu, yaşamın erken döneminde mikrobial antijenlerle karşılaşmanın giderek azalmasına ve infantil dönemdeki immünolojik stimulusun yeterli olamamasına neden olmaktadır. Hijyen hipotezi olarak adlandırılan bu durum antijenik maruziyetin azalmasına, özellikle atopik hastalıklarda (astım, egzama, alerjik rinit) artışa neden olmaktadır. Bu hipotez yaşamın erken dönemindeki konak-mikroorganizma etkileşiminin hastalık gelişimindeki uzun dönem etkilerini desteklemektedir.

Düşük doğum ağırlığı ve prenatal yetersiz beslenme ile koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve inme gibi erişkin çağda görülen hastalıklar arasındaki ilişkinin epidemiyolojik olarak gözlemlenmesiyle 'erişkin hastalıkların gelişimsel orijini' veya 'fetal programlama' hipotezi ortaya atılmıştır (42). Bu hipoteze göre bağırsak mikroflorası ve bunun gastrointestinal immün kompartmanla yani mukozal immün sistemle aktif ve devamlı olan ilişkisinin immünolojik programlamada rolü vardır. Bu ilişki uterusta, doğumda ve erken çocuklukta başlamaktadır. Hijyenik, diyete ait ve medikal yaklaşımlar mikrobiyal maruziyetin şeklini, dolayısıyla

bağırsak mikroorganizma florasının kompozisyonunu değiştirmektedir. Kommensal mikroflora Th1 ve Th2 dengesini yönlendiren Treg hücrelerini uyararak antiinflamatuar immün cevaba neden olmaktadır. Belirli mikroorganizmaların azalması veya değişmesi ile Treg hücrelerinin uyarılması azalır, böylece Treg hücrelerinin otoreaktif T hücreler üzerine olan baskılayıcı etkisi yani inflamasyonu ve doku hasarını önleyici etkisi azalır, inflamatuar yanıt ortaya çıkar. Mikroorganizma olmayan ortamda tutulan (germ-free) farelerde Th2 tipi immün yanıtın baskın olması da bu hipotezi desteklemektedir.

Neonatal intestinal kolonizasyonun etkilenmesi ile ortaya çıkan farklılığın mukozal immüniteye uzun süreli etkileri olmaktadır. Mukozal immün cevapla da atopik hastalıklar, inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi hastalıkların gelişimiyle ilişki kurulmaktadır. Mukozal immünolojik mekanizmaların anlaşılması besinlere karşı hipersensitivitenin önlenmesi/ortadan kaldırılmasında, immünoterapide, aşı çalışmalarında ve mukozal immünitenin etkilendiği inflamatuar bağırsak hastalıkları tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesinde faydalı olacaktır.

A3. BESİN ALERJENLERİ VE ÇAPRAZ REAKTİFLER

Besin alerjileri alerjik reaksiyonların tetikleyicisi olarak son yıllarda oldukça önem kazanmaktadır. Büyük çocuk ve erişkinlerde besin alerjilerinin %60'ı inhalan alerjiler ile ilişkilidir (Şekil 4) (43-46). Teorik olarak herhangi bir besin proteini potansiyel alerjen olarak kabul edilebilir. Ancak en çok besin alerjisi oluşturan besinler inek sütü, yumurta, buğday, soya, fıstık, ağaç fındıkları, balık ve deniz ürünleridir. Herhangi bir alerjenik proteine klinik cevap birçok faktöre bağlıdır; besin alerjeninin kaynağı, besinin işlenme yolları, besin komponentleri ve onların etkileşimleri, v.b. Besin alerjenleri, bitki, hayvan ve fungal kaynaklı olabilir. 170'den fazla besinden kaynaklanan yaklaşık 400 besin proteininin IgE aracılı besin alerjisi reaksiyonu oluşturduğu bilinmektedir.

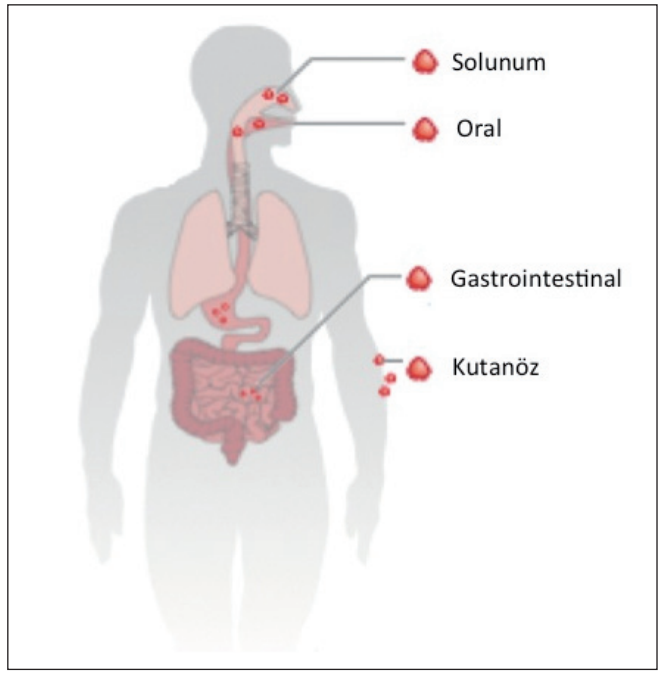
Besin alerjisinin patogenezini anlamak, etkin tanı, tedavi ve önleme stratejileri geliştirebilmek için alerjen molekülü hakkında detaylı bilgiye sahip olmak gerekir. Epitop (linear veya konformasyonel) alerjen molekülünün antikor veya T hücreleri tarafından tanınan immünoreaktiviteyi belirleyen önemli bir parçasıdır. Bu yüzden besin alerjisine doğru tanı koyma ve alerjen spesifik immünoterapi için yeni strateji geliştirme için moleküler yapısının iyi bilinmesi gerekmektedir (43-47).

Besin Alerjeni Saptama Yöntemleri

- İmmunoassay (Epitoplar)
- Hücresel (Mediatörler)
- DNA temelli (DNA)
- Direkt Metodlar (alerjen)
- Multipleks

Besin Alerjenleri

Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu ile oluşan besin alerjisi alerjen spesifik IgE aracılı bir immün yanıttır (43-48). Patogenez iki fazdan oluşmaktadır: 1) Alerjenin gastrointestinal sistem, deri veya mukozadan vücuda girdiği Th2 baskın koşullarda doğal immün sistemi uyararak IgE üretimini gerçekleştiği duyarlanma fazı; 2) indüksiyon fazı denilen, aynı alerjenin oral alımını takiben ortaya çıkan, ürtiker, kaşıntı, hışıltı, dispne ve karın ağrısı ile prezente olan alerjik semptomlardan oluşan fazdır. Bu cevabın ortaya çıkmasına neden olan aktif mast hücre ve bazofillerden salınan histamin ve lökotrienler gibi kimyasal mediatörlerdir (48).



Şekil 4. Besin alerjenlerinin vücuda giriş yolları.

Besin alerjenleri molekül ağırlıkları 10-70 kDa aralığında olan ve IgE reseptörleri ile çapraz bağlanma yeteneğine sahip protein veya glikoproteinlerden oluşur. Birçok potansiyel alerjen ısı, asit ve proteolize dirençlidir. Ancak bu özelliklerde değişkenlikler görülebilir. Oral besin alımı sonrası intakt besin alerjenlerinin serumda varlığı gösterilmiştir (49,50).

Bitkisel besin alerjisinin farklı formları tanımlanmıştır. Bunlar başlıca polen-besin alerji sendromu ve lateks-meyve sendromlarıdır (51). Bu formlarda sorumlu alerjenin alımı sonrası gelişen alerjik semptomlar müköz membranlara sınırlıdır. Bitkisel besin alerjisinden sorumlu alerjen komponentleri iyi tanımlanmıştır ve bunlar: profilinler, tohum depo proteinleri (2S albuminler, 7S/11S globulinler) ve spesifik olmayan lipid transfer proteinleri (LTPs) gibi patogenez ilişkili proteinlerdir (PR proteinler). Bu komponentlere aynı zamanda panalerjen denilmektedir. Birçok farklı bitki türünde geniş bir dağılım gösterir ve birbiri ile ilişkili bitki türlerinde çapraz reaktiviteye yol açabilir (52).

Besin Alerjenleri ile Duyarlaşma

İmmün sistemin herhangi bir alerjik semptom oluşturmaksızın alerjen spesifik IgE oluşturma sürecine "sensitizasyon (duyarlanma)" adı verilir.

Gastrointestinal sistemde besin alerjisi sensitizasyonu oluşumu Sınıf 1 besin alerjisidir. Bağırsak bariyerinin ve immün sistemin olgunlaşmamasına bağlı olarak küçük çocuklarda daha sıktır. En sık Sınıf 1 ile oluşan besin alerjisi küçük çocuklarda inek sütü ve yumurtadır. Sınıf 2 besin alerjisi inhalan alerjenlere solunum yolundaki sensitizasyon sonucu ortaya çıkar. Buna örnek alerjiler; polen-bitki, kuş-yumurta, kedi-domuz eti ve akar-deniz ürünü alerjileridir.

Kutanöz maruziyet bir diğer sensitizasyon yoludur. Buğday veya fıstık içeren kozmetikler kullanıldığında ortaya çıkan fıstık ve buğday alerjileri buna örnektir. Kene ısırması sonrası ortaya çıkan kırmızı et alerjisi ise intrakutanöz duyarlaşma ile çıkan besin alerjisine örnektir.

Alerjene maruziyet intrauterin transplasental yolla da olabilmektedir. Süt, yumurta ve fıstık buna örnektir. Ancak hamilelik boyunca maternal diyet yapılmasının infantlarda besin alerjisinin gelişimini önlediğine dair bir kanıt yoktur (44-52).

Yumurta

Yumurta alerjisi çocuklarda en sık görülen IgE aracılı besin alerjisidir. Tavuk (Gallus domesticus) yumurtası akından ve sarısından oluşur. Yumurta akı, sarısından daha alerjeniktir. Yumurta 24 çeşit glikoprotein içerir. Ovomukoid (OM, Gal d 1), ovalbumin (OVA, Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3) ve lizozim (Gal d 4) tanımlanan majör yumurta akı alerjenleridir (Tablo 5). Ovomukoid immüno-dominant alerjen olup çoğu yumurta alerjisi olan çocuklarda klinik reaktivitenin başlıca sorumlusudur. Bunun yanında serum albumin (α-livetin, Gal d 5), vitellogenin-1 prekürsör fragmanı (YGP42, Gal d 6) ise rapor edilen yumurta sarısı alerjenleridir (53). Bileşene Dayalı Tanı (Component resolved diagnosis) yöntemi ile yumurta alerjisi tanısı konulan çalışmalarda Gal d 1 ve/veya Gal d 2 spesifik IgE reaktivitesinin ölçümü ile serum bazlı testlerin tanı koymadaki sensitivitesi artmıştır (54). Yumurta alerjisi olan çocukların %70'inin ekmek ve kek gibi yüksek ısıya tabi tutulan (fırınlanmış) yumurtalı ürünleri sorunsuz bir şekilde tüketebildiği görülmüştür (55). Bu çocukların yumurta akı alerjenlerinin lineer epitoplarına karşı IgE tipinde antikorları yoktur çünkü yüksek ısı

Tablo 5. Yumurta alerjenleri

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	AA uzunluğu	Protein ailesi ve fonksiyonu
Ovomukoid	Gal d 1	28	186	Kazal tipi proteaz (tripsin) inhibitörü
Ovalbumin	Gal d 2	44	386	Serpin serin protez inhibitörü
Ovotransferrin	Gal d 3	77	705	Sülfürden zengin glikoprotein, demir bağlama fonksiyonu
Lizozim	Gal d 4	14	129	C-tip lizozim, bakteriolitik aktivite
Serum albumin	Gal d 5	69	615	Serum albumin ailesi, iyon ve hidrofobik molekülleri bağlar
Vitellogenin-1 prekürsör fragmanı (YGP42)	Gal d 6	35	285	

IUIS: International Union of Immunological Societies, **AA:** Aminoasit

yumurta akı proteinlerinin konformasyonel (ardışık olmayan) epitoplarını yok edebilir. Lineer epitoplara karşı IgE antikorlarının olması persistan yumurta alerjisini gösterir (56). Ayrıca yüksek ısıya maruz kalan yumurtaya karşı non-reaktif olan hastaların ovomukoide karşı IgE tipinde antikorlarının olmadığı öngörülebilir. Bu durum iyi prognostik kriter olarak kabul edilebilir (57). Buğday unu ile fırınlandığında ovomukoid polimerize olur ve suda çözünmeyen yüksek moleküler ağırlıklı kompleksler oluşturur. Bu durum gastrointestinal sistemden emilimini engeller. Diğer bir potansiyel mekanizma ise yüksek ısıya maruz kalan yumurta akı proteinlerinden ovomukoid ve ovalbuminin gastrointestinal sistemde sindiriminin güçleşmesi ve efektör hücrelerde immün yanıtı tetikleyebilecek özelliklerini kaybetmesi olarak düşünülebilir (58).

İnek Sütü

İnek sütü protein alerjisi, IgE ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar birlikte değerlendirildiğinde çocuklarda en sık görülen besin alerjisidir. İnek sütünde antikor yapımını indükleyen en az 20 protein komponenti bulunur (Tablo 6) (59). İnek sütünün fraksiyonu sonucu 2 tip protein fraksiyonu oluşur. Bunlar kazein ve whey protein alerjenleridir. Kazeinler (Bos d 8); α_{s1-} (Bos d 9), α_{s2-} (Bos d 10), β_{-} (Bos d 11), κ_{-} (Bos d 12), ve λ- kazeinlerden oluşur. Kazeinler miçel kompleks oluşturarak süte özgü rengini verirler. İnek sütü proteininin %76-%86'sını oluştururlar. Total süt proteininin %32 sini α_{s1-} (Bos d 9), %10 unu α_{s2-} (Bos d 10), %28 ini β_{-} (Bos d 11), %10 unu κ_{-} (Bos d 12) kazeinleri oluşturur. Whey proteinleri ise α-laktalbumin (Bos d 4), β-laktoglobulin (Bos d 5), bovin serum albumini (BSA) (Bos d 6), bovin immünglobulinleri (Bos d 7) ve az miktarda laktoferrin, transferin, lipaz ve esteraz proteinlerini içerir. Kazeinler miçel komplekste asılı halde bulunurlar ve Peyer plakları aracılığıyla immün sisteme sunulurlar, whey proteinleri ise kolay çözünebilir özelliğinden dolayı intestinal epiteli hızla geçer. Sonuç olarak kazeinlerin IgE dahil antikor yanıtını indükleme potansiyeli whey proteinlerine 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 muhtemelen whey proteinlerinin intestinal epitelden hızla absorbsiyonuna bağlıdır (60). İmmünblot 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 görülmüştür (61). İnek sütü 95°C de yaklaşık 20 dakika ısıtmak whey proteinlerinin birçoğunu (BSA, bovin λ globulin ve α-laktalbumin) denatüre eder. Fakat rutin pastörizasyon ile bu proteinler denatüre edilemez hatta β-laktoglobulin gibi bazı süt proteinlerinin alerjenitesi artabilir (62). Kazein, β-laktoglobulin, α-laktalbumin alerjenlerinin lineer IgE bağlayan epitop haritası çıkarılmıştır. Bu tip epitoplar inek sütü protein alerjisinde devam etmesi ile doğrudan ilişkilidir (63). Süt alerjisi olan çocukların yaklaşık %75'i yüksek ısı ile muamele edilmiş, fırınlanmış ürünleri tolere edebilirler. Fırınlanmış süt ürünlerine reaksiyon gösteren inek sütü protein alerjili olgular ağır fenotip grubunu oluştururlar. Bu grupta anafilaksi ihtimali ve süt alerjisinin devamlılığı daha muhtemeldir (64).

Tablo 6. İnek sütü alerjenleri

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	AA uzunluğu	Protein ailesi ve fonksiyonu
Kazeinler	Bos d 8	20-30	-	Fosfoserin ve fosfotreonin kümeleriyle Ca^{2+} bağlama
α_{s1-} kazein	Bos d 9	23.6	199	-
α_{s2-} kazein	Bos d 10	25.2	207	-
β- kazein	Bos d 11	24	209	-
κ- kazein	Bos d 12	19	169	-
α-laktalbumin	Bos d 4	14.2	123	α-Laktalbumin ailesi, laktoz sentezi
β-laktoglobulin	Bos d 5	18.3	162	Lipokalinler
Serum albumin	Bos d 6	67	583	Serum albumin ailesi, iyon ve hidrofobik molekülleri bağlar
İmmünglobulin	Bos d 7	160	-	-

IUIS: International Union of Immunological Societies, **AA:** Aminoasit

Bovin serum albumin süt, et ve epitelyum alerjisinde önemli bir alerjendir. İnek, koyun, geyik, domuz, köpek ve kedi eti ve/veya epitelinin bovin serum albumin proteinleri arasında çapraz reaksiyon söz konusudur. Bundan dolayı albuminler memeli grubunda panalerjen olarak değerlendirilir. Dana eti alerjisinde bovin serum albumin majör alerjen olmasına rağmen, inek sütü protein alerjisi olan hastaların yalnız %3.8'inde bovin serum albumin spesifik IgE pozitif olarak bulunur. Isı ve kimyasal yöntemlerle protein yapısının modifiye edilmesi bovin serum albuminin alerjenitesini değiştirmez (65).

İnek sütü alerjisi erken dönemde düzelen ile devam eden hasta grupları arasında β-laktoglobulin, α-laktalbumin ve kazein proteinlerini bağlayan IgE ve immünglobulin G4 (IgG4) epitopları arasında zamana bağlı olarak değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca oral immünoterapi uygulanan hastalarda tedavinin başarısını belirlemede IgE ve IgG4 epitopları incelenmiştir. Sonuç olarak kazein peptid epitoplarına bağlanan IgE ve IgG4 antikorlarının monitorizasyonu ile hem toleransın hem de oral immünoterapinin başarısını öngörmek mümkün olmuştur (66).

Buğday

Buğday (Triticum aestivum) besin alerjisinin farklı klinik tiplerini gösterebilen önemli bir alerjendir. Fırıncı astımı, alerjen kontakt dermatit, buğday bağımlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi farklı klinik reaktivite örnekleri olarak gösterilebilir. Buğday ununun protein içeriği %8 ila %12 arasında değişir. Buğday proteinleri suda/tuzda çözünenler (albumin ve globulin) ve çözünmeyen (gluten) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar (Tablo 7) (67). Suda çözünen protein alerjenler fırıncı astımı, besin alerjisi ve temas ürtikeri tablosundan sorumlu iken, suda çözünmeyen gluten/gliadin fraksiyonları ise daha çok buğday bağımlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi (özellikle Tri a 19 ve Tri a 26) ve çölyak hastalığından sorumludur (68).

Buğday ve diğer tahıllar (arpa, yulaf vb.) buğdaygiller familyasından olup kendi aralarında ve çayır polenleri ile bir takım homolog protein paylaşırlar. Arpa ve buğdaydan mayalanan biraya karşı oluşan reaksiyonlardan sorumlu alerjen lipid transfer proteinleridir. Çayır polenlerindeki homolog alerjenik proteinlerden dolayı buğday ve diğer tahıllara karşı klinik olarak anlamlı olmayan deri testi pozitifliği görülebilir (69).

Fıstık

Fıstık (Arachis hypogea) alerjisi 4 yaşından büyüklerde en sık görülen besin alerjisidir (70). Fıstık ile ilişkili toplam 12 alerjen protein tanımlanmıştır. Fıstık alerjenleri geleneksel olarak suda çözünen (albuminler), tuzlu suda çözünenler (globulinler) olarak sınıflandırılırlar (Tablo 8) (71).

Soya

Soya (Glycine max) baklagiller familyasından olup, ucuz olması ve yüksek konsantrasyonda protein içermesi nedeniyle gıda endüstrisinde çok sık kullanılan bir besindir. Et ürünleri, fırın ürünleri, çikolata gibi çok çeşitli işlenmiş ürünlerde bulunabilir. Bu yüzden eser miktarda gizli ve kontamine alerjen olarak birçok gıdanın içerisine girebilir. Eser miktarda soya alerjik reaksiyonlara yol açabilir (77). Soya fasulyesi %37 oranında protein içerir. Soya alerjisi olan hastalardan yola çıkılarak bakılan IgE epitop analizinde toplam 28 adet potansiyel alerjen tespit edilmiştir. Bunlarda sadece 4 tanesi, Gly m1, Gly m 2, Gly m 3, Gly m 4 IUIS (International Union of Immunological Societies) tarafından majör alerjen olarak kabul edilmiştir (Tablo 9) (78). Soya ve huş ağacı poleni alerjisi olan hastaların %45'inde soya ekstraktı spesifik IgE (Immuno-CAP, Phadia, Uppsala, İsveç) pozitifliği varken; aynı hastaların %96'sında Gly m 4 spesifik IgE pozitifliği vardır. Bu durum soya total ekstraktında Gly m 4 alerjeninin olmadığını veya az olduğunu göstermektedir. Bu nedenle Bet v 1 ilişkili besin alerjisinin tanısında ticari alerjen ekstraktlarının sensitivitesi düşüktür. Bu durum alerjen ekstraksiyon işlemi esnasında Bet v 1ilişkili besin alerjenlerinin yıkımına bağlıdır (44).

Balık

Balık, çocuk ve erişkinlerde sık görülen besin alerjilerindendir. Balık alerjisi fıstık alerjisinde olduğu gibi hayat boyu devam edebilir. Balık ve diğer deniz ürünleri alerjisi sıklığı ülkeden ülkeye değişkenlik gösterir (81-83). Hastaların %67'sinde çoklu balık alerjisi vardır. Bunun sebebi majör balık alerjeni olan parvalbumin'e türler arasında çapraz reaksiyon gelişmesidir (84). Kültürel özellikler de balık alerjisi görülme sıklığını etkiler. Tuzlama, kurutma, sos olarak hazırlama gibi işlemler balığın alerjen yapısını arttırmaktadır. Tıpkı fıstık alerjisinde olduğu gibi ısıtma işlemi balığın immünolojik reaktivitesini arttırır (85). Majör balık alerjeni olan ve ilk defa morina balığında tanımlanan parvalbumin (Gad

Tablo 7. Buğday alerjenleri

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	AA uzunluğu	Klinik
Su/tuz çözünebilen protein				Fırıncı astımı, besin alerjisi, temas ürtikeri
Profilin	Tri a 12	14		Çayır poleni alerjisi
LTP 1	Tri a 14	9	90	Çayır poleni alerjisi
α-Amilaz inhibitörleri	Tri a 15 Tri a 28 Tri a 29 Tri a 30	12 13 13 16		
Aglutinin	Tri a 18	17		
Tioredoksin	Tri a 25	13		
Tiol reduktaz homolog	Tri a 27	27		
Triozfosfatizomeraz	Tri a 31	26		
1-sis peroksiredoksin	Tri a 32	24		
Serpin	Tri a 33	40	398	
G3PDH	Tri a 34	40-42		
Dehidrin	Tri a 35	12		
α-Purotionin	Tri a 37	12	111	
Serin proteaz inhibitör benzeri protein	Tri a 39	9		
Glutatyon transferaz	Tri a 12	25		
Thaumatin benzeri protein	Tri a 12	18		
Peroksidaz	Tri a 12	36		
Su/tuz çözünmeyen protein				Buğday bağımlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi, fırıncı astımı, besin alerjisi, atopik dermatit
α/β -gliadin	Tri a 21	28-35	299	
γ-gliadin	Tri a 20	28-35	280	
w1,2 gliadin	Tri a 12	40	261	
w5-gliadin	Tri a 19	65	420	
Yüksek moleküler ağırlıklı glutenin subunitleri	Tri a 26	88	827	
Düşük moleküler ağırlıklı glutenin subunitleri	Tri a 36	32-40	369	

IUIS: International Union of Immunological Societies, **AA:** Aminoasit

c 1) iskelet kası hücrelerinde kalsiyum dengesinde rol alır. Parvalbumin aynı zamanda majör klinik çapraz reaktif alerjendir. α ve β olmak üzere iki izoformu vardır. Balıklarda genellikle α ve β parvalbumin'in her ikisi de mevcuttur; ama alerjik reaksiyonlardan sorumlu izoform parvalbumin β'dır. β parvalbumin de kendi içinde β1, β2 ve diğerleri olarak ayrılmaktadır. β1 izoformlarındaki farklılık ve homolog özellikler tekli veya çoklu balık alerjisi tanısında zorluğa yol açmaktadır (86). Farklı balık türlerinde parvalbumin alerjenitesi çalışılmıştır. 2012'de 'Allergome database' veritabanında 218 balık parvalbumin izoformu listelenmiştir; fakat sadece 27

Tablo 8. Fıstık alerjenleri

Alerjen adı	IUIS adı	Molekül ağırlığı (kDa)	AA uzunluğu	Klinik
Cupin (vicillin tip, 7S globulin)	Ara h 1	64	626	Tohum depo proteinidir. Majör alerjenlerdendir. Rekombinant peptid immünoterapi için uygun alerjendir. Glikoprotein yapısındadır, karbonhidrat yapı adjuvan görevini üstlenir, deglikolize formu Th2 yanıtı baskılar (30).
Conglutin (2S albumin)	Ara h 2	17,5	160	Majör alerjenlerdendir. Ara h 1 ve Ara h 3' e göre 100 kat daha immünodominant ve pepsin ile sindirime en dirençli alerjendir. Spesifik IgE düzeyi sistemik reaksiyonlarla doğrudan ilişkilidir. Ara h 6 yapı olarak Ara h 2 ile homolog özellik gösterir, Ara h 2 ile çapraz reaktif epitoplara sahiptir.
	Ara h 6	15	124	Ara h 7; Ara h 2 ile homolog özellik gösterir (31).
	Ara h 7	16-17	-	
Cupin (Legumin tip, 11s globulin)	Ara h 3	60	510	Majör alerjenlerdendir. Tohum depo proteinidir (32).
Profilin	Ara h 5	14	-	Huş ağacı poleni profilin (Bet v 2) ile %72 AA oranında homoloji gösterir. Klas 2 tip labil besin alerjenidir (33).
PR-10	Ara h 8	17	-	Klas 2 tip labil besin alerjenidir. Huş ağacı poleni PR-10 (Bet v 1, majör huş ağacı polen alerjeni) ile homologdur. Huş ağacı poleni alerjisi olanlarda fıstık alımı sonrası alerjik semptomlar gelişir (oral alerji sendromu) (34).
LTP-1	Ara h 9	9.1	-	
Oleosin	Ara h 10 Ara h 11	18 14	-	
Defensin	Ara h 12 Ara h 13	5.2 8.4	-	

IUIS: International Union of Immunological Societies, **AA:** Aminoasit

Tablo 9. Soya alerjenleri

Alerjen adı	IUIS adı	Klinik
Soya gövde proteini	Gly m 1 Gly m 2	Aeroalerjenlerdir. Soya partiküllerin inhalasyonu sonucu gelişen astım tablosundan sorumludurlar. LTP protein ailesindendirler (78).
Profilin	Gly m 3	Gly m 3 huş ağacı poleni Bet v2 ile (%73), Gly m 4 ise huş ağacı poleni Bet v 1 ile (%50) yüksek homoloji gösterir. Olguların % 67'sinde eşlik eden fıstık alerjisi vardır (79).
PR-10	Gly m 4	
Kunitz tripsin inhibitör		
Thiol proteaz	Gly m Bd 30k	
β-congylcinin α subuniti	Gly m 5	Tohum depo proteinleridir. Anafilaksi olguları bildirilmiştir. Gly m 6'nın fıstık alerjenlerinden Ara h 3 ile IgE epitop bağlama bölgeleri arasında homoloji vardır (80).
Glycinin G1 subunit asidik zinciri	Gly m 6	
Glycinin G2 subunit ana zinciri		

IUIS: International Union of Immunological Societies, **AA:** Aminoasit

izoform Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IUIS tarafından aktif olarak tanımlanmıştır. Parvalbumin hem lineer hem de konformasyonel epitop içerir, bu yüzden ısıtma, liyofilizasyon işlemleri alerjen yapıyı bozabilir (87). Diğer balık alerjenleri; vitellogenin, kollajen, jelatin, β-enolaz ve aldolazdır (88). Balık ve kabuklu deniz besinleri arasında çapraz reaksiyon yoktur (89). Bütün bu alerjenlerin dışında balığın bir parazit olan Anisakis ile kontamine olması da alerjik reaksiyonlara yol açabilir; bu durum yanlışlıkla balık alerjisi olarak yorumlanabilir. Anisakis'in canlı veya ölü olması alerjenitesini değiştirmez, hatta ısıtma ve pişirme işlemleri de alerjen yapıyı denatüre edemez (90).

ÇAPRAZ REAKTİFLER

Alerjenler arası homoloji, immünolojik ve klinik çapraz reaktivitenin altında yatan temel mekanizmadır. Homolog alerjen yapılarının lineer ve daha sık olarak konformasyonel epitopları arasında benzerlik vardır (91). Primer AA sekansında %70'in üzerinde benzerlik çapraz reaktivite için gereklidir. Proteinin çözünebilirliği, sindirilebilirliği, konsantrasyonu ve spesifik IgE antikor afinitesi ve alerjenin giriş yolu çapraz reaktiviteyi etkiler. Besin alerjenleri gastrointestinal sistem üzerinden alerjik duyarlanmayı indükleyebilme kabiliyetlerine göre ikiye ayrılmaktadır. Sınıf 1 (klasik) besin alerjenleri gastrointestinal sistem üzerinden duyarlanmayı sağlayabilirken, sınıf 2 alerjenler ise gastrointestinal sistem üzerinden duyarlılık geliştiremezler, inhalen alerjenlere duyarlanmanın bir sonucu olarak alerjik reaksiyonlara yol açabilirler. Bu proteinlerlerin belirli bir fizikokimyasal özelliği yoktur, sınıf 1 alerjenler gibi ısıya, sindirim enzimlerine ve aside dirençli değildirler, bu nedenle bunlar için tanısal amaçla kullanılabilecek alerjen ekstrakt standardizasyonu üretmek zordur. Sınıf 2 alerjenleri; PR protein grup 2, PR protein grup 3, PR protein grup 5, PR protein grup 10 ve profilin alerjenlerinden oluşmaktadır ve polen-besin, meyve-lateks çapraz reaktivitesinden sorumlu bitkisel alerjenlerdir (Tablo 10) (92). Çapraz reaktiviteden sorumlu alerjenler sadece polenlere ve bitkisel besinlere sınırlı değildir. Karidesin majör alerjeni olan tropomiyozin ile ev tozu akarı tropomiyozini çapraz reaktif alerjenlerdir (93). Ayrıca parvalbumin, bovin serum albumin diğer çapraz reaktif alerjenlere örnektir.

Klasik besin alerjilerinde primer duyarlanma gastrointestinal sistemde olur ve stabil besin alerjenlerine karşıdır. Polen ilişkili ve diğer çapraz reaktif besin alerjilerinde ise duyarlılık aeroalerjenlere karşıdır. Çapraz reaktivite linear veya konformasyonel epitoplara karşı IgE oluşumu ile ilişkilidir. Çapraz reaktivite bazen stabil besin alerjenleri arasında da olur (fındık-diğer ağaç fındıkları, fıstık-baklagiller, inek-keçi sütü ve balıklar arasında olduğu gibi). Polen ilişkili çapraz reaktif besin alerjileri sık görülmez. Ancak bunların içinde de daha sık ve nadir görülenler vardır (Tablo 11).

İnhalan alerjenlerle çapraz reaksiyon sonucu ortaya çıkan besin alerjisi ile ilgili önemli pratik konuların bilinmesi gereklidir. Farklı inhalan alerjenlere karşı duyarlılık geniş sayıda besine karşı duyarlılığa neden olabilir. Alerji testinde pozitiflik saptanması yeterli olmayıp klinik bağlantısının

Tablo 10. Çapraz reaktif alerjenler

PR protein grup 2	
Latex β-1,3 glukonaz, Hev b 2 Avokado,muz,kestane,incir, kivi ve zeytin polenleri	Meyve-lateks sendromu
PR protein grup 3	
Latex, Hev b 6.02 Avokado Pers a 1 Kestane Cas s 5 Üzüm Vit v 5	Meyve-lateks sendromu
PR protein grup 5	
Elma, Mal d 2 Kiraz Pru av 2	Polen-besin alerji sendromu
PR protein grup 10	
-Bet v 1 homologları Elma, Mal d 1 Kiraz, Pru av 1 Kayısı, Pru ar 1 Armut, Pyr c 1 Havuç, Dau c 1 Kereviz, Api g 1 Maydanoz, pcPR 1 ve 2 Fındık, Cor a 1 **-Bet v 2 homologları** Lateks, Hev b 8 Kereviz, Api g 4 Patates Kiraz, Pru av 4 Armut, Pyr c 4 Fıstık, Ara h 5 Soya, Gly m 3	Polen-besin alerji sendromu
Tropomiyozin Kabuklu deniz ürünleri Ev tozu akarı	
Bovin serum albumin İnek, keçi, koyun sütü Dana ,keçi, koyun eti	
Parvalbumin Balık türleri	

Tablo 11. Çapraz reaksiyon nedeniyle sık ve nadir görülen besin alerjileri

İnhalan alerjen	Besin alerjeni
Sık Besin Çapraz Reaksiyonu	
Ağaç Polenleri	Elma, Kiraz, Nektarin, Şeftali, Fındık, havuç, Kereviz Soya, Fıstık, Patates, Kivi
Daha Az Sıklıkta Besin Çapraz Reaksiyonu	
Pelin Poleni Lateks	Baharat, Havuç, Kereviz, Liçi, Mango, Ay çekirdeği, Üzüm, Şeftali Ananas, Avokado, Muz, Patates, Domates, Kivi, Kestane
Nadir Besin Çapraz Reaksiyonu	
Ficus Kuş Ev Tozu Akarları Şeftali Hayvan epiteli	İncir Kümes Hayvanları, Yumurta Kabuklu Deniz Ürünleri Kayısı, Elma, Erik, Marul Süt, Et
Onaylanmamış Besin Çapraz Reaksiyonu	
Artemisia ve Ambrosia Poleni Ot ve Tahıl Poleni	Kavun, Salatalık, Muz, Kabak Un, Domates, Baklagiller, Kepek

araştırılması gereklidir. Diyet ancak doğru tanı sonrası başlanmalıdır. Bazı besinler için taze materyal ile deri prik testi ticari preparatlardan daha doğru sonuç verir. Bileşene dayalı tanı besin alerjisinin saptanmasında ve sistemik reaksiyon riskinin saptanmasında yararlı olabilir. Şüpheli öykü varlığında besin yükleme testi yapılmalıdır. Çapraz reaktif inhalan alerjenler için alerjen spesifik immünoterapi önerilmez. Sadece solunum semptomları varlığında yapılabilir (91-94).

B. BESİN ALERJİLERİNDE KLİNİK

B1. IGE ARACILIKLI BESİN ALERJİLERİNDE FİZYOPATOLOJİ ve KLİNİK ÖZELLİKLER

IgE aracılı besin alerjilerinin görülme şekilleri (3,95)

Genel;

- Besin ile oluşan anafilaksi
- Egzersize bağlı anafilaksi

Deri;

- Ürtiker / Anjiyoödem
- Akut kontakt ürtiker

Gastrointestinal;

- Oral alerji sendromu
- Gastrointestinal anafilaksi

Solunum;

- Akut rinokonjonktivit
- Akut bronkospazm

Besin antijenlerine normal cevap sistemik duyarsızlaşma veya oral toleranstır. Besinin verilme zamanı, besinin alerjenitesi ve genetik yapı bu cevabı etkiler.

Doğum öncesi duyarlanma;

- Fetal ve neonatal gastrointestinal immün hücreler, amniotik sıvı ile yutulan alerjenlerle duyarlaşır.
- Amniotik sıvı içindeki alerjenler direkt solunum sistemine de aspire edilir, direkt deriden de absorbe edilir.
- Gebeliğin üçüncü trimestirinde IgG yapısındaki antijenler plasentadan geçerek bebeğe ulaşır.

Bebeklikte sindirim sistemindeki bariyer fonksiyonu yeterince gelişmemiştir. Besin antijenleri anne sütü ile bebeğe geçerek alerjik duyarlanmaya yol açabilir. Besinin verilme şekli ve zamanı da önemlidir. Örneğin çiğ fıstık, kavrulmuş olandan daha az alerjeniktir.

Tüm diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi, besin alerjisinde de Th1 ve Th2 cevapları önemli rol oynar. İntrauterin dönemde; Th1'in pro-inflamatuar ve doku hasarı yapıcı etkisine karşı Th2 koruması söz konusudur. Bu Th2 baskınlığının doğumdan sonra da devam etmesi, alerjik fenotipin oluşmasına katkıda bulunur. Yeni tedavi araştırmaları, bu Th2 baskınlığını önlemeye yöneliktir. Daha önce supressör T hücreleri grubunda sınıflanan T regülatör hücreler (Treg) ve bunların TGF-ß, IL-10 gibi sitokinleri de inflamatuar cevabın kontrolünde önemli bir yere sahiptir (96).

Mast hücresi ve bazofiller üzerinde yüksek afiniteli reseptör olan FcεRI; makrofaj, lenfosit, monosit, trombosit

üzerinde ise düşük afiniteli reseptör olan FcεRII bulunur. FcεRI ve FcεRII, IgE reseptörleridir. Bunlara IgE'ler bağlanır. Besin alerjenleri mukozal bariyere ulaşınca, mast hücre veya bazofiller üzerindeki IgE antikorlarına bağlanarak alerjik reaksiyonu başlatır. Başta histamin olmak üzere bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Bu mediatörler; düz kas kasılması, vazodilatasyon, mukus sekresyonu gibi erken reaksiyonları başlatır. Aktive mast hücreleri, olayın uzamasını sağlayan faz reaksiyonları oluşturacak çeşitli sitokinleri de salgılar.

Başlangıç kabul edilen 4-8 saatlik sürede bölgeye primer olarak nötrofil ve eozinofiller toplanır. Bu hücreler; trombosit aktive edici faktör (PAF), peroksidazlar, eozinofil majör bazik protein, eozinofil katyonik protein gibi mediatörler salgılar. İzleyen 24-48 saat içinde ortama lenfositler ve monositler de eklenir. İnflamasyonun daha kronik bir şekil almasını sağlar. Besin alerjeninin tekrarlayan alımı ile bu mononükleer hücreler de mediatörler salgılar. Bu salgılardan histamin salınım faktörü (HRF); bazofil ve mast hücreleri üzerine yapışmış olan IgE molekülleri ile etkileşime girer; bunların sitokin salgılamasını artırır.

Salgılanan önemli bir mediatör olan PAF'ı metabolize etmede "PAF asetilhidrolaz" enzimi rol oynar. Bu enzimin aktivitesi düşük olan kişilerde anafilaksinin daha şiddetli görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (97).

Fazla sayıdaki majör alerjen epitoplarına duyarlık geliştirmiş fıstık veya süt alerjisi olan çocuklarda, bu besinlerle oluşan reaksiyonların daha ağır olduğu görülmüştür (98,99). Bu durum, alerjen uyarısı ile gelişen daha güçlü degranülasyona bağlanmaktadır.

IgE aracılı gastrointestinal reaksiyonların endoskopik incelemesinde; lokal vazodilatasyon, ödem, mukus sekresyonu ve peteşiyel kanamalar görülmüştür (100). İshale yol açan reaksiyonlarda da dışkı ve serumda prostaglandin (PG) E2 ve PGF2 düzeylerinin arttığı görülmüştür (101).

Gerek besin alerjisi oluşmasında gerekse reaksiyonların şiddetinin artmasında bazı kolaylaştırıcı faktörler yer alır. Fındık ve morina balığı ile yapılan çalışmalarda; hayvan modellerinde mide asitini azaltan ilaçların besin alerjisine ortam hazırladığı gösterilmiştir (102). Morina balığı ile tetiklenen anafilaksinin, antiasit kullanan bireylerde daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (103). Nonsteroid antiinflamatuar ilaç alanlarda, egzersizle ve alkol alımı ile besin alerjisine bağlı anafilaksi daha ağır seyretmektedir. Oral süt, yumurta ve fıstık immünoterapisi çalışmalarında, daha önceden rahatlıkla tolere edilebilen idame dozların; viral enfeksiyon, ateşli hastalık, menstürasyon ve egzersiz sırasında reaksiyon yapabildiği görülmüştür (104).

Besin alerjeni vücuda girdiğinde daha önceden duyarlı olan doku mast hücresinden vazoaktif mediatörlerin salınımını uyarır. Bunlar içinde histamin önemli bir yer tutar. Ürtikerli doku biyopsisinde bu bulgular gösterilmiştir. Histamin, vazodilatasyon ve dokuda geçirgenlik artışı yapar. "Substance P" gibi nörotransmitterlerin periferik salınımı ve bunların end-organ etkileri; "axon refleksi" olarak bilinir. Bu reflex, alerjik inflamasyonun uzamasına yol açar. PG ve lökotrien gibi diğer mediatörler de vazodilatasyonu ve mikro-sızıntıyı artırır. Yüzeyel dokuya sıvı sızması şeklinde kliniğe yansır.

Ürtiker lezyonlarında, perivasküler alanda lenfosit, nötrofil, eozinofil ve bazofiller de toplanır. Bazofiller de tıpkı mast hücreleri gibi PG, lökotrien ve diğer bazı sitokinleri salgılar. Bunlar da lokal vazodilatasyon, kaşıntı, ve ciltte şişmeye neden olur. Eozinofil, lenfosit ve nötrofillerin rolü tam bilinmemektedir (105).

Besin alerjisi klinik özellikler

IgE aracılı olan ve olmayan mekanizmalar olduğu gibi, her iki mekanizmayı da içeren klinik tablolar birlikte görülebilir. IgE aracılı besin alerjisinde belirtiler, ilgili besinin alınmasından sonra ilk 2 saat içinde; genellikle dakikalar içinde başlar. Her yaşta görülebilir. Küçük çocuklarda daha sık görülür. Beş yaş altı çocuklarda %6'ya kadar ulaşmaktadır. Atopik dermatiti olan çocuklarda bu oran %35'e kadar çıkar (4). Atopik dermatitli çocuklarda besin duyarlığı %30-80 arasında görülmekle birlikte klinik bulgu veren oran çok daha düşüktür (104). Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmada ilk 6 yaş içindeki atopik dermatitli çocukların %52'si en az bir besine duyarlıyken sadece %15'i yükleme ile kanıtlanmış besin alerjisi göstermiştir (105).

Gastrointestinal sistem:

Alerjen besinin alınması ile mide asit salgısında artış, mide boşalma süresinde uzama görülür. Bağırsaklardan sodyum, klor ve su emilimi azalır; motilite artar. Bunun sonucunda ishal başlar. Karın ağrısı, bulantı, kusma, deri bulguları ve solunum sistemi bulguları ayrı ayrı veya birlikte görülür. Besin alerjisi olan 12 çocukta tek kör bir

çalışma ile duyarlı besinle karşılaşıldığında gelişen olaylar floroskopi ile izlenmiş; en sık gastrik hipotoni ve besin alerjeninin mideyi terk etmesinde yavaşlama görülmüştür. Pilor spazmı, bağırsak peristaltizminde azalma veya artma gibi düzensizlikler saptanmıştır (95).

Oral alerji sendromu;

Genellikle çiğ besin ile olur. Dilde, damakta, yanakta, boğazda kaşıntı, batma, yanma hissi verir. Erişkinlerde polen duyarlılarda %50-70'e kadar sıklıkta görülebilmektedir (3). Besinlerdeki patogenez ilişkili proteinlerle polenler arasındaki yapı benzerliği bir nedendir. Önce polen duyarlığı gelişir, sonra besine çapraz reaksiyon olur. Çoğunlukla orofarenks semptomları ile sınırlıdır. Çocuklarda sıklığı bilinmemektedir. Çiğ besinle oluşan bu tip reaksiyon, genellikle o besini pişirmekle kaybolur (106). Isıyla denatüre olabilen bu labil antijenler, meyvelerde genellikle kabuğa yakın yoğunlaşmaktadır. Örneğin, huş ağacı poleni alerjisi olan bir kişi soyulmuş veya pişirilmiş elmayı tolere ederken, kabuklu veya çiğ elma ile oral alerji sendromu gelişebilir.

Gastrointestinal anafilaksi:

Genellikle diğer organlara ait alerji belirtiler ile birlikte görülür. Sorumlu besinin alımından sonra dakikalar–birkaç saat içinde başlar. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishale yol açabilir. En yaygın reaksiyon kusmadır (4). Besin alerjili atopik dermatitli çocuklarda sorumlu besini sık tüketmeye bağlı kısmi desensitizasyon gelişerek iştahsızlık, tekrarlayan karın ağrıları gibi daha hafif semptomlarla seyredebilir. Ancak bu çocuklarda malabsorbsiyon da görülebilir.

Deri:

Ürtiker, anjiyoödem:

Besin alerjisi reaksiyonlarında en sık görülen klinik tablodur. Yine de prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Akut veya kronik olabilir. Akut olanda, besinin alınmasından sonra ilk 2 saat içinde, çoğu zaman dakikalar içinde deri döküntüleri başlar. Akut ürtikerin %20'sinden besinler sorumludur. Kronik olanlar; 6 hafta veya daha uzun süren ürtiker vakalarıdır. Bu grubun sadece %2'sinde sorumlu etken besindir.

Besinin alımından sonra dakikalar-2 saat içinde lezyonlar görülmeye başlar. Kızarma, kaşıntı ve morbiliform döküntü ile ürtiker ve/veya anjiyoödem gelişir. Lezyonların şekli ve büyüklüğü değişkendir. Birkaç milimetreden ya da santimetreden başlayıp bazıları çok geniş alanlara yayılan dev lezyonlara dönüşebilir. Lezyonlar; dakikalar-saatler içinde sönüp başka yerlerde tekrar çıkabilir. Her bir lezyon 24 saatten uzun sürmez. Vasküler geçirgenlik artışı ile interstisiyel dokuya sıvı sızması sonucu anjiyoödem gelişir. Bunun en belirgin özelliği, lokal, kenarları keskin, gode bırakmayan bir ödem oluşudur. En sık dudaklar, dil, yüz ve göz kapakları şişer. Larinks, genital bölge ve distal ekstremitelerde de görülebilir. Ürtikerle birlikte veya ayrı oluşabilir. Ciddi karın ağrısı akut karın tablosunu taklit edebilir.

Erişkinlerde en sık sorumlu besinler; balık ve diğer deniz ürünleri, yer fıstığı ve ağaç yemişleridir. Çocuklarda; sıklıkla yumurta, süt, fıstık ve diğer kuruyemişler yer alır. Hangi besinin daha fazla etken oluşu, bölgesel ve tüketim alışkanlıkları ile de değişir. Fransızlarda "rosaceae" grubu meyveler, süt, kabuklu deniz ürünleri, lateks ile çapraz reaksiyon yapan meyveler, yumurta, ağaç yemişleri ve yer fıstığı şeklinde sıralanır. Ülkemizde, erişkinde sebze, yumurta ve meyveler en sık ürtiker-anjiyoödem etkeni besinlerdir (104).

Akut kontakt ürtiker:

Temasa bağlı ürtiker; çoğu zaman çiğ et, balık, midye, çiğ yumurta, sebze ve meyvelere temas etmekle ortaya çıkar. Temas, bazen besinin tozu, dumanı, buharı veya pişerken havaya salınan proteinlerine temas şeklinde de olabilir. Lokal görülen reaksiyon bazen sistemik forma dönüşebilir (104).

Solunum sistemi:

Alerjik rinokonjonktivit:

Her yaşta görülebilir. Belirtiler, besinin alımından sonra dakikalar–2 saat içinde başlar. Gözlerde ve göz çevresinde kızarma, kaşınma, gözde sulanma görülür. Burun tıkanması, aksırık, su gibi burun akıntısı olur. Çoğu zaman deri ve gastrointestinal sistem bulguları da eşlik eder. Nazal semptomu olanlarda yükleme testi sırasında nazal sıvıda histaminin 10 kat kadar arttığı, eozinofil katyonik proteinin de arttığı gösterilmiştir (95).

Akut bronkospazm:

Besinin yenmesi veya inhalasyonu ile gelişebilir. Öksürük, nefes darlığı ve vizing olur. Anafilaksinin başlama habercisi sayılabilir. Çoğunlukla diğer sistem

semptomları ile birlikte görülür. İnhalasyonda genellikle pişirilen besinin buharı rol oynar.

480 çocuğu kapsayan bir çalışmada çift kör, plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT) yapıldığında; %16'sında göz, burun ve alt solunum sistemi belirtileri birlikte görülürken, öksürük, vizing gibi sadece alt solunum sistemi belirtisi gösterenler %2 oranında bulunmuştur (107).

Süt alerjisi olan bebeklerde süt alımı sonrası sıklıkla burunda konjesyon ve tıkanıklıktan bahsedilir. Oysa besin yükleme testi ile bu reaksiyon sadece %0.08-0.2 oranında görülmüştür (108). Besin alerjisi, nadiren astım veya izole vizing şeklinde görülür. Kronik astımda besin alerjisi tetikleyici veya bronş hiperreaktivitesini artırıcı rol oynayabilir (109). Çocuklarda, besinle solunum alerjisi tetiklenme oranı %6-8.5 düzeyinde bulunmuştur (96).

Besinle tetiklenen anafilaksi:

Besin alerjisi, anafilaksinin sık görülen nedenlerindendir. Deri, solunum ve gastrointestinal sistem semptomları yanı sıra hipotansiyon, vasküler kollaps ve kalp ritim bozukluğu gibi kardiyovasküler sistem semptomları da görülür. Mast hücrelerinden ani ve çok miktarda salınan mediatörler rol oynar. Besinle uyarılan anafilaksi vakalarının çoğu; serum β-triptaz düzeyinde aşırı yükselmelerle ilişkili değildir.

On iki ağır anafilaksi vakasının değerlendirildiği bir çalışmada; tüm vakalarda şiddetli solunum sistemi semptomları görülmüş; bulantı ve kusma 10, deri bulgusu ise sadece 7 vakada saptanmıştır. Ölümle sonuçlanan 6 vakanın sadece 1'inde deri bulgusu görülmüştür. Vakaların 1/3'ünde bifazik reaksiyon gelişmiş, dörtte bir vakada ise semptomlar 2-3 gün kadar sürmüştür (110).

Besinle tetiklenen anafilaksinin her bireyde farklı seyretmesinin nedeni bilinmemektedir. Astım varlığı, daha önce ağır anafilaksi atağı geçirmiş olmak, tanıyı reddetme veya geç tanı, geç ve yetersiz tedavi gibi faktörler ağır vakalardan sorumlu tutulmaktadır. Tüm anafilaksi vakalarının %13 ile %65 arasında nedeni besinlerdir (4). Ülkemizden yapılan bir araştırmada, hastaneye başvurup anafilaksi tanısı konan çocukların %25'inde etken besin olarak saptanmıştır (111). Yine ülkemizden 2 yaş altı çocuklarda anafilaksiyi değerlendiren bir çalışmada, etken olarak besinler %82.5 olarak saptanmıştır (112). Besine bağlı anafilaksi ölümleri incelendiğinde; cinsiyetler arasında fark görülmezken, adölesan veya genç erişkinlerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ölüme yol açan besinle daha önce de reaksiyon öyküsü mevcuttur. Olguların çok azının adrenalin oto-enjektör taşıdığı, %10 vakanın ise oto-enjektör kullanılmasına rağmen kurtulamadığı saptanmıştır. Ölümlerin %85'inde fıstık veya ağaç yemişi etken bulunmuştur. Süte karşı reaksiyon ile ölümlerde de yıllar içinde artış vardır (113,114).

Daha önce alerji öyküsü olan ancak sonradan tolere edebildiği yumurtaya bağlı anafilaksi görülen erişkinler de bildirilmektedir (115). Karaciğer nakli sonrası daha önce tolere edebildiği yumurtaya bağlı anafilaksi yaşayan 11 aylık kız bebek de rapor edilmiştir (116).

Besine bağlı anafilakside "Truva atı fenomeni" denen bir durum da söz konusu olabilir. Somon balığına alerjisi olmayan bir erişkin yediği somon balığı sonrası anafilaksi gelişmesi üzerine araştırılmıştır. Hastanın somona duyarlı olmadığı balıklarda bulunan bir parazit olan "anisakis simplex"e karşı spesifik IgE taşıdığı ve bu paraziti taşıyan balığa rastladığında reaksiyon geçirdiği görülmüştür (117).

Besine bağlı egzersizle oluşan anafilaksi

Besini aldıktan sonraki erken saatlerde; yaklaşık 2-4 saat gibi bir süre içinde yapılan ağır egzersizle ortaya çıkan bir durumdur. Besinden yakın zaman önce veya sonra egzersiz yapılmazsa reaksiyon olmaz. Egzersizle mast hücre aktivasyonu geliştiği kabul edilmektedir. Daha çok genç erişkin yaşta görülür. Sıklıkla kereviz, buğday, meyve, fıstık, balık ve deniz ürünleri ile görülür. Bunlar arasında "buğdayla ilişkili, egzersizle tetiklenen anafilaksi" üzerinde en çok çalışılmış olandır. Bir gluten komponenti olan omega-5 gliadin sorumlu alerjendir. Bu reaksiyonda egzersiz kolaylaştırıcı rol oynayabilir. Çok miktarda yenmesi, birlikte alkol, aspirin alınması durumlarında da semptomlar ortaya çıkabilir (118).

B2. ORAL ALERJİ SENDROMU

Tanım ve epidemiyoloji

"Polen-besin sendromu" olarak da adlandırılan polenlerle ilişkili oral alerji sendromu (OAS) erişkinlerde en sık karşılaşılan besin alerjisi formudur (15,119,120). İnhalan alerjenlerle besin alerjenleri arasındaki çapraz reaktivitenin prevalansına ait epidemiyolojik kesin veri, oral besin yükleme testini içeren kontrollü büyük toplum bazlı araştırmaların olmamasına bağlı olarak, ne yazık ki yoktur (121). OAS'nun erişkin popülasyonun Orta Avrupa ülkelerinde yaklaşık %5'ini, İngiltere'de ise %2'sini etkilediği gösterilmiştir. Çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre

daha az görülmektedir. OAS semptomlarının da çoğunlukla huş ağacı poleni duyarlılığı olan bireylerde ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Huş ağacı poleni duyarlılığı olanların en az %50'sinde OAS ile karşılaşılmaktadır (122). Lateks duyarlı olguların yaklaşık yarısında da besin maddesi tüketimi ile reaksiyonlarla karşılaşılmaktadır. Lateks-meyve sendromunda karşılaşılan reaksiyonlar genellikle hafif-orta düzeyde OAS şeklinde olmakla beraber, muz, avokado, kestane ve kivi ile lateks duyarlı bireylerde ciddi sistemik reaksiyonlar ile de karşılaşılabilmektedir (123,124).

Klinik

OAS sıklıkla polene duyarlı alerjik rinitli erişkin bireylerde çeşitli meyve, kuruyemiş, ve/veya sebzelerin oral alımından sonra gelişir. OAS semptomları inhalan ve bitki kaynaklı besin alerjenleri arasındaki çapraz reaktiviteye bağlı IgE aracılı reaksiyonlar olup oral mukoza, dudaklar, dil ve boğaz bölgesine sınırlıdır, tipik olarak sistemik reaksiyona yol açmaz (15,120,122,125,126).

Çapraz-reaktif besin maddesinin çiğ halde tüketimini takiben genellikle 5-15 dakika içinde OAS semptomları başlar. Dudaklarda, dil, damak, kulaklar ve boğazda kaşıntı, uyuşukluk hissi ve hatta hafif şişme tipik belirtileridir. Bazı olgularda oral mukozada kırmızı benekler ve kısa sürede düzelen veziküller gelişir. Çoğu olguda 30 dakika içinde spontan düzelirken nadiren sistemik reaksiyona ilerleme gösterir (15,119,123,126).

OAS semptomlarından sorumlu çeşitli proteinler mevcuttur. Profilinler ve PR-10 grubu en tipikleri olup ısıya ve proteazlara duyarlıdır, bu nedenle semptomları orofarengeal bölgeye sınırlı kalır. LTP veya PR-14 gibi diğer çapraz reaktiviteden sorumlu moleküllerin yapıları daha stabil olduğu için ısı ve proteazlardan etkilenmezler ve bu nedenle sistemik reaksiyona yol açabilirler (120,121,126,127).

OAS semptomlarına yol açabilecek besinlerin listesi oldukça uzun olmasına rağmen, en sık rastlananlar, Rosaceae (özellikle elma), fındık (esas olarak fındık) ve Apiaceae (çoğunlukla kereviz ve havuç) ailelerinden sebzelerdir (Tablo 12) (124). Hatta bazı polen ve besin maddeleri çapraz reaksiyonlarına özgü spesifik klinik tablolar da tanımlanmıştır (Tablo 13) (13,121).

Tanı

Kesin tanıya, klinik öyküye dayalı olarak besinlerle çapraz reaksiyon verme potansiyeli olan inhalan alerjenlere

Tablo 12. Oral alerji sendromu ile ilişkili polen ve besinler

Polen	Meyve	Sebze	Yemiş	Tohum
Huş ağacı *(Birch)*	Kivi, elma, armut, erik, şeftali, kayısı, kiraz, muz, incir, avokado, çilek, mango	Kereviz, havuç, yaban havucu, maydanoz, dereotu, kimyon, kişniş, rezene, patates, domates, yeşil biber, hindiba	Fındık, badem, ceviz, yer fıstığı	Soya fasülyesi, buğday, mercimek, bezelye, fasülye
Kanarya Otu *(Ragweed)*	Muz, karpuz, kavun, kantalup	Tatlı kabak, biber, salatalık, enginar, ebegümeci, kabak, papatya		Ay çiçeği tohumu
Yabani Otlar *(Weeds)*	Kavun, karpuz, portakal, kivi	Domates		
Acı Pelin Otu *(Wormwood)*	Elma, karpuz, kavun	Kereviz, havuç, maydanoz, biber, kişniş, rezene		
Yapışkan Otu *(Parieteria)*	Kiraz, kavun			
Çimen *(Grass)*	İncir, kavun, portakal, kivi, karpuz	Domates, patates	Yer fıstığı	
Kızıl ağaç *(Alder)*	Elma, kiraz, şeftali, armut, çilek, ahududu	Kereviz, maydanoz	Fındık, badem ceviz	
Pelin Otu *(Mugwort)*	Mango	Kereviz, havuç		
Çınar Ağacı *(Plane)*	Elma	Marul, mısır	Fındık, yer fıstığı	Nohut

Tablo 13. İnhalan ve besin alerjenleri çapraz reaksiyonu sonucu gelişen belirli klinik durumlar

Sendrom/Klinik Tablolar	İlgili Alerjen Bileşenleri
Huş-elma sendromu *(Birch-apple syndrome)*	Bet v 1 Mal d 1 ile homolog
Selvi-şeftali sendromu *(Cypress-peach syndrome)*	Pru p 3 spesifik olmayan LTP
Kereviz-Pelin Otu-Baharat Sendromu *(Celery-mugwort-spice syndrome)*	Art v 4 profilin, Api g 5 ile homolog Art v 60 kDa
Pelin otu-şeftali klinik tablosu *(Mugwort-peach association)*	Art v 4 profilin, Art v 3 LTP
Pelin otu-sarı papatya klinik tablosu *(Mugwort-chamomile association)*	Art v1 defensin
Pelin otu-hardal sendromu *(Mugwort-mustard syndrome)*	Art v 3 LTP, Art v 4 profilin, Art v 60 kDa
Kanarya otu-kavun-muz klinik tablosu *(Ragweed-melon-banana association)*	Amb a 6 LTP, AMb a 8 profilin
Kazayağı- kavun klinik tablosu *(Goosefoot-melon association)*	Che a 2 profilin

duyarlılığın deri prik testi ile gösterilmesinin ardından, şüpheli besin maddelerinin taze formları (çiğ/pişmiş-işlenmiş) ile yapılan '*prik-to-prik*' testleri ile varılabilir. Besin maddelerinin ticari formları ile deri prik testi yüksek yanlış pozitiflikler nedeniyle önerilmemektedir (13,123).

Öykünün belirsiz olduğu, deri testlerinin negatif çıktığı/çeşitli nedenlerle yapılamadığı veya reaksiyonun şiddetli olduğu durumlarda alerjen spesifik IgE ölçümü yapılabilir. Ancak N-glikanlar olarak adlandırılan bitkisel glikoproteinlerin karbonhidrat epitoplarına karşı oluşan IgE antikorları, polen alerjisi olan hastaların %10-20'sinde bulunduğundan hemen hemen tüm sebze gıdalarına karşı çapraz reaktiftir. Ayrıca bu antikorlar biyolojik olarak inaktif olduğundan klinik önemi bulunmamaktadır. Bu nedenle rekombinan alerjenler kullanılarak bileşene dayalı tanısal yaklaşım yapılması daha uygundur (Tablo 14) (123). Besin maddesine özgü IgG veya IgG4 ölçümü, şüpheli besin alerjisinde klinik açıdan ilave bilgi sağlamaz (119,123,128). Ayrıca farklı iklim bölgelerinde yaşayanların farklı aeroalerjen maruziyetlerinin ve beslenme alışkanlıklarının olması nedeni ile bileşene dayalı spesifik IgE ölçümlerinin popülasyonlara göre farklılık gösterebileceği de göz önüne alınmalıdır (121).

Klinik öykü yeterli olmadığı durumlarda besin yükleme testi asemptomatik duyarlanma ile klinik olarak besin alerjisini ayırt etmeye yardımcıdır. Ancak besin yükleme test protokollerinin standart olmaması, besin maddelerinin değişkenliği, bireyin polen maruziyeti olup olmaması gibi nedenlerle yanlış negatif sonuçlarla sıklıkla karşılaşılmaktadır (129).

Tedavi

Diğer besin alerjileri gibi OAS'ın tedavisinin de temel dayanağı eğitim, kaçınma ve semptomların hafifletilmesidir.

- Eliminasyon sadece uygun klinik öykü varlığında besin yükleme testi sonucuna göre önerilmelidir. Sadece polene duyarlı oldukları için bireylerin eliminasyon diyetine alınmalarına gerek yoktur **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.
- OAS semptomları çoğunlukla klas II alerjenlere bağlı olduğundan hastalar çoğunlukla iyi pişmiş ve konserve edilmiş besinleri tolere edebilirler. Ancak kereviz ve çilek örneğinde olduğu gibi çapraz reaktiviteden sorumlu alerjenler ısıya ve proteazlara dayanıklı olduklarından pişirme/işlenme olsa da bu besin maddelerinin tüketimi yine de semptomlara yol açabilir. Yer fıstığı gibi hem labil hem stabil alerjenler içeren besin maddelerinin pişirilmiş/işlenmiş formlarının tüketimi de yine sorunlara yol açabilir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

Tablo 14. İnhalan alerjenlerle çapraz reaksiyon sonucunda gelişen besin alerjisinde bileşene dayalı tanı için kullanılabilecek alerjenler

Besin	Alerjen	Semptom	Bileşene dayalı tanı için mevcut alerjenler
Şeftali	Pru p 1 (PR-10)	Oral	rPru p 1, rBet v1
	Pru p 4 (Profilin)	Genellikle oral	rPru p 4, rBet v2
	Pru p 3 (nsLTP)	Oral ve/veya Sistemik	rPru p 3
Kavun	Cuc m 1 (Cucumisin)	Oral ve/veya Sistemik	-
	Cuc m 2 (Profilin)	Oral	-, rBet v 2 (yerine)
	Cuc m 3 (PR-1)	Oral ve/veya Sistemik	-
Yer fıstığı	Ara h 1 (Vicilin)	Sistemik	rAra h 1
	Ara h 2 (2S Albumin)	Sistemik	rAra h 2
	Ara h 3 (Legumin)	Sistemik	rAra h 3
	Ara h 5 (Profilin)	Genellikle oral	-, rBet v 2 (yerine)
	Ara h 8 (PR-10)	Oral	rAra h 8, rBet v 1
	Ara h 9 (nsLTP)	Oral ve/veya Sistemik	rAra h 9, rPru p 3
	Ara h 10 (Oleosin)	Sistemik	-
Fındık	Cor a 1 (PR-10)	Oral ve/veya Sistemik	rCor a 1, rBet v1
	Cor a 8 (nsLTP)	Sistemik	rCor a 8
	Cor a 9 (Legumin)	Sistemik	-
	Cor a 14 (2S Albumin)	Sistemik	-
Kereviz	Api g 1 (PR-10)	Oral ve/veya Sistemik (nispeten hafif)	rApi g 1.01, rBet v 1
Soya	Gly m 4 (PR-10)	Oral ve/veya Sistemik (nispeten hafif)	rGly m 4, rBet v 1
Kivi	Act d 1(Cys proteaz)	Sistemik	nAct d 1
	Act d 2(Thaumatin benzeri protein)	Oral ve/veya Sistemik	nAct d 2
	Act d 5 (Kwelin)	Oral ve/veya Sistemik	nAct d 5
	Act d 8 (PR-10)	Oral ve/veya Sistemik (nispeten hafif)	nAct d 8, rBet v1

- Reaksiyon geliştiğinde hastanın sakin kalması, ağzını su ile durulaması ve dinlenmesi önerilir. Ağız-boğaz bölgesini çalkalama sonrası rezidü alerjenlerin imhasına yardımcı olması adına ılık (çok sıcak olmamalı) su içilmesi önerilmektedir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.
- Belirtiler antihistaminler ile kısa sürede düzelir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.
- OAS'lı hastalarda ciddi semptomlar nadiren görülse de anafilaksi geçmişi varsa, hastalar adrenalin oto-enjektör taşımalıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.
- Polen için spesifik (özellikle huş ağacı poleni) immünoterapi alanlarda OAS semptomlarının azaldığına dair veriler olsa da semptomların azalmadığına dair de veriler olduğu akılda tutulmalıdır. Çapraz reaktivite gösteren besin alerjeni ile immünoterapi ise önerilmemektedir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

Çapraz reaktivitelerin yaygınlığı, klinik tabloların değişkenliği ve standart protokollerin olmaması göz önüne alındığında, OAS tanısı koymak ve tabloyu yönetmekte zorluklar ile karşılaşılabilir. OAS yönetimi için pratik yaklaşım Tablo 15'te sunulmaktadır (123).

Tablo 15. İnhalan alerjenlerle besin alerjenleri arasındaki çapraz reaksiyonlar için klinik pratikte önerilen uygulamalar

ÖNERİLER
1. Çeşitli inhalan alerjenlerle çok çeşitli besin alerjenleri arasında çapraz reaksiyon olabilir.
2. Duyarlılığın deri testleri veya in vitro testler ile gösterilmesi klinik teyit için yeterli değildir. Klinik öykünün detaylı alınması çok daha önemlidir.
3. Bilinen çapraz reaksiyonlar nedeniyle kimseye diyet listesi verilmemelidir. Diyet sadece uygun şekilde tanı konmuş bireylere önerilmelidir.
4. Bazı besinlerde ticari materyal kullanmak yerine taze besin maddesinden '*prik-to-prik*' test yapılması daha uygundur.
5. Bileşene dayalı tanı yöntemlerinin kullanılması bazı bireyler için duyarlılığı ortaya koymak açısından yardımcı olabilir. Sistemik reaksiyon gelişimi açısından riskli bireyleri de tespit etmeye yardımcı olabilir.
6. Öykü güvenilir olmadığında herhangi bir diyet önermeden önce şüpheli besin ile yükleme testi gereklidir.
7. Sadece besin alerjisine dayanarak alerjen spesifik immünoterapi önerilmez; solunumsal semptomların varlığına göre karar verilebilir.

B3. BESİN ALERJİLERİNİN SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARIYLA İLİŞKİSİ

Solunum sistemi belirtilerinin besin alerjileriyle ilişkisi belirgin değildir. Bununla birlikte; tekrarlayan hışıltılı çocuklarda ileride astım olma olasılığını arttıran bir faktörün de erken yaşlardaki süt ve yumurta gibi besinlere olan alerjik duyarlanma olduğu bildirilmektedir (130). Besine duyarlı olan bebeklerin yıllar içerisinde bu özelliklerinin kaybolduğu ama daha sonra sıklıkla aeroalerjenlere karşı duyarlılık geliştirdikleri gösterilmiştir (131). Ayrıca besin alerjisine eşlik eden gastroözofageal reflünün de astıma benzer semptomlara yol açabileceği bilinmektedir. Olguların çoğunda semptomlar besinsel alerjenlerinin yenilmesiyle ortaya çıkmakla birlikte, bazen temasla ya da besin proteinlerinin inhalasyonu ile de belirtiler gelişebilmektedir (132). Besin alerjisine ikincil olarak gelişebilen akut solunum yolu belirtileri neredeyse her zaman IgE aracılı bir mekanizmayla ortaya çıkarken kronik solunum yolu semptomları ise daha çok karma reaksiyonlar olarak meydana gelirler (Tablo 16) (133). Değişik rehberlerde besin alerjileriyle ilişkili olarak gelişen solunum sistemi belirtilerine çok az atıfta bulunulmuştur (13,15).

Tablo 16: Besin alerjisine bağlı solunumsal hastalıklar

Hastalık	Yaş	Özellikler	Tanı	Gidiş/Prognoz
Alerjik rinokonjunktivit (IgE aracılı)	Her yaş	Bir besinin yenilmesi ya da inhalasyonundan sonraki 2 saatte göz kaşınması, konjonktival kızarıklık ve sulanma, burun kaşınması, tıkanması, ya da hapşırma; sıklıkla deri ve GIS belirtileriyle birlikte görülebilir.	Öykü, deri testi ve/veya besin spesifik IgE, oral besin uyarısı	Değişken
Akut bronkospazm (IgE aracılı)	Her yaş	Bir besini yedikten ya da inhale ettikten sonra gelişen öksürük, hışıltı, dispne; ağır anafilaksi için risk faktörü olabilir; genellikle deri ve GIS belirtileriyle birliktedir.	Öykü, deri testi ve/veya besin spesifik IgE, oral besin uyarısı	Değişken
Astım (Mikst tip)	Her yaş	Kronik öksürük, hışıltı, dispne. Besin alerjisi astımlı çocukların entübasyonu için bir risk faktörü olabilir.	Öykü, deri testi ve/veya besin spesifik IgE, oral besin uyarısı	Değişken
Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu) (Non-IgE)	Süt çocukları, nadiren çocuklar	Kronik öksürük, hemoptizi, akciğerde infiltrasyonlar, hışıltı, anemi; tanımlanmış inek sütü protein ya da karabuğday alerjisi ile olabilir.	Öykü, deri testi ve/veya besin spesifik IgE negatif ama süt ya da karabuğday spesifik IgG presipitan antikorları pozitif; akciğer biyopsisinde IgG ve IgA depozitleri	Bilinmiyor

Yumurta ve süt alerjisine toplumumuzda sık rastlanmaktadır. Yumurta ya da sütlü besinler yendikten sonra genellikle deri ve gastrointestinal sistem belirtileri ortaya çıkar, tek başına burun akıntısı ya da tıkanıklığı veya astım belirtilerinin ortaya çıkması oldukça nadirdir (134).

Besin alerjisine bağlı olarak tek başına gelişen rinokonjonktivit oldukça nadir görülen bir durumdur. Kronik rinitli 323 hastada uygulanan kör besin uyarısında sadece 2 olguda (%0.6) nazal semptomlar ortaya çıkartılabilmiştir (135).

Tek başına astım ya da hışıltı da besin alerjisinin sık rastlanmayan bulgularındandır. Medline ve EMBASE kaynaklı bir literatür taramasında, toplam 32 ilişkili çalışmayı irdeleyen bir metaanalizde, besin alerjisi ile astım arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir **(Kanıt düzeyi: I)** (OR=2.87(95% Cl:2.05-4.00); p<0.0001) (136). Bununla birlikte, besinsel alerjenler bronşiyal hiperreaktiviteyi tetikleyebilirse de, besin alerjenleri kronik astımda nadiren hastalığı aktive ederler. Astımlı çocuklarda yapılan çalışmalarda besin alerjisine bağlı solunumsal semptomların oluşması olguların %6.5-8'inde gösterilebilmiştir (137,138).

Astım ve alerjik nezle gibi toplum içerisinde her yaşta sık görülen ve farklı fenotipik özellikler gösteren hastalıkların semptomlarının çok sayıda farklı tetikleyiciler tarafından ortaya çıkartılabildiği bilinmektedir. Besin alerjilerinin de değişik mekanizmalarla, çok farklı klinik tablolara yol açtığı gösterilmiş olmasına karşın; besinsel alerjenlerin solunum sistemi belirtilerine neden olması sık görülmeyen durumlardır. Besin alerjileri daha çok deri ve gastrointestinal sistemde belirtilerini göstermekte ya da anafilaksiye yol açmaktadır. Bununla birlikte besin alerjileri ve solunum sistemi alerjileri alerjik yürüyüşte, kronolojik olarak birbirini izleyen süreçler olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

B4. MİKST (KARMA) TİP BESİN ALERJİLERİ

a) ALERJİK EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARIN TANISI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, gastrointestinal sistemde (GİS) bir ya da daha fazla katmanı tutabilen eozinofilik infiltrasyonla karakterize hastalıklardır. Gastrointestinal sistemde, herhangi bir organda görülebilirler. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar tutulum yerine göre;

Eozinofilik

Özofajit (en sık)

Gastrit

Enterit

Gastroenterit (mide-ince bağırsak ve nadiren kolon)

Kolit

Proktokolit

Tutulan histolojik tabakaya göre

Mukozal

Musküler

Serozal

Panmural olarak sınıflanabilir.

Eozinofiller kemik iliğinde myeloid hücrelerden meydana gelir ve periferik dolaşıma geçerler. Bu gelişim interlökin (IL)-3, IL-5 ve koloni stimule edici faktör gibi faktörlerin kontrolündedir. IL-5, eozinofil serisi için ana sitokin olup eozinofillerin üretimi ile kemik iliğinden periferik dolaşıma geçmesinden sorumludur. Periferik kanda eozinofil sayısı 0-500/mikroL'dir. Eozinofiller dokuda kandaki değerlerinden yüzlerce kat daha fazla bulunur (139).

Eozinofiller en fazla çekum ve apendikste olmakla beraber özofagus dışında gastrointestinal kanaldaki tüm organların lamina propriasında görülebilirler. Özofagusta ise inflamatuar durumların haricinde eozinofiller bulunmaz.

Gastrointestinal sistemde eozinofil birikiminin düzenlenmesinde eotaksin-1 adlı kemokinin anahtar rolü bulunur. Eotaksin-1, eozinofiller üzerindeki kemokin reseptör tip-3 reseptörüne bağlanarak eozinofillerin gastrointestinal kanala göçünü düzenlemektedir. Gastrointestinal sistemdeki eozinofillerin paraziter enfeksiyonlara karşı savunma görevi dışında aynı zamanda immünmodülatör etkileri de mevcuttur. Eozinofiller antijen ile karşılaştıklarında eozinofil sentezinde artış ve yoğun bir göç meydana gelir. Bu inflamasyon IL-5, IL-1 gibi sitokinler tarafından aktive edilir. Aktive olan eozinofillerin içinde bulunan granüllerden birçok sitokin ve biyoaktif inflamatuar moleküller [tümör nekrozis faktör, interlökinler], majör bazik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil kökenli nörotoksin gibi proteinler açığa çıkar.

Bu proteinler mikroorganizmaları öldürmekle beraber intestinal hücrelere de toksik etki yapmaktadır. Ayrıca düz kas kontraksiyonu ve inflamatuar hücrelerin göçüne neden olan lipid mediatörlerin üretimi ile de doku hasarı gelişir. Gastrointestinal sistemde eozinofiller ayrıca bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu etkiler, bağırsakta mukus salgılanmasını sürdürür ve Peyer plaklarının oluşmasını sağlarlar (140).

1) Eozinofilik özofajit:

En sık görülen eozinofilik GIS hastalığıdır. İmmün/antijen aracılı, izole olarak özofagusta eozinofilik infiltrasyon ve buna bağlı özofageal disfonksiyonla karakterize kronik hastalıktır. Gastrointestinal eozinofilinin özofagusla sınırlı olduğu, karakteristik semptomların eşlik ettiği ve diğer eozinofili sebeplerinin ekarte edildiği durumlarda eozinofilik özofajit (EoÖ) tanısı konur (141-143). Günümüzde artık gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) sonra kronik özofajit ve disfaji-besin takılmasının en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk vaka 1970'lerin sonlarında belirtilmiş, 1990'larda da ayrı bir klinikopatolojik durum olarak tanımlanmıştır (144).

Gelişmiş batı ülkelerindeki prevalansı 13-49/100000 olarak tanımlanmakta ve insidansı giderek artmaktadır **(Kanıt düzeyi: II)**. 1990'lı yılların ortalarından itibaren hem gastroenterolog hem de alerji uzmanları tarafından tanınmakta ve özellikle son 10 yılda batı ülkelerinde daha sık tanı konulmaktadır (145). Erken çocukluktan itibaren yaşla birlikte artarak 30-50 yaş arasında **(Kanıt düzeyi: II)** ve erkeklerde (3:1) daha sık görülür (143,146,147) **(Kanıt düzeyi: I).**

Hastaların %50-60'ında başka bir alerjik hastalık öyküsü (besin, çevresel alerjiler, astım, atopik dermatit gibi) vardır **(Kanıt düzeyi: II).** Ayrıca ailede atopi veya EoÖ öyküsü sıktır. Besin veya çevresel antijenler inflamatuar yanıtı tetiklemektedir. Mevsimsel özellikler de aeroalerjenlerin patogenezde rol alabileceğini düşündürmekte ve daha az vaka kışın semptom yaşamaktadır. IgE aracılı besin alerjileri sık görülmektedir **(Kanıt düzeyi: I**). Hastaların %15-43'ünde IgE aracılı besin alerjisi gösterilmiş ve bir kısmında anafilaksi tanımlanmıştır (148). Ancak hastaların küçük bir kısmında da atopi, besin veya aeroalerjen duyarlılığı yoktur (141-143,149,150).

Patogenez:

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber genetik, çevresel ve immün sistem faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastaların hepsinde olmasa da büyük çoğunluğunda besin alerjisi veya aeroalerjen hipersensitivitesi, serum IgE yüksekliği vardır. Bazılarında ise normal serum IgE düzeyleri bulunur. Hastalığın gelişiminde hem IgE aracılı hem de IgE dışı bir mekanizma sözkonusudur.

Diğer atopik hastalıklarda olduğu gibi EoÖ'lü çocuklarda birçok genetik anormallik tanımlanmıştır. Bunların arasında özellikle eotaksin-3 ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) mutasyonları yer almaktadır. Eotaksin-3 geni eozinofiller için güçlü bir kemoatraktan olan eotaksini kodlamakta, TSLP ise EoÖ etiyolojisinde önemli rolü olan yardımcı T hücre cevabında kilit etki göstermektedir. Ayrıca epitelyal bariyerin önemli bir protein düzenleyicisi olan filagrini kodlayan epidermal farklılaştırma kompleksi geninde de anormallikler tanımlanmıştır (151).

Genetik yatkınlığı olan çocukların çevresel tetikleyici faktörlere olan hassasiyeti sonucu EoÖ ortaya çıkmaktadır.

Sıklıkla besin (%19-37) daha nadir olarak aeroalerjenlerle adaptif Th2 inflamatuvar yanıtı ortaya çıkar. Bu da eozinofil ve mast hücrelerinin göç edip, aktive olmasına ve degranüle olarak doku hasarına yol açmasına neden olur. Eozinofiller eozinofilik katyonik protein, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil kaynaklı nörotoksin gibi granül proteinleri içermektedirler. Aynı zamanda eozinofiller interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13, TGF alfa ve beta gibi anahtar sitokinlerle eotaksin gibi kemokin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ve lökotrien C4 gibi lipid mediatörleri de sentezleyip salarlar. IL-5 eozinofillerin büyümesi, göçü ve aktivasyonunda en önemli mediatördür. IL-3 aktivasyonu eotaksin-3 oluşumunda artmaya yol açar.

Eotaksin-3, damar hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ile aktive olmuş damarlarla birlikte kan damarlarının artışına ve eozinofil birikimine olanak sağlar. Tümör nekrozis faktör- α (TNF-α) VCAM-1 üretimini artırabilir. Majör bazik protein gibi eozinofil granül ürünleri epitelyum hiperplazisini teşvik etmek için fibroblast büyüme faktör 9'u (FGF9) artırabilir ve transforming büyüme faktör-β1 (TGF-β1) gibi profibrotik faktörlerin eozinofillerden salgılanması subepitelyal fibroza sebep olabilir (152).

Atopi/alerji sıklığı yüksek olmakla beraber IgE'nin patogenezdeki rolü tam aydınlatılamamıştır. IgE'nin

EoÖ'de kesin rolü olduğu bilinmekle beraber tüm hastalarda total ve/veya spesifik IgE'nin yüksek olmaması kafa karıştırıcıdır. İmmün mekanizma daha çok IgE aracılı ve gecikmiş Th2 yanıtları ile açıklanmaktadır. Ayrıca özofageal ve sistemik IgG4 yüksekliği de gösterilmiştir (153).

Klinik:

Klinik bulgular yaşla beraber değişiklikler gösterir (Tablo 17) (141-143,154,155) **(Kanıt düzeyi: I)**:

Uyum mekanizmaları olarak çok yavaş yeme, yemeği çok küçük parçalara bölme, yutarken çok su içme, et gibi yiyeceklerden kaçınma, uzun süre çiğneme görülebilir. Bazen bu o kadar uzun süre devam eder ki aile bunu normal bir yemek yeme biçimi olarak değerlendirebilir. Zamanla fibrozis ve striktür gelişebilir. Solunum sorunları; öksürük, hışıltı, pnömoni, sinüzit, boğulma nöbeti olabilir. Ancak bu klinik bulguların hiçbiri patognomonik değildir (142,156).

Tanı:

EoÖ klinik bulgular eşliğinde endoskopik ve histolojik değerlendirme ile tanının konulduğu klinikopatolojik bir hastalıktır. Normalde özofagusta eozinofil olması beklenmez. Özofagusun skuamöz epitelinde eozinofil olması, özofageal eozinofili olarak tanımlanır (Tablo 18) (141,142).

Özogaeal eozinofilinin diğer nedenlerine ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir, dokuda eozinofili olması klinik bulgular olmadan EoÖ tanısı konulması için ise yeterli değildir (141-143).

Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve biyopsi şu an için tanı ve hastalık takibinde altın standart sayılmaktadır (157) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: A).**

EoÖ şüphesi olan hastalarda 8 haftalık maksimum doz proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası yapılan endoskopik değerlendirme ilk tanısal testtir. Bulgular patognomonik olmamakla beraber Tablo 19'da gösterilmiştir (141).

Tablo 17: Eozinofilik özofajitte yaşa göre klinik bulgular

Bebeklerde	Öğürme, reflü semptomları, katı gıdaları reddetme, iştahsızlık, büyümede duraklama
Çocuklarda	Karın ağrısı, bulantı-kusma
Ergen ve erişkinlerde	Disfaji ve besin takılması (takılma hissi ya da gerçek takılma ki en çok etle olur), dispepsi, retrosternal yanma, epigastrik veya yutmayla ilişkisiz göğüs ağrısı

Tablo 18: Özofageal eozinofili nedenleri

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)
Proton pompa inhibitör tedavisine yanıt veren özofageal eozinofili
EoÖ
Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar
Diğer nedenler (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, bakteriyel, fungal, parazitik enfeksiyonlar, primer immün yetmezlikler, bağ doku hastalıkları, ilaç yan etkileri, vaskülitler, hipereozinofilik sendrom)

Tablo 19: Eozinofilik özofajitte endoskopik bulgular

Normal olabilir (1/3)
Trakealizasyon (dairesel çizgilenme ve halkalar)
Uzunlamasına derin cizgiler
Ödem, eksuda,
Frajil, krapon kağıdı görünümlü mukoza
Polipler
Yaygın özofageal daralma ve proksimal darlıklar

Çocuklarda inflamatuar, erişkinlerde fibrotik tip ön planda görülmektedir. Erişkinler için saptanmış bir 'EoÖ Endoskopik Referans Skorlaması' mevcutken çocuklar için valide edilmiş bir skorlama sistemi henüz yoktur.

Normal görünüşlü bir mukozada bile tanı için her bölgeden biyopsi alınması mutlak gereklidir. Eozinofili yama tarzında olduğu için, toplam en az 6 biyopsi olmak üzere özofagusta en az 2 bölgeden örnek alınmalıdır **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: A).** Ayrıca mide ve duodenumdan biyopsi alınmalıdır. Plak, halka, çizgilenme gibi anormal bulgu gösteren bölgelerden de biyopsi alınması önerilir (141,142). Biyopsi sayısının 6-9'a ulaşması ile tanısal hassasiyetin %100'e yaklaştığı bildirilmiştir (158).

Histolojide ≥15 eozinofil/büyük-büyütme tanı için gereklidir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: A).** Ayrıca diğer gastrointestinal bölgelerde eozinofili olmamalı ve eozinofilinin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Rutinde yalnız hematoksilen eozinle yapılan inceleme yeterli olmayabilir. Bazal hücre hiperplazisi, papillalarda uzama, eozinofilik mikroabseler, eozinofilik granüller, subepitelyal fibrozis, lenfosit, mast hücre infiltrasyonu da EoÖ düşündüren diğer histolojik bulgulardır (141,159,160) **(Kanıt düzeyi II, Öneri düzeyi C).**

Histolojik değerlendirme ile %99 spesifite, %80 sensitivite ile tanı konulabilir. Semptomlar histoloji ile tam korele değildir. Bu nedenle hastaların izlemi de histolojik kriterlere göre yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi II, Öneri düzeyi C).**

Baryumlu üst gastrointestinal seri grafiler veya özofagografi, beslenme problemleri, disfaji, besin takılması olan hastalarda daralma gibi anatomik problemlerin saptanmasında yardımcı olabilir. Ayrıca ÖGD öncesi özofagografinin özellikle darlık olan hastalarda perforasyon gibi komplikasyonların önlenmesinde yararı olabilir (161). Ancak rutin tanısal test olarak kullanılması önerilmemektedir (141,142).

EoÖ'te besin ve aeroalerjenlerin test edilmesinde deri prik testi, spesifik IgE ölçümü, atopi yama testi kullanılabilir. Bu testlerle besinlere akut reaksiyon verebilecek hastaların saptanması ve tedavinin özelleştirilmesi sağlanabilir.

Rutin klinik uygulamaya girmemiş ama tanı-takip ve tedavide yardımcı olabilecek bazı yöntemler de vardır. Bunların arasında endoskopik USG, özofageal manometri, EndoFLIP (endoluminal fonksiyonel lümen görüntüleme probu), "String test", Cytosponge sayılabilir (143).

Özetle EoÖ için tanı kriterleri:

- Özofageal disfonksiyona ait semptomlar
- Özofagus biyopsisinde karakteristik olarak ≥ 15 eozinofil/büyük büyütme alanı olan eozinofilden baskın inflamasyon
- Mukozal eozinofilinin özofagusla sınırlı olması ve 2 aylık proton pompa inhibitör tedavisi sonrası devam etmesi
- Özofageal eozinofilinin ikincil nedenlerinin dışlanmış olmasıdır (143)
- Tedaviye alınan yanıt (diyet eliminasyonu, topikal steroid uygulanması) tanıyı desteklemekle beraber tanı için şart değildir (141,142)

Ayırıcı Tanı:

Proton pompa inhibitörüne yanıt veren özofageal eozinofili ve GÖRH'dan ayırıcı tanı yapmak zor olabilir.

Proton pompa inhibitörüne yanıtlı özofageal eozinofili: Özofageal semptomları ve özofageal eozinofili bulguları olan hastalarda 2 aylık yüksek doz proton pompa inhibitör tedavisine semptomatik ve histolojik yanıt alınması ile proton pompa inhibitörüne yanıtlı özofageal eozinofili tanısı konulabilir. Bu hastalarda özofageal eozinofilinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak özellikle son yıllarda erişkinlerde yapılan incelemelerde proton pompa inhibitörüne yanıt veren vakaların ayrı bir antite değil de EoÖ'in bir formu olabileceği üzerinde durulmaktadır **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: A).** Çocuklarda ise daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

Gastroözofageal reflü hastalığı EoÖden ayrı bir durumdur, birlikte görülebilir veya iki yönlü birbirlerini etkileyebilirler. Gastroözofageal reflü hastalığı açısından ayrıntılı değerlendirme yapılması uygundur (141-143).

Laboratuvar bulguları:

Periferal eozinofili %30 vakada bulunur. Alerji ile yakın ilişkisi bilindiğinden alerji-immünoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesi uygundur. Alerji uzmanlarının komorbid alerjik hastaların tespitinde, hastalığın tanımlanması, tedavisi ve takibindeki yeri çok önemlidir. Deri prik testi ve/veya RAST %53-73 pozitiftir. Serumda; IgE düzeyleri, periferik eozinofili, eozinofilik katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin düzeyleri yardımcı olabilir ancak

hastalıkla korele değildir. Bu testler tanı ve tedavinin izleminde yol gösterici değildir (143,157) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: A).**

Tedavi edilmediğinde devam eden inflamasyonla beraber striktür ve fonksiyonel bozukluklar gelişebilir. Hipereozinofilik sendromlar, inflamatuar bağırsak hastalıkları, özofagus atrezisi, bağ dokusu hastalıkları ile de ilişkili değildir. Prekanseröz olduğuna dair kanıt yoktur. Hastalık nedeni ile hastaların psikososyal fonksiyonları ve hayat kalitesinde düşüklük söz konusu olabilir (157).

2) Eozinofilik gastroenterit

Mide ve ince bağırsaklarda eozinofilik infiltrasyonla giden nadir ve idiopatik, bazen relapslarla giden inflamatuar kronik bir hastalıktır. Erkeklerde ve çocuklarda daha fazla görülür, 3. dekatta en sık olmakla beraber her yaşta olabilir.

Prevalansı ile ilgili sınırlı bilgi olmakla beraber ABD'de 8.4-28/100000 olarak rapor edilmiştir ancak son 50 yılda insidansta hafif bir artış olduğu gözlenmektedir (162). Hem IgE hem de IgE aracılı olmayan immün mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (163).

Klinik:

Hastaların yarısında astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ilaç, besin, polen alerjisi gibi atopik durumlar vardır. Ailesel atopi öyküsü sıktır (%64). Bazı vaka raporlarında çölyak hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi bildirilmiş ve hastalığın alerjik reaksiyona yanıt olarak oluşan immün disregülasyonla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Diyet kısıtlaması EoÖ'e göre daha az etkili olmakla beraber hastalarda en sık birlikte görülen alerji besin duyarlılığıdır.

Eozinofilik infiltrasyonun etkilediği tabakaya göre mukozal, musküler ve serozal tutulum olarak sınıflandırılabilir. Klinik belirtiler tutulan bölge ve histolojik tabakaya göre değişir. Özofagustan kolona kadar tüm GIS etkilenebilir. En sık tutulan yer mide ve proksimal ince bağırsaktır.

En sık görülen form mukozal tutulumdur. Karın ağrısı, bulantı, kusma, erken doyma, ishal, kanama ve anemi, protein kaybettiren enteropati, büyümede duraklama, malabsorpsiyon (bebeklerde), yemeyi reddetme, karın şişkinliği, gaz, gecikmiş puberte, amenore gibi semptomlar görülür. Çocuklarda en sık kilo kaybı ve protein kaybettiren enteropati ile prezente olur.

Musküler tutulum ikinci sıklıkta görülen durumdur. İntestinal duvarın kalınlaşmasına bağlı olarak obstrüksiyonlar (mide çıkışı obstrüksiyonu, jejunum, kolon striktürleri) perforasyonlar, dismotilite, karın ağrısı görülür.

Serozal tutulum en az görülen form olmakla beraber kadınlarda daha sıktır. Eozinofilik asit, peritonit, perforasyon, obstrüksiyon, karın ağrısı, plevral efüzyon görülebilir (164). Peripapiller duodenal hastalığa bağlı pankreatit, biliyer obstrüksiyon olabilir.

Tanı:

Karın ağrısı, bulantı, kusma, erken doygunluk, ishal, kilo kaybı, periferal eozinofili ile beraber asit olan olgulardan, besin alerjisi öyküsü olanlarda şüphelenilmelidir. Gastrointestinal bulguların varlığında şüphelenme sonrası dokularda eozinofil varlığı ve diğer eozinofili yapan nedenlerin dışlanması ile tanı konulur. Endoskopik değerlendirmede nodüler veya polipoid gastrik mukoza, eritem, erozyon, ülser, peristaltizmde azalma gibi spesifik olmayan bulgular olabilir. Biyopsi hem patolojik hem de normal görülen alanlardan alınmalıdır. Yama tarzında tutulum olabileceğinden her bölgeden 4-5 biyopsi gereklidir. Normal şartlarda her sahada 25'den az eozinofil görülür. Ancak GIS'in farklı bölümlerinde normal eozinofil sayılarının farklılıklar göstermesi ve coğrafi, etnik özelliklerden kaynaklı farklılıklar, tanı güçlüğü yaratmaktadır. Genel olarak eozinofil sayısı ile ilgili tanısal net bir rakam verilememekle beraber en az 1 biyopside >20 eozinofil/büyük büyütme alanı görülmesi tanısal olabilir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**. Histolojik olarak yoğun eozinofil infiltrasyonunun olması veya eozinofillerin normalde görülmemesi gereken alanlarda saptanması (intraepitelyal alan ve kriptlerde) tanıyı desteklemektedir. Tutulum yamalı olacağından hastaların %20-40'ında eozinofilik infiltrasyon saptanamayabilir. Bebeklerde subtotal villöz atrofi görülebilir. Protein kaybı ile gidenlerde ince bağırsaklarda mast hücrelerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Musküler formda tam kat biyopsi gerekebilir (165), bu endoskopik ultrasonografi sırasında ya da cerrahi yolla elde edilebilir.

Radyolojik görüntüleme (USG, BT) çoğunlukla normal sonuçlar verir. Bazen özgül olmayan yaygın veya bölgesel duvar kalınlaşması, polip, ülser, lümende daralma, tıkanma, dismotilite, asit tanımlanabilir.

Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı, eozinofil sayısı, serum elektrolitleri, albümin, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, inflamasyon belirteçleri, (sedimentasyon hızı, CRP) değerlendirilmelidir.

Periferik eozinofili (%70-80 vakada mevcut), hafif sedimentasyon yüksekliği, hipoalbuminemi (%20-30), hipoproteinemi, demir eksikliği anemisi, IgE yüksekliği (2/3 vakada) görülebilir. Deri prik testi IgE aracılı ise yararlı olabilir ama pozitif prediktif değeri <%50'dir. Dışkı ve serum ECP, EDN, dışkıda gizli kan pozitifliği olabilir. Mukozal formda hipoproteinemi/ hipoalbüminemi dışkıda yağ serözal formda ise asit sıvısında eozinofil varlığı olabilir. Ancak bu laboratuvar değerlerinin tanı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi veya hastalığın tedavisinin takibinde kullanılması önerilmemektedir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C).**

Eozinofilik asit, çölyak hastalığı, inek sütü protein alerjisine bağlı protein kaybettiren enteropati ve hipereozinofilik sendromdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tanı konulduktan sonra alerji değerlendirmesi yapılmalıdır. Literatürde küçük seriler ve vaka bazlı raporlar olması nedeni ile hastalığın doğal seyri iyi tanımlanmamıştır. Tedavi edilmediğinde nadiren kendiliğinden gerileme olabileceği gibi ağır malabsorpsiyon ve malnutrisyona ilerleme görülebilir (165). Başvuru sırasındaki klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histolojik bulgulara dayanarak hafif, orta, ağır ve komplike hastalık şeklinde bir sınıflama önerilmektedir (166).

b) ASTIM

Astım veya izole vizing tek başına besin alerjisinde sık görülen bir bulgu değildir. Her ne kadar besin alerjenleri kronik astımda nadiren tetikleyici bir faktörse de besin antijenlerinin bronşial hiperreaktiviteyi tetiklediği gösterilmiştir (109). Yapılan bir çalışmada astımı olan çocuklarda besin ilişkili solunum reaksiyonları %6-8.5 oranında saptanmıştır (167). Besin alerjisi ve astımı olan çocuklar ağır astım açısından risk altındadır ve acil servis başvuruları ve hastaneye yatış oranları daha fazladır (168) **(Kanıt düzeyi: II).**

c) ATOPİK DERMATİT VE BESİN DUYARLILIĞI

Atopik dermatit (AD) döküntü ve kaşıntı ile seyreden kompleks, kronik bir hastalıktır ve besin alerjisi ile birlikte görülebilir. AD, besin alerjileri sınıflamasına göre mikst grup besin alerjileri arasında yer alır.

AD ve diğer atopik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır ve AD atopik yürüyüşün ilk basamağı olarak görülür **(Kanıt düzeyi: I).** Bu durum hastaların %50'sinde hayatın ilk 1 yılında görülürken %50-80'sinde ileri yaşlarda alerjik solunum yolu hastalığı gelişir (169).

Besin alerjisi özellikle süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde AD gelişimi ve süregenliği ile ilişkilidir (170,171). Erken başlangıçlı ve ağır AD'li hastalarda besin alerjisi olma ihtimali daha yüksektir (172). Deri, besin hipersensitivite reaksiyonları içerisinde en çok tutulan organdır (173). Duyarlı bireylerde, besin alerjenine maruziyet sıklıkla ürtiker, kaşıntı ve egzama lezyonlarında alevlenmeye neden olur. Duyarlanma ve takip eden alerjik reaksiyonlar herhangi bir besine karşı olmakla birlikte en sık süt, yumurta ve kuruyemişlerle görülür. Bazı besinlere karşı tolerans gelişirken, yer fıstığı, fındık ve kabuklu deniz ürünleri alerjisi adölesan ve erişkin yaşlara kadar devam ederek AD semptomlarını kötüleştirebilir.

Epidemiyoloji:

AD'li hastalarda besin alerjisi prevalansı hastanın yaşı ve AD şiddetine göre değişir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada yüksek besin spesifik IgE değerleri ile erken başlangıçlı AD ve artmış hastalık şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir (174). Bu grupta hayatın ilk üç ayında ağır AD olan hastaların inek sütü, yumurta ve yer fıstığı spesifik IgE değerleri pozitif ve besin alerjisi gelişim riskleri en yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada, bazı bebeklerdeki duyarlanmanın AD gelişimini öngörürken, bazılarında ise AD'nin duyarlanma gelişimini öngördüğü gösterilmiştir. Besin alerjisi prevalansı üzerine bir meta-analizde orta-ağır AD olan çocukların %37'sinde besin alerjisi rapor edilmiştir (8). Benzer şekilde, Amerika'da alerji ve dermatoloji kliniklerine sevk edilen 165 AD'li çocuğun %35'inde besin alerjisi saptanmıştır (173). Fransa'da AD'li 250 çocuğun yer aldığı bir araştırmada daha küçük yaşlarda görülen ağır AD ile besin alerjisi arasında korelasyon saptanmıştır (175). Erişkin verileri ise kısıtlıdır, AD'de besinlerin prevalans ve rolü üzerine yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patofizyoloji:

20.yy'ın başlarında Schloss, Talbot ve Blackfan diyetlerinden bazı besinleri çıkardıktan sonra AD lezyonlarında iyileşme gösteren bazı vaka sunumları yayınlamışlardır (176-178). Takip eden yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen klinik ve laboratuvar sonuçları

da mevcut ilişkiyi doğrulamıştır. AD patogenezinde yer alan iki önemli özellik kütanöz inflamasyon ve epidermal bariyer fonksiyonunda bozukluktur. İlave olarak genetik faktörler de hem AD hem besin alerjisi patogenezinde yer alır (179). AD gelişiminde hem adaptif hem innate immünite rol alır. AD ile ilişkili alerjik inflamatuar yanıtlar Th1 ve Th2 hücreleri içeren antijen ile indüklenen değişikliklerden kaynaklanır. Araştırmalar alerjenle indüklenen hipersensitivite reaksiyonlarının eozinofiller, monositler ve lenfositlerin doku (ör; deri) infiltrasyonu ile karakterize olduğunu göstermiştir (8,175). Akut AD lezyonlarını infiltre eden lenfositlerdeki sitokin ve kemokin ekspresyon paterni ağırlıklı olarak Th2'dir (IL-4, IL-5, IL-13) (180,181). Epidermal, myeloid kökenli dendritik hücreler AD'li inflame doku biyopsilerinde saptanan yüksek-affiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) eksprese ederler. Bu hücreler alerjeni AD mekanizmasında önemli olan Th1, Th2 ve T regülatör hücrelere sunarlar (182). İlave olarak, IgE taşıyan langerhans hücreler T hücrelere alerjen sunulmasında çok etkilidir ve kronik AD lezyonlarında Th1/Th2 hücre aktivasyonuna yol açarlar. Bu veriler spesifik IgE antikoru, Th1 ve Th2 sitokin/kemokinlerin birlikte AD patogenezinde rol aldığını destekler. AD patofizyolojisinde besin spesifik T hücrelerin rolü yıllardır dikkate alınmaktadır. Atopi yama testi etkilenmiş alanda spesifik alerjenler ve takiben oluşan T hücre aktivasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Besinlere karşı geç reaksiyonu olan bazı hastalarda reaksiyonların langerhans ve dendritik hücrelerde eksprese edilen yüksek-afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla hem IgE üretimi hem de geç-tip hipersensitivite reaksiyonlarının oluşumunu destekleyen alerjen spesifik T-hücre yanıtlarına yol açtığı öne sürülmektedir. Yama testi sonuçlarında saptanan alerjen spesifik T hücre infiltrasyonu AD patogenezinde T hücrelerin yer aldığını göstermektedir (183).

AD patogenezinde yer alan diğer önemli özellik epidermal bariyer fonksiyonu bozukluğudur. Epidermal bariyer disfonksiyonuna yol açan filaggrin gen mutasyonları AD gelişimi, hastalığın ilerleyişi ve şiddeti ile bağlantılıdır (184). Epidermal bariyer disfonksiyonu alerjenlerin deri yoluyla penetrasyonunun artmasına ve böylelikle derinin besin ve havayolu alerjenleri ile duyarlanma için potansiyel bir yol olmasına neden olmaktadır. Fox ve arkadaşları ev halkının fıstık tüketimi ile fıstık alerjisi gelişimi arasında doza bağımlı bir ilişki tanımlamışlardır (185). Fıstık alerjili çocukların alerjisi olmayan çocuklara göre çevresel fıstık maruziyeti anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Filaggrin gen mutasyonlarını araştıran çalışmalar atopik dermatit ve besin alerjileri gibi diğer atopik hastalıklara artmış yatkınlık arasında genetik bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Ancak her filaggrin mutasyonu olan hastada AD gelişmediği gibi, AD'li her hastada da filaggrin mutasyonu bulunmayacağı akılda tutulmalıdır. AD ve besin alerjisi ilişkisini inceleyen diğer genetik mutasyon çalışmaları iki önemli hastalık üzerinde durmaktadır. IPEX sendromu (immün disregulasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı) otoimmün enteropati, endokrinopati, ağır dermatit, serum IgE yüksekliği ve çoklu besin alerjisi ile karakterize ölümcül bir hastalıktır ve FOXP3 (forkhead box P3) proteinini etkileyen genetik mutasyondan kaynaklanır (186). FOXP3 geni oral tolerans ve besin alerjisi gelişiminde önemli olan T regülatör hücrelerin gelişiminde önemli rol oynar. Benzer şekilde serin proteaz inhibitörü Karzal tip 5 (SPINK5) genindeki mutasyon, AD-benzeri lezyonlar ile karakterize otozomal resesif Netherton sendromu ile ilişkilidir (187). Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, AD ve besin alerjisi olan çocuklarda SPINK5 mutasyonu ile ilişki saptanmıştır. AD'i olan 453 çocuğun yer aldığı "Early Treatment of the Atopic Child (ETAC)" kohortunda ise IL-13 sitokin genindeki değişiklikler besinlere erken duyarlılık ile ilişkili bulunmuştur (188). Bu genetik çalışmalar besin alerjisi ve AD'nin genetik olarak ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Klinik açıdan AD ve Besin Alerjisi

Pek çok alerjik ve alerjik olmayan tetikleyiciler AD'i alevlendirebilir. Besin alerjisinin AD gelişimi ve ilerleyişine olan etkisi yıllardır araştırılmaktadır. Klinik çalışmalar duyarlı olunan besinin eliminasyonundan sonra AD lezyonlarında iyileşme ve tekrarlanan besin yükleme testleri sonucunda ise lezyonlarda kötüleşme olduğunu göstermektedir **(Kanıt düzeyi: I)**.

AD'li 2-8 yaş arası çocukların yer aldığı bir çalışmada süt ve yumurta eliminasyonu ile alerjisi olan hastaların üçte ikisinde belirgin düzelme görülmüştür (189). Sampson ve arkadaşlarının AD'li 34 hastayı içeren ve bunların 17 tanesinde çift-kör plasebo kontrollü besin yükleme testi ile besin alerjisinin kanıtlandığı çalışmalarında hastalar 1-4 yıl arasında takip edilmiş ve bu sürede kontrol grubunda besin alerjisi nedeniyle eliminasyon yapan hastaların AD kliniğinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (170). Lever ve arkadaşlarının 55 yumurta alerjisi ve AD'i olan çocuğu içeren randomize kontrollü çalışmalarında diyet eliminasyonu yapılanlarda kontrol grubuna göre etkilenen alan ve semptom skorlarında anlamlı düşme olduğu gösterilmiştir (190).

Tablo 20. AD ve besin alerjisi olan hastalarda laboratuvar incelemesi

■ Pozitif besin yükleme testleri sonrası:
Plazma histamin konsantrasyonlarında artış
Plazma eozinofil ve eozinofil ürünlerinde aktivasyon artışı
■ Alerjisi olan besini tüketen hastalarda:
Spontan bazofil histamin salınımında artış
Besin duyarlı hastalarda bazofilleri aktive eden histamin-salınım faktörleri
■ Süt alerjisi olan hastalarda:
Süt-spesifik aktive kütanöz lenfosit antijen ekspresyonunda artış
■ Süt ve yer fıstığı alerjisi olan hastalarda:
Prognoza katkısı olan IgE bağlayan epitopların ekspresyonunda farklılaşmış yapılar

İmmünolojik açıdan AD ve Besin Alerjisi İlişkisi

İmmünolojik mekanizmaları araştıran çalışmaların sonuçları AD patogenezinde besin-spesifik IgE'nin rolünü desteklemektedir (Tablo 20). AD'li pek çok hastada total IgE ve besin-spesifik antikorların konsantrasyonlarında yükseklik vardır. Bundan 50 yıl önce oral olarak alınan besin antijenlerinin gastrointestinal bariyere penetrasyonu sonrası dolaşım yolu ile derideki IgE-taşıyan mast hücrelere taşındığı gösterilmiştir (191). Yakın zamanda çalışmalarda, besin-spesifik IgE'si pozitif olan çocuklarda besin yükleme testleri sonrası plazma histamin konsantrasyonları ve eozinofillerin aktivasyonunda artış görülmüştür (192,193). AD'li çocuklarda kronik olarak alerjik besinin alınmasını takiben periferik kan bazofillerinde bakılan *in vitro* spontan bazofil histamin salınımı, alerjisi olmayan AD'li çocuklara veya normal popülasyona göre artmış bulunmuştur (194). Aynı besin alerjili çocuklarda diyet eliminasyonu sonrası deri lezyonlarında iyileşme ve spontan bazofil histamin salınımında anlamlı düşme görülmüştür. İlave olarak kütanöz lenfosit ilişkili antijen (CLA) E-selectin ile etkileşir ve T hücrelerini deriye doğru yönlendirir. Süt alerjisi ve AD olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada süt alerjisi ve AD olan çocukların kazein-reaktif T hücrelerinde CLA ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (195).

Önemli olarak; besin alerjisinin özellikle tedaviye dirençli AD'i olan süt ve oyun çocuklarında AD'in gelişimi, ilerleyişi ve devam etmesindeki rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Orta-ağır AD'i olan çocukların üçte birinde besin duyarlılığı saptanmaktadır ve bu açıdan hastaların değerlendirilmesi gerekir. AD'li çocuklarda en sık saptanan besin alerjisi yumurtadır; inek sütü, yumurta ve yer fıstığı IgE aracılı reaksiyonların %75'inden sorumludur. AD ve yumurta alerjisi olan çocuklar solunum alerjileri ve astım açısından daha yüksek riske sahiptir. Besin alerjisi olan çocuklarda alerjik olan besinin uygun tanı yöntemleri ile diyetten çıkarılması ile AD lezyonlarında anlamlı düzelme sağlanması beklenmektedir **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: B)**.

B5. NON-IGE ARACILI (IGE ARACILIKLI OLMAYAN) BESİN ALERJİLERİ

Besin protein ilişkili enterokolit, proktokolit, enteropati

IgE aracılı olmayan besin alerjileri, gastrointestinal sistemi (GİS), deriyi (dermatitis herpetiformis) ve solunum sistemini (Heiner sendromu) etkileyebilir (196). Bu tip besin alerjilerinde besin ilişkili spesifik IgE üretimi sözkonusu değildir. Gastrointestinal sistemi etkileyen non-IgE aracılı besin alerjileri; besin proteini ilişkili enterokolit, besin proteini ilişkili proktokolit, besin proteini ilişkili enteropati (BPE) ve çölyak hastalığıdır. Bu hastalıklar benzer semptomlar göstermesine rağmen klinik özellikleri, semptom paternleri ve klinik seyirleri ile birbirlerinden ayrılırlar. Hastalıkların ayırt edilmesi hem akut hem de kronik tedavi yaklaşımı için önemlidir.

IgE aracılı reaksiyonlar ani başlangıçlıdır, genellikle besin alımından sonra ilk 1 saat içinde bulgular görülür. Ürtiker-anjiyoödemden anafilaksiye kadar değişen ciddiyette olabilir. IgE'ye bağlı olmayan reaksiyonlarda ise semptomlar günler hatta haftalar sonra başlar. GİS'i ilgilendiren alerjik hastalıkların büyük çoğunluğunda IgE

aracılı olmayan mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. IgE aracılı olan hastalıklara kıyasla mekanizması net anlaşılmış olmayan bu grupta tanı daha karmaşıktır (197).

Aşağıdaki bölümde alerjik proktokolit, enterokolit ve enteropatiye ilişkin klinik bulgular özetlenmiştir.

1. Besin Proteini ilişkili Alerjik Proktokolit (BPİAP)

Sağlıklı görünen süt çocuklarında sık karşılaşılan, genellikle yaşamın ilk 6 ayında mukuslu, kanlı gaita ya da ishal bulguları ile ortaya çıkan klinik tablodur. Bu hastalar genel durum ve büyüme gelişme açısından çok iyi durumda bebeklerdir. Genellikle tanı infantil kolik ya da anal fissür gibi hastalıklarla karışabilmektedir. Olguların yarısından fazlası anne sütü ile beslenmektedir. Tetikleyen besin, en yüksek oranda anne sütü aracılığı ile geçen inek sütü proteini ya da soya olarak bildirilmektedir (196,198,199). Formula ile beslenen süt çocuklarında da yine inek sütü proteini ile ilişkili olarak klinik tablo gelişebilmektedir. Belirgin ishal hastaların sadece %28.3'ünde görülür. Artmış gaz varlığı, aralıklı kusma, ağrılı defekasyon ve karın ağrıları da gözlenebilir. Ancak hastalarda sistemik semptom gözlenmez. Non-IgE aracılı gelişen alerjik proktokolit gibi tabloların, gastrointestinal sistemin olgunlaşmasında gecikme, intestinal permeabilitede artış ve genetik yatkınlık nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (196,198,199).

Bu hastalarda atopik dermatit gibi deri alerjilerinin sıklığının sağlıklı popülasyona oranla belirgin olarak daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (200,201). Hastaların laboratuvar tetkiklerinde nadiren hipoalbuminemi, eozinofili ya da anemi saptanabilir (199,200). Tanıda iyi bir öykü alınması ve fizik muayene bulguları esastır. Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile bulguların tamamen düzeldiğinin gösterilmesi önemlidir. Ayrıntılı klinik öykü semptomların ortaya çıkma zamanı, şiddeti, aile öyküsü, eşlik eden diğer alerjik hastalıkların varlığı gibi bilgileri içerecek şekilde detaylandırılmalıdır (15) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Hastalarda kanamaya neden olabilecek sistemik hastalık ve koagülasyon defekti olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Genellikle şüpheli besinin kesilmesinin ardından 72 saatte kanamanın sonlandığı gözlenmektedir. Protein hidrolizat formula ile beslenen bebeklerde beslenmenin aminoasit bazlı formula ile değiştirilerek gözlemlenmesi gerekmektedir (15) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**. Bu hastalığın tanısı için endoskopik inceleme ve biyopsi yapılması önerilmemektedir (202). Alerjik proktokolitlerde temel özellikler Tablo 21'de verilmektedir. Rektal kanama ile gelen bebeklerde ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar ise Tablo 22'de özetlenmiştir (203).

Tablo 21. Alerjik proktokolitlerin özellikleri

Genellikle bulgular ilk 6 ayda ortaya çıkar.
Genel durumu iyi olan normal görünümlü infantta gaitada kanama ve/veya ishal olabilir.
Anne sütü veya formula ile beslenen infantlarda daha sık görülür.
Tanı detaylı öykü ile konur (Deri testi ve spesifik IgE negatif).
Tedavi eliminasyondur, eliminasyon ile semptomlar 48-72 saatte düzelir.
Tolerans genellikle 1 yaş civarında gelişir.

Tablo 22. Bebeklerde rektal kanama ayırıcı tanısı

Hafif-Orta	**Ağır**
Anal fissur	Sepsis
Perianal dermatit, ekskoriasyon	Nekrotizan enterokolit
Gastrointestinal enfeksiyonlar (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, parazitler)	Hirschprung's hastalığı
Koagülasyon hastalıkları	İnvajinasyon
Vitamin K eksikliği	Besin proteinine bağlı enterokolit sendromu

2. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPİES)

Genellikle yaşamın ilk üç ayında klinik bulguların ortaya çıktığı, hem ince hem de kalın bağırsakların inflamatuar olaya katıldığı, sıklıkla uzamış ishal ve kusmalar ile prezente olan klinik tablodur. Sıklıkla inek sütü proteini sorumlu tutulmaktadır. Hastalarda büyüme gelişme geriliği, anemi, hipoalbuminemi, ileri olgularda hipotansiyon, dehidratasyon gibi tablolar gelişebilmektedir. Sorumlu besin proteininin diyetten çıkarılması ile tüm bulgularda dramatik düzelme sağlandığı gösterilmiştir (15) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**. Dışkı incelemelerinde lökositler ve eozinofillerin varlığı ve redüktan madde pozitifliğine rastlanmaktadır (204). Tanısında detaylı bir hikaye (15) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)** ve fizik muayenenin yanında eliminasyon diyetine verilen yanıt **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)** ve besin yükleme testlerinden **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)** yararlanılabilir (15,208). Bu hastalarda alerji deri testlerinin tanıda yardımı olmamaktadır. Besin spesifik IgE ölçümü hastaların %4-30`unda pozitif saptanabilmesine karşın hastalığın tanısı için kullanılması uygun değildir (206,207). Bu hastalarda tolerans durumunu değerlendirmek için 12-24 ay gibi sürelerde besin yükleme testlerini tekrar etmek gereklidir (15,208) **(Kanıt düzeyi V, Öneri düzeyi: D)**. Besin proteinlerinin tetiklediği enterokolit sendromunda temel özellikler Tablo 23'te verilmektedir.

Akut ve kronik besin proteinlerinin tetiklediği enterokolit sendromunun bulguları ise Tablo 24'te özetlenmiştir (203).

3. Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE)

Diğer gastrointestinal alerjik hastalıklara göre daha gürültülü olabilecek bir klinik tablo ile karakterizedir. Şiddetli kusma, malabsorpsiyon, büyüme geriliği ortaya çıkabilecek bulgularındandır. Bu tablo abdominal distansiyon, ödem, hipoalbumineminin görülebileceği protein kaybettiren bir enteropatidir. Tanıda ayrıntılı öykü ve klinik bulgular esastır (15) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

En sık inek sütü, daha seyrek olarak soya, yumurta, buğday ve deniz ürünleri duyarlılığı sorumlu tutulmaktadır.

Tablo 23. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromunun temel özellikleri

İnek sütü bazlı formula ile beslenen infantlarda ortaya çıkar (Anne sütü alanlarda çok nadirdir)
Besin alındıktan kısa süre sonra (Akut dönem, 2-3 saat) fazla miktarda kusma, dehidratasyon ve letarji (%15-20) gelişir
Kronik dönemde büyüme geriliği, hipoalbuminemi eşlik edebilir
Sorumlu besin diyetten çıkarıldıktan sonra bulgular düzelir
Deri testi ve besin sIgE negatif bulunur

Tablo 24: Akut ve kronik besin proteini ilişkili enterokolit sendromunun bulguları

	Kronik	Akut
Besin alımı	Sürekli olarak tüketilen besinler ile tetiklenir.	Aralıklı olarak tüketilen veya uzun aradan sonra tüketilen besinler ile ilişkilidir.
Semptomların başlangıcı	Aralıklı kusma, kan veya mukus içeren ishal, kilo kaybı, büyüme geriliği	Şüpheli besin tüketimi sonrası 1-3 saat içinde kusma, solukluk, letarji, bazı hastalarda 5-8 saat içinde ishal
Semptom ve bulgular	Aralıklı kusma İshal Letarji Solukluk Kilo kaybı Büyüme geriliği Kanlı dışkılama Abdominal distansiyon Dehidratasyon	Tekrarlayıcı kusma (%95-100) Letarji (%75-85) Solukluk Dehidratasyon İshal (%25-40) Tekrarlayan, projektil defalarca kusma Kanlı dışkılama Abdominal distansiyon Hipotansiyon (%15-25) Hipotermi

Tablo 25. Besin proteini ilişkili enteropati ve çölyak hastalığının özellikleri

Sıklık	Enteropati: Sıklık bilinmiyor Çölyak: 1/85-1/300 (ort 1/100)
Başlangıç yaşı	Enteropati 2 ay – 2 yaş (En sık ilk 12 ay) Çölyak >6 ay
Sorumlu besin proteinleri	Enteropati: Süt, soya, pirinç, yumurta, tavuk, balık Çölyak: Buğday, arpa, çavdar, yulaf (Gluten)
Belirtiler	İshal, kusma, büyüme geriliği, ödem, malabsorpsiyon sendromu, protein kaybettiren enteropati
Fizik muayene	Büyüme geriliği, ödem, abdominal distansiyon
Laboratuvar	Anemi, demir eksikliği, hipoproteinemi, vitamin K eksikliği, steatore, laktaz eksikliği
Tanı	Klinik ve endoskopi (Biopsi) Seroloji: Çölyakla ayrımında yardımcı
Tedavi	Enteropati: Neden olan besinin diyetten çıkarılması Çölyak: Glutensiz diyet
Prognoz	Enteropati: İlk 2 yılda düzelme Çölyak: Ömür boyu

Tablo 26. Enterokolit, proktokolit ve enteropatinin klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Enterokolit	Proktokolit	Enteropati
Klinik bulguların başlangıç yaşı	Günler-1 yıl	Günler-6 ay	2-24 ay
Semptomlar			
Kusma	Belirgin	Yok	Ara ara olabilir
İshal	Ağır	Orta	Nadir
Kanlı dışkılama	Ağır	Orta	Nadir
Ödem	Akut, ağır	Yok	Orta
Şok	%15-20	Yok	Yok
Büyüme geriliği	Orta	Yok	Orta

Formula ile beslenen çocuklarda anne sütü alanlara göre daha sık görülmektedir. Dışkıda yağ ve redüktan madde pozitifliği görülebilir. Çölyak hastalığından farklı olarak bu hastaların bulguları genellikle 2 yıl içerisinde düzelmekte ve bu hastalarda ileride malignite riski artmamaktadır (209,210). Tablo 25'te besin proteini ilişki enteropati ve çölyak hastalığının özellikleri verilmiştir (209,210).

IgE aracılı olmayan gastrointestinal sistem alerjilerinden enterokolit, proktokolit ve enteropatinin klinik özellikleri aşağıdaki Tablo 26 'da özetlenmiştir (211).

B6. BESİNLERLE OLUŞAN DERİ HASTALIKLARI

Besin alerjisi, alınan besine karşı değişik şiddette klinik ve immünolojik etkilere neden olur (4). Besin alerjisinin belirtileri oldukça çeşitlidir ve besin proteininin gastrointestinal sistem, immün sistem ve hedef organların arasındaki kompleks etkileşime bağlı gelişir. Besinler, başlangıçta gastrointestinal mukozayla temas etmesine rağmen sıklıkla gastrointestinal sistem dışında daha uzak organlarda alerjik belirtilere neden olur. Deri, besin aşırı duyarlılık reaksiyonlarında en sık etkilenen organlardan biridir. Besin reaksiyonlarının deriyi ilgilendiren klinik bulguları, IgE aracılı (ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı ve eritematöz morbilliform döküntü), IgE aracılı olmayan (kontakt dermatit ve dermatitis herpetiformis) ve mikst tip reaksiyonlar (atopik dermatit) şeklinde görülebilir (104).

1. Kontakt Ürtiker

Akut ürtiker, gastrointestinal sistem yoluyla antijenlerin alınması ile veya besine topikal olarak temas edilmesi

ile ortaya çıkabilir. Besin proteinleri ayrıca pişirme sırasında toz, buhar veya aerosol halinde doğrudan deriyle temas edebilir (212). Reaksiyon lokal olarak başlasa da sistemik semptomlara ilerleyebilir. Kontakt reaksiyonlar immünolojik veya non-immünolojik olarak iki gruba ayrılır. İmmünolojik (alerjik) kontakt ürtikeri ani tip (IgE aracılı) hipersensitiviteyle gelişirken, alerjik olmayan kontakt dermatit direkt uyarı ile mast hücrelerinden histamin gibi vazoaktif maddelerin salınması ile ortaya çıkar (213). Her iki formda da benzer şekilde eritematöz bir zemin üzerinde hızla başlayan sınırları belirgin kabarıklık gözlenir. Genellikle temas sonrası ilk bir saat içinde ürtiker gelişip iz bırakmadan 24 saat içinde kendiliğinden geriler. Temas sonrası bulgular hızlı geliştiği için etken genellikle kolay saptanır. Her iki tip de daha çok mesleki nedenli besin teması nedeniyle bildirilmiştir. En sık neden olarak deniz ürünleri, çiğ et, sebze ve meyveler olarak saptanmıştır (214). Non-immünolojik temas ürtikerine ise, histamin veya histamine benzer içeriği yüksek besinler (lahana turşusu, ton balığı), direkt histamin salınımına neden olan (çilek) veya alkolsüz içeceklerde, sakızda veya fırınlanmış besinlerde bulunan diğer katkı maddeleri (benzoik asit, sorbik asit, sinnamik asit, sinnamik aldehit ve Peru balsamı) neden olmaktadır (215). Tanıda serum spesifik IgE düzeyleri, deri prik ve yama testi yardımcı olabilir (216) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: C)**. Tedavide önemli olan etkeni uzaklaştırmaktır. Medikal tedavide antihistaminler kullanılabilir (217) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

2. Kontakt Dermatit

Ürtiker dışında besin ile temas sonrası irritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit, protein kontakt dermatit, foto kontakt dermatit (fototoksik ve fotoalerjik) ve sistemik kontakt dermatit gibi reaksiyonlar gelişebilir. En sık irritan kontak dermatiti (İKD) görülür. Daha önceden duyarlanma gerektirmeksizin ajanın direkt toksik etkisi sonucu gelişir. T lenfosit aktivasyonuna neden olan proenflamatuvar mediatörlerin (TNF-α, IL 1) salınması ile deri bariyerinin bozulması ve immün sistemin aktivasyonu patogenezde rol oynar (218). Atopi, kontakt dermatit yatkınlığına neden olmaktadır. Özellikle AD'li hastalarda deri bariyer fonksiyonundaki değişiklikler nedeniyle artmış risk söz konusudur (219). Besinlerden İKD'ye neden olan sarımsak, soğan, baharatlar, narenciye, patates, ananas, mısır, turp, havuç ve hardal sayılabilir. Baharatlar ve yağları da irritan olarak bilinirler (220).

Alerjik kontakt dermatiti (AKD) irritan kontakt dermatitten ayırmak zor olabilir. AKD'de şiddetli kaşıntı, vezikül şeklinde şişlik ile daha hızlı başlayan bir klinik gözlenir. İKD'de, AKD'den farklı olarak lezyonların sınırları genellikle daha keskindir. Ek olarak AKD'de, sekonder yayılım olarak bilinen ve alerjenle temas etmeyen vücudun diğer kısımlarında ek lezyonların geliştiği bir fenomen de gözlenebilir (213).

AKD, temas sonrası duyarlı bir kişide ortaya çıkan, derideki (tip 4) gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonudur. AKD genel olarak yaygın olmasına rağmen, besine bağlı AKD nadir olarak görülür (213). Sorumlu antijenler genelde haptenleşme gerektiren düşük molekül ağırlıklı maddelerdir. Besin ile ilgili AKD' nin klasik örneği mango dermatitidir. Mango dermatiti en çok ağız çevresinde ve ellerde görülür. Mangonun soyulması, yaprakları veya köküne temastan sonra gelişir (220).

Protein kontakt dermatiti, tip 1 ve gecikmiş (tip 4) alerjik reaksiyon kombinasyonudur. AD gibi epidermisin hasarlı olduğu klinik durumlarda besinin yapısında bulunan yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin deriden penetre olması ile meydana gelir. Besinle temastan 30 dakika sonra ürtiker, eritem ve kaşıntı olup, ardından kronik nükseden egzamatöz dermatit gözlenir (104). En sık çiğ deniz ürünleri, yumurta ve un ile temastan sonra bildirilmiştir (220).

Fotokontakt dermatit, güneşe maruz kalınması ile yiyeceklerin irritan (fototoksik) veya alerjene (fotoalerjik) dönüşmesi sonucu gelişir. Bu dönüşüm genellikle 320-400 nm dalga boyu ultraviyole ışın ile gerçekleşir (213). Fototoksisite daha yaygındır, pek çok bitki fototoksik bir yanıt oluşturabilir. Klasik olarak limon suyuna temas sonrası olmakla birlikte pek çok bitki ailesi psoralenler içerir. Bu maddeler, güneşe maruz kalan alanlarda aylarca sürebilen eriteme neden olabilir (220).

Fotoalerjik kontakt dermatit, güneşe maruz kalmış bölgelerde alerjik kontakt dermatite benzer bir lezyon şeklinde görülür. AKD'de olduğu gibi lezyonların sınırları zayıf olup, güneşe maruz kalmamış kapalı bölgelere yayılabilir. En sık sarımsakta bulunan diallil disülfite bağlı görülür (221).

Sistemik kontakt dermatit (SKD); duyarlı olan kişinin alerjene oral, parenteral ya da solunum yolu gibi deri dışındaki yollardan teması sonrası ortaya çıkar. Sarımsak, soğan, otlar, balıklar, kaju, çeşitli baharatlar ve besin katkı maddeleri gibi birçok besin sistemik kontakt dermatitten

sorumlu olarak tanımlanmıştır. En çok bilinen katkı maddeleri nikel ve Peru balsamıdır (104). Nikel daha çok veziküler el dermatitine neden olurken Peru balsamı ise lokalize veya yaygın olarak dermatite neden olur. Bilinen deri teması olmamasına rağmen; eski yama testi reaksiyon yerleri de dahil olmak üzere tekrar eden alerjik kontakt dermatit varlığında SKD'den şüphelenilmelidir (222,223). SKD'de baş ağrısı, ateş, halsizlik, yorgunluk, gastrointestinal, solunum ve vaskülitik bulgular gibi deri dışı bulgular eşlik edebilir.

Tanı

Hastalarda dermatite neden olan ajanların tespiti için ayrıntılı öykü alınması gerekir. Deri yama testi, alerjik kontakt dermatitte altın standart tanı yöntemidir (224) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Saptanan alerjenlerle topikal temas engellenmesine rağmen deri bulguları devam ediyorsa sistemik kontakt dermatit tanısı ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir (224) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Şüphelenilen alerjenin eliminasyonundan sonra deri dışı bir yolla tekrar temas ettirilmesi ile sistemik kontakt dermatit tanısı doğrulanabilir.

Tedavi

Asıl tedavi tespit edilen alerjenlerden kaçınmaktır (224) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)**. Ancak her hastada sorumlu alerjen maddelerin tespiti mümkün olmayabilir. Dermatitin evresine göre topikal tedaviler önerilir (224) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)**. Sulantılı dönemde ıslak pansuman uygulanabilir. Topikal kortikosteroidler kontakt dermatitte en etkili ilaçlardan biridir. Yan etkileri göz önüne alınarak potensi ve tedavi süresi kısa tutulmalıdır. Kalsinörin inhibitörleri 6 yaşından büyük çocuklarda kullanılabilir. Kuruluk için nemlendiriciler kullanılmalıdır. Tip 4 reaksiyon olması nedeniyle antihistaminler pek etkili olmamakla birlikte kaşıntı için kullanılabilir. Şiddetli olgularda güneş ışını tedavisi (UVB, PUVA) ve siklosporin son yıllarda denenmektedir ve önerilir (224) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)**.

AKD'in nedeni nikel, Peru balsamı veya başka bir alerjen ise ve hastanın deriye temastan kaçınmasına rağmen klinik bulguları düzelmezse, bu maddelerin 6-8 hafta süre ile diyetten çıkarılması önerilir (225) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Nikel alerjisinde düşük nikel içeren diyet önerilmektedir (225) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Bazı su kaynakları da dahil olmak üzere birçok besinin içeriğinde nikel yer almaktadır. Çok yüksek nikel içeriği göz önüne alındığında fasulye, çikolata, yerfıstığı, soya ve yulaf ezmesi içeren besinlerden tamamen kaçınılması önerilir (225) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D)**. Ayrıca paslanmaz çelik ürünlerde pişen yemeğe de nikel geçişi olmaktadır. Bu ürünler pişirme esnasında kullanılmamalıdır. Demir ve C vitamini diyetle alınan nikel emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği olan hastalara demir tedavisi ve her öğün yemeklerle birlikte C vitamini alması önerilmektedir (225) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D)**.

3. Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH); kronik relapslarla seyreden kaşıntılı, polimorfik lezyonlar ve tipik histopatolojik, immünopatolojik bulguları olan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genellikle diz, dirsek, omuz, kalça, sakral bölge, boyun, yüz ve saçlı derinin ekstansör yüzeylerinde kızarıklık, ürtiker plakları ve papüllerden oluşan simetrik, grup halindeki polimorfik lezyonlar şeklinde görülür. Hastalığa ismini veren herpetiform veziküller daha geç ortaya çıkabilir veya kısa sürede patlar; erozyon, kabuklu papül halini alır ve genellikle hastalarda görülemez. Lezyonlar gelişmeden hemen önce kaşıntı, yanma hissi yaygındır. DH'li hastalarda birçok atipik klinik de bildirilmiştir. Çölyak hastalığının spesifik deri bulgusu olarak kabul edilir. Glütensiz diyet sonrası lezyonlarda iyileşme gözlenir. Daha çok kırklı yaşlarda olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Prepubertal dönemde nadirdir. DH'te otoimmün hastalık ve lenfoma yönünden artmış risk söz konusu olduğu için doğru tanı ve teşhis önemlidir (226).

Tanı

Klinik, histolojik, immünopatolojik (doğrudan immünofloresan) ve serolojik olarak [IgA anti-doku transglutaminaz antikorları (anti-tTG) ve IgA endomisyal otoantikorlar (EMA)] tanı konulabilir (227) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**. Lezyonların klinik olarak dermatitis herpetiformis ile uyumlu olması ile birlikte serolojik olarak anti-tTG antikorunun saptanması genel olarak tanıyı desteklese de altın standart lezyon etrafındaki sağlam deriden yapılan biyopsidir (227) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**. İmmünfloresan çalışma ile papiller dermiste granüler veya bazal membran boyunca IgA depolanması gösterilmelidir. DH tanısı için gerekli olmasa da hastalara çölyak hastalığı tanısı için ince bağırsak biyopsisi yapılabilir (227) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Eşlik edebilecek otoimmün ve ilişkili hastalıklar yönünden de tarama yapılması önerilmektedir (227) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)**.

Tedavi

DH' nin öncelikli tedavisi lenfoma gelişimine karşı koruyucu olan glütensiz diyettir (227) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)**. Özellikle çocuklarda diyet uyumunu kolaylaştırmak için diyetisyenden yardım almak faydalı olacaktır. Diyet ile deri bulgularının gerilemesi ortalama iki yılı bulmaktadır. Dapson, glütensiz diyet etkili olana kadar ilk 2 yıllık dönemde DH hastaları için geçerli bir terapötik seçenektir (227) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. 1 mg/kg/ gün doz ile kaşıntı ve papül gelişimi kontrol edilebilir. Hastalar olası yan etkiler için özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyonları açısından izlenmelidir. Dapsonun en sık yan etkisi hemolizdir. İlaç başlandıktan 2 hafta sonra hastalar bu yönde izlenmelidir (228-234). Çoğu hasta 48-72 saat içinde dapsona hızlı yanıt verecektir. Bununla birlikte, dapson tedavisi enteropatiye etkisizdir. Hastalar diyet uyumu için teşvik edilmelidir (226). Dapson tedavisine alternatif olarak sülfasalazin veya sülfametoksipridazin kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin etkisi oldukça zayıftır. Kaşıntıyı azaltmada topikal steroidler veya oral antihistaminler kullanılabilir (225) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).**

4. Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD), atopi zemininde alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik inflamatuar deri hastalığıdır (235). AD çocuklarda en yaygın deri hastalıklarından biridir. Prevalansı çocuklarda %20, erişkinlerde %2-5'dir. AD etiyolojisinde başlıca genetik yatkınlık, deri bariyer fonksiyon bozukluğu, immün sistem defekti, alerjenlere ve mikrobiyal antijenlere karşı artmış immün yanıt yer almaktadır (236). Derinin bariyer proteinlerinden filaggrine ait mutasyonların deri yoluyla vücuda giren alerjen duyarlılığında artışa neden olduğu ve AD'li hastalarda besin alerjisi görülme riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Çocukluk döneminde kol ve bacakların ekstansör yüzeylerinde, bazen sulantılı bazen kabuklu lezyonlar şeklinde görülürken, ilerleyen yaşlarda ise deride kurulukla birlikte ekstremitelerin fleksör yüzeylerinin, boyun ve ellerin egzamatöz tutulumu görülür. Deri bariyerinin bozulması sonucu transepidermal su kaybı gelişir. Yaygın deri kuruluğu, AD'de olmazsa olmaz bir bulgudur. Kaşıntıya bağlı likenifikasyon meydana gelir. Alevlenmelerde genelde gözle görülen deri lezyonu olmadan kaşıntı artışı ardından eritem ve papüller gözlenir.

AD, atopik marşın genelde ilk bulgusudur. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde astım ve rinokonjonktivit gelişme riski bu çocuklarda topluma göre daha yüksektir (237,238).

AD, genellikle erken çocukluk döneminde saptanabilen besinlere spesifik IgE artışı ile ilişkilidir. Şiddetli AD olgularında besin alerjisi prevalansı daha yüksektir. Hafif AD hastalarının ise besin alerjisi riski düşüktür (239).

Tanı

Atopik dermatit tanısında spesifik bir özellik veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Aileye belirtilerin başlangıç zamanı, lezyonların ilk olarak vücudun neresinde başladığı, neler ile tetiklendiği, ailede alerjik hastalık/ atopi varlığı, çocuğun kıyafetsiz iken kaşınıp kaşınmadığı, uyku düzeni ve uykusundan kaşınma nedeniyle uyanıp uyanmadığı sorulmalıdır.

Tüm çabalara rağmen, gerek hastalığın dönem dönem alevlenmeler ile seyretmesi, gerekse tetikleyici etkenlerin alımından hastalığın alevlenmesine kadar geçen zamanın uzun olması (IgE aracılı alerjik yanıta göre) nedeni ile tetikleyici etkenlerin ortaya çıkarılması çoğu zaman oldukça zordur (239).

AD tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulur, Hanifin ve Rajka tarafından tanımlanan belirteçler sekiz ana ve 23 yardımcı ölçütten oluşur (Tablo 27) (240,241).

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve güvenilir olan SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) testidir. SCORAD değerlendirmesinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır.

A. Lezyonların yayılımının derecelendirilmesi 9'lar kuralına göre yapılmalıdır. Vücut ön ve arka yüze bölündükten sonra her bir yüzey 9'un katlarına bölünür. Eller ve genital bölgeye birer puan verilir. Böylece lezyonların vücutta tuttuğu alan yüzde olarak hesaplanabilir.

B. Hekim tarafından değerlendirilen nesnel bulgular eritem, ödem veya papül, sulanma veya kabuklanma, ekskoriyasyon, likenifikasyon ve kuruluktur. Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3=ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü deri lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan 2 veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

C. Hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Yedi yaşından büyük çocuklar son 3 gün/geceki şikayetlerinin ağırlığına göre 0-10 arasında bir değerlendirme yapar.

Tablo 27. Hanifin Rajka belirteçleri

Ana belirteçler (Kaşıntı ve en az 2 belirteç)	**Yardımcı Ölçütler (en az 3 belirteç)**	
Kaşıntı	Kserozis	Ön subkapsüler katarakt
Tipik görünüm ve dağılım	İktiyoz, palmar hiperlinearite, keratozis pilaris	Periorbital koyulaşma
Kronik veya tekrarlayan seyir	Erken tip (tip 1) deri testi reaksiyonu	Yüzde solukluk veya eritem
Erişkinlerde fleksural likenifikasyon ve linearite	Artmış serum IgE	Pitriazis alba
Çocuklarda yüzde, kol, bacak dış yüzlerinde	Erken yaşta başlangıç	Ön boyunda katlantılar
Ailede atopi öyküsü	Deri enfeksiyonlarına yatkınlık (*S. aureus* ve *H.simplex*)	Terleme esnasında kaşıntı
	Enfeksiyon olmayan el ve ayak dermatitlerine yatkınlık	Yün ve yağ çözücülerle tetiklenme
	Meme ucu egzaması	Beyaz dermografizm
	Şelitis	Bazı besinlere toleransın kaybolması
	Tekrarlayan konjonktivit	Perifoliküler kabarıklık
	Göz altında Dennie-Morgan çizgilenmesi	Çevresel ve duygusal faktörlerden etkilenen seyir
	Keratokonus	

Sonuçta tüm sayısal veri A/5+7B/2+C ile hesaplanır. Skor <25 ise AD hafif; 25 ile 40 arasında ise orta; >40 ise ağırdır (242).

AD'te besin alerjileri için rutin tarama önerilmez. Tedaviye dirençli AD'i olan 5 yaşından küçük çocuklarda veya spesifik bir besini takiben gelişen alevlenmelerde inek sütü, yumurta, fıstık, buğday ve soya alerjisine yönelik testler düşünülmelidir (236) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).** AD'te besin alerjisi tanısı için öykü, fizik inceleme ve laboratuvar testleri birlikte yorumlanmalıdır (243) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**. Ancak testlerin düşük prediktif değer ile yüksek oranda yanlış pozitifliğe neden olabilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğu hastada besin duyarlılığı saptanabilir ancak bu duyarlılık bulgu geliştirmeyebilir. IgE aracılı reaksiyonlar deri prik testi ve alerjene spesifik serum IgE testleri ile değerlendirilebilir. Besin alerjisinin doğrulanması için altın standart kabul edilen test yöntemi, çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testidir (243) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).** Günümüzde çoğu test IgE aracılı olmayan egzamatöz reaksiyonlar için yardımcı değildir. Çalışmalar atopik yama testi için farklı pozitif prediktif değerler bildirmiştir.

Tedavi

AD'li olguların yaklaşık %90'ında uygun tedavi seçimi ve tedaviye uyum ile AD belirtilerinde düzelme, hastalığın tekrarlama oranlarında ve komplikasyonlarda azalma sağlanabilir.

Orta ve ciddi AD hastalarının yaklaşık üçte birinde besin alerjisi bulunmaktadır (244). AD tanısı konan çocuklarda besin ve özellikle ev tozu akarı gibi aeroalerjenler ile temasın azaltılması, AD'e bağlı deri lezyonlarının azalmasını sağlayarak tedaviye yanıtı arttırabilir (245) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).** Ancak ebeveynlere geniş eliminasyon diyetlerinin önerilmediği ve zararlı olabileceği konusunda bilgi verilmelidir (246) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).**

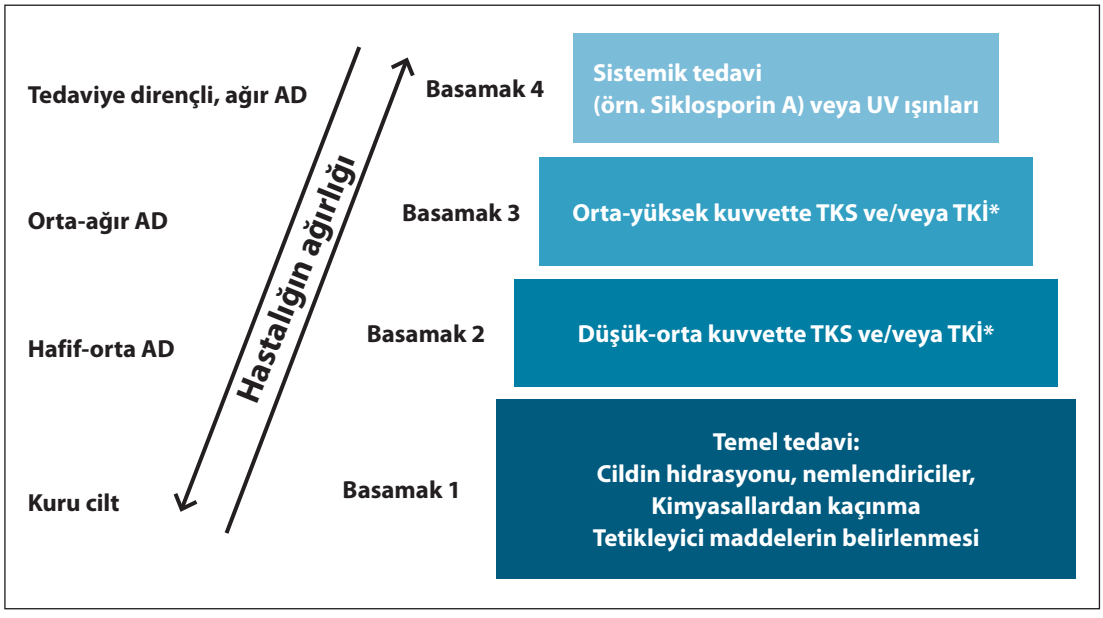
Kanıtlanmış besin alerjisi olan AD'li çocuklarda tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve önlenmesi önemlidir ancak bu hastalarda da iyi deri bakımı tedavinin temel basamağıdır. Nemlendiriciler sayesinde hastalık şiddetinin geriletilip, farmakolojik tedavi ihtiyacı azaltılabilir (245) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).** AD'li çocuklar haftada en fazla iki veya üç kez yıkanmalıdır. Deri kuruluğu kaşıntıya, kaşıntı da epidermiste mikrofissür gelişimine ve sonrasında derite bakterilerin kolonileşmelerine neden olur. Tüm bu nedenlerle, cildin nemlendirilmesi

şarttır. Nemlendiriciler, atopik bireylerde cildin bariyer işlevini iyileştirir ve tahriş edici ilaçlara hassasiyetini azaltır. Hidrofobik nemlendiriciler (örn. %5 üre) en az günde iki kez, ideali banyodan hemen sonra vücut hafifçe kurulandıktan sonra uygulanmalıdır (245) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).** Bariyer görevi gören banyo yağları, emülsiyonlar ve misel solüsyonları da deriden su kaybını azaltarak nemlendirmede fayda sağlayabilirler. Akut alevlenme dönemlerinde topikal antiinflamatuar tedavi ile lezyonların baskılanması ve sonrasında nemlendiricilere başlanması önerilmelidir. Ayrıca, AD'li hastalarda antiinflamatuar tedavi kullanılmadan tek başına nemlendirici kullanılması, mevcut bakteriyel ve viral enfeksiyonların yayılmasına neden olabileceği için bu konuda dikkatli olunmalıdır (247). Sonuçta, nemlendiriciler düzenli aralıklarla kullanıldığında deri bariyerini iyileştirir, çocuklarda hafif-orta dermatitte 3-6 hafta süre ile topikal steroid ihtiyacını azaltır (248) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).** Uzun dönemde nemlendiricilere haftada 2 kez devam edildiğinde ise AD'nin alevlenme sıklığı belirgin olarak azalır (249).

Topikal antiinflamatuar tedaviler başlıca topikal kortikosteroidleri (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörlerini (TKİ) içerir. Atopik dermatitin alevlenme döneminde topikal antiinflamatuar uygulama süresi günde bir kez ve en az 30 dakika olmalıdır (245) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Eğer AD lezyonlarında sulanma varsa tedavinin ilk birkaç günü birden fazla doz uygulaması yapılmalıdır. Gözle görülen lezyonlar kayboluncaya kadar tedaviye bu şekilde devam edilir ve idame tedavisi olarak '**proaktif tedavi**' ye geçilir. Proaktif tedavi daha önce yoğun bir şekilde tedavi edilmiş deride uzun dönemde topikal antiinflamatuar tedavi uygulamasını içerir. Bu tedavide, gücü (potensi) düşük topikal antiinflamatuar ilaçlar, haftada iki gün ve günde bir kez uygulanır (250) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi:B).** Atopik dermatit tedavisindeki basamak yaklaşımı Şekil 5'te özetlenmiştir (251).

Topikal glukokortikoidler, AD alevlenmelerinde ve idamesinde ilk tercih edilen ilaçlardır (245) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Gücüne göre 4 gruba ayrılır. Grup III (güçlü) ve grup IV (en güçlü) akut alevlenme dönemlerinde kullanılır, sonra doz azaltılır ve proaktif tedaviye geçilir. Grup I (hafif) ve grup II (orta) proaktif dönemde ve hafif AD tedavisinde tercih edilir. Topikal kortikosteroid kullanımında sistemik kortikosteroidlerde olduğu gibi sistemik yan etkilere ve deri atrofisine dikkat edilmelidir (252).

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) takrolimus merhem (%0.1 ve %0.03) ve pimekrolimus krem (%1)'dir. İlaçlar henüz klinik çalışma olmaması nedeni ile 2 yaşın altındaki çocuklar için ruhsatlı değildir. Takrolimus merhemin etkinliği grup II TKS kadar iken, pimekrolimus kremin etkinliği her ikisinden de düşüktür. Topikal kalsinörin inhibitörleri, akut alevlenme tedavisinden daha çok TKS yan etkilerinin azaltılması amacıyla proaktif



Şekil 5. Atopik dermatit tedavisinde basamak yaklaşımı.
AD: Atopik dermatit;
UV: Ultraviyole;
TKS: Topikal kortikosteroidler;
TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörleri;
*2 yaşından itibaren

tedavi için tercih edilirler (251) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).** Uzun dönemde, AD'nin alevlenme sıklığını azalttıkları ve tedavi maliyetini düşürdükleri gösterilmiştir (245) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**.

Topikal kalsinörin inhibitörleri TKS'lerden farklı olarak deri atrofisi yapmaz. Bu nedenle, periorbital, genital, aksillar ve inguinal bölgeye rahatlıkla uygulanabilir (253) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Ancak son yıllarda TKİ'nin kanser gelişimine zemin hazırlama gibi olası yan etkileri tartışılmaktadır.

Atopik dermatitli çocuklarda deride akut inflamasyon, çatlaklar ve sulanma varsa hastalara topikal tedavi öncesinde ıslak pansuman yapılmalıdır. Islak pansumanın amacı cildin nemlendirilmesi ve topikal tedavilerin deriden emiliminin arttırılmasıdır. Ağır ve/veya tedaviye dirençli AD'li hastaların alevlenme dönemlerinde, sulandırılmış kortikosteroidler ile birlikte ıslak pansuman kullanılması en fazla 14 güne kadar önerilmektedir (254) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).**

Kaşıntı, AD'te görülen en önemli belirtilerden biridir. Kaşıntı, orta-ağır AD'te uyku düzeninde bozulmaya neden olur ve hastaların hayat kalitesini düşürür. Antipruritik tedavi bu hastalarda belirtilerin ve hastalığın psikosomatik yükünün azaltılması için çok önemlidir. Günümüze kadar yararı kesin olarak gösterilebilmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar ilk sırada TKİ (255) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**, ikinci olarak da TKS'dir (256) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Yeni kuşak antihistaminlerden loratadin, desloratadin ve setirizinin, inflamasyonun azaltılmasında etkili olabileceği ve hastaların yaşam kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir (245) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).**

Ağır AD'te deride bakteriyel kolonileşmeye ve deri enfeksiyonlarına yatkınlık fazladır. Antimikrobiyal tedavi olarak TKS ve TKİ en etkili tedavilerdir. Topikal antiinflamatuar tedavilere ek olarak kullanılan ultraviyole ışınları, triklosan, klorheksidin, %0.3 kristal viyole, antiseptikler ve sistemik antibiyotikler diğer tedavilerdir (257).

Deride *S. aureus* kolonileşmesinin tedavisinde antibakteriyel şampuan ve sabunlar ile topikal antibiyotik ve antiseptikler etkisizdir (258) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A).** *Staphylococcus aureus* kolonileşmesini antibiyotiklerden ziyade TKS veya TKİ'ler azaltır (245) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C).** Diğer taraftan, topikal antibiyotikler devamlı kullanıldığında sistemik antibiyotiklerde olduğu gibi topikal antibiyotiklere de direnç gelişebileceği için sadece sınırlı enfekte deri lezyonlarında kullanılmalıdırlar (254) (**Öneri düzeyi: D).**

Orta-ağır AD'li hastaların şikayetleri yaz aylarında azalırken, hafif-orta dermatitli hastaların semptomları %74.4 oranında düzelir. Ultraviyole ışınlar özellikle de UVA1 nöropeptid ve nörotrofinlerin salınımında azalma, inflamatuar hücrelerde apopitoz, langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin göçünde azalmayı sağlar. Aynı zamanda, UV ışınlarının Vitamin D sentezini arttırarak deri bariyerini kuvvetlendirdiği ve *S.aureus* kolonileşmesini azalttığı düşünülmektedir (259). Ultraviyole ışın tedavisi 12 yaş altındaki çocuklarda, akut alevlenme döneminde (UVA1 hariç) ve güneş ışığı ile kliniği kötüleşen olgularda uygulanmamalıdır. Psoralenler (fotosensitizasyonu arttıran ilaçlar) ve UVA ışınlarının birlikte kullanıldığı tedavi şekli PUVA olarak bilinir. PUVA ağır AD tedavisinde bakteriyel kolonizasyonu ve topikal steroid ihtiyacını azaltarak etkili olabilir (244) **(Kanıt Düzey: II, Öneri düzeyi: B).** Tüm UV tedavilerinin deri kanseri gelişimine yatkınlık yaratması nedeni ile tedavi deneyimli bir ekip tarafından düzenlenmeli ve her hastada kâr-zarar hesabı yapılmalıdır (244) (**Kanıt Düzey: II, Öneri düzeyi: B**).

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda immünosupresif tedaviler denenebilir (251) **(Kanıt Düzey: II, Öneri düzeyi: B).** Oral kortikosteroidler **(Öneri düzeyi: D),** siklosporin (**Kanıt Düzey: II, Öneri düzeyi: B**), azatioprin **(Öneri düzeyi: D)**, mikofenolat mofetil (MMF) **(Öneri düzeyi: D)**, metotreksat (MTX) **(Öneri düzeyi: D)**, IFN-γ **(Öneri düzeyi: D)** ve alitretinoin **(Öneri düzeyi: D)** tedaviye yanıtsız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (244,251).

Orta-ağır AD tedavisinde umut vaat eden yaklaşımlardan biri de alerjenlerle yapılan immünoterapidir. Bugüne kadar elimizdeki kısıtlı veriler nedeniyle, subkutan immünoterapi (SKİT) ve sublingual immünoterapinin (SLİT) AD'teki etkinliği tartışmalıdır (260). Atopik dermatitli çocuklarda SKİT ile dermatit bulgularının düzeldiği, bu düzelmenin 8 hafta kadar kısa bir sürede gerçekleştiği ve bir yıl kadar da iyilik halinin devam ettiği gösterilmiştir (261). Literatürdeki olumlu sonuçların aksine, SKİT'in etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır (262).

Sublingual immünoterapinin AD tedavisindeki yerine bakıldığında bu konuda henüz geniş serilerde uzun

dönemli takip içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ise klinik düzelme sağladığı veya klinik üzerine etkisinin olmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir (263,264). Bugünkü veriler ile gerek SKİT gerekse SLİT'in AD alevlenmesine yol açmadığı ve alerjik rinit/astım nedeniyle aşı tedavisi alan hastalarda AD belirtilerinin kötüleşmediği söylenebilir. Kılavuzlar, yalnızca spesifik alerjenlere duyarlılığı yüksek olan AD'li olgularda bu tedavinin denenebileceğini belirtmektedir (265) (**Kanıt Düzey: II, Öneri düzeyi: B**).

Sonuç

Deri bulguları, besin alerjisinin en sık klinik bulgularındandır. Altta yatan immünolojik mekanizmanın tahmin edilmesine olanak sağlar. Dermatit ile başvuran hastalarda altta yatan bir besin alerjisi olabileceği akılda tutulmalıdır. Öykü ve laboratuvar bulgularının hastada gelişen alerji kliniği ile uyumu mutlaka sorgulanmalıdır. Gereksiz besin eliminasyonunu önlemek için tanı besin yükleme testleri ile teyit edilmelidir (265,266).

B7. ERİŞKİNLERDE BESİN ALERJİLERİ

Erişkinlerde görülen besin alerjilerinin önemli özellikleri:

- Erişkinde besin alerjisi iki şekilde görülür:
  - Besine direkt duyarlılık sonucu
  - İnhalan alerjene duyarlı kişilerde besindeki benzer proteinle çapraz reaksiyon sonucu.
- Çocuklardan daha az sıklıkta (yaklaşık %1-4) görülür.
- Sıklığı yaşanan bölgeye, beslenme alışkanlığına ve polen maruziyetine bağlı olarak değişir.
- Çocuklukta başlayan alerji erişkin dönemde de devam edebildiği gibi, ilk kez erişkin yaşta da ortaya çıkabilir.
- IgE aracılı reaksiyonlar daha genç yaşta görülürken, non-IgE aracılı olanlar 60 yaşından sonra sıktır.
- En sık meyve, sebze ve fındık duyarlılığı görülür.
- Klinik bulgular çocuklardan farklı olarak sıklıkla oral alerji sendromu, egzersizle oluşan anafilaksi, kırmızı et alerjisi sendromu, balık-karides alerji sendromu, nikel alerji sendromu ve eozinofilik gastroenterit şeklinde görülür.
- Alkol, NSAİİ, beta-blokerler, anti asitler ve egzersiz önemli risk faktörleridir.
- Moleküler bileşene dayalı tanı, inhalan alerjenlerle çapraz reaksiyonların ayırımında yararlıdır.
- Tedavide eliminasyon ve korunma önemlidir. İmmünoterapinin etkisi henüz net değildir.

Besin alerjileri (BA) yaşam kalitesini etkileyen ve hayati tehlikesi olan alerjik hastalıklardan biridir. Son yıllarda tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. BA çocuk yaşta sık olup genellikle ergenlikte kaybolur. Ancak bazı besinlere duyarlılık (özellikle yer fıstığı ve fındık, badem, ceviz, balık ve karides) kalıcı olup erişkin yaşlarda da devam eder. Ayrıca çocukken olmayıp ilk kez ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Alerjik besin diyetten çıkarıldığında çocuklarda olduğu gibi erişkin yaşta da 1-2 yıl içinde duyarlılığını kaybedebilir. Ama klinik ilk kez erişkin yaşta başladıysa genellikle ömür boyu kalıcı olur (267). İzlanda ve İsveç'te 20-45 yaş arası 2307 erişkin 10 yıl takip edildiğinde besin alerjilerinin genel olarak %56 , yer fıstığı duyarlılığının %67 oranında azaldığı, %21 oranında ise devam ettiği saptanmıştır. Duyarlılığın kalıcılığında belirleyici olan total IgE düzeyinin yüksek olmasıdır (268).

Erişkinlerde BA tanı ve tedavisi için temel prensipler çocuklardan çok farklı değildir. Ancak görülme sıklığı, neden olan besinler, risk faktörleri ve bazı klinik özelliklerinde farklılıklar vardır. Bu bölümde özellikle bu farklılıklar vurgulanacaktır.

1. Tanım

BA direkt besine karşı gelişen immün reaksiyondur. Bu reaksiyonlar aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- **IgE aracılı:** Akut ürtiker, akut anjiyoödem, polen-besin sendromu, gastrointestinal anafilaksi, jeneralize anafilaksi, besine bağlı egzersizle oluşan anafilaksi, akut bronkospazm (hışıltı), besinle (ete bağlı) oluşan geç anafilaksi
- **Mikst IgE/non-IgE aracılı:** Eozinofilik gastrointestinal bozukluklar, atopik dermatit
- **Non-IgE aracılı (IgE aracılı olmayan):** besin proteini ilişkili enterokolit (BPİES) ve proktokolit (BPIAP), alerjik kontak dermatit (15).

2. Epidemiyoloji

Birçok besin alerjik reaksiyon gösterebilir ama sıklığı beslenme alışkanlığına bağlı olarak bölgesel farklılık gösterir. IgE aracılı besin alerjileri sıklıkla genç erişkinlerde

20-39 yaş arasında görülürken, non-IgE aracılı reaksiyonlar 60 yaş ve üzerinde daha sıktır. Hastaların %20'si besinlere alerjileri olduğunu veya tolere edemediklerini söyleseler de, alerjik değerlendirmeler sonucu gerçek görülme sıklığının çok daha düşük olduğu (ort. %1-4) belirlenmiştir. Amerika'da erişkin hastaların kendi beyanlarına dayalı araştırmalarda görülme sıklığı %17-19 civarında iken, Kanada'da %6.7 olarak belirtilmiştir. Besin yükleme testine dayalı çalışmalarda Avrupa genelinde tüm popülasyonda ve erişkin yaş grubunda ortalama %0.9 olarak bulunmuştur (269).

Ülkemizde henüz tüm Türkiye'yi gösteren verimiz yoktur. Ancak İstanbul'da erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada hasta beyanına dayalı sıklık % 9.5 iken, besin yükleme testi sonrası gerçek oran %0.1 olarak hesaplanmıştır (270). Ergenlerde yapılan iki ayrı anket çalışmasında ise % 0.16 ve %0.15 oranlarında bulunmuştur (271,272). Erişkinlerde besin alerjilerinin büyük çoğunluğu polen alerjisi ile ilişkilidir. Bu hastaların %74'ünde polen ile birlikte sebze ve meyvelere karşı reaksiyonlar, en sık da oral semptomlar görülür. Genç erişkinlerde polen-besin alerji semptomları %16.7 civarındadır (267,268).

3. En sık alerjik reaksiyona neden olan besinler

Sıklığı yaşanan bölgeye, polen maruziyetine ve beslenme alışkanlığına göre değişiklik gösterir. Avrupa'da en sık alerjiye neden olan besinler fındık ve yer fıstığıdır. Norveç'te son 10 yılda en sık fındık, yer fıstığı, buğday ve kerevizdir. Gelincik ve arkadaşları İstanbul'da erişkinlerde en sık besin alerjenlerinin domates (%2.4), yumurta (%2.0) ve kakao (%1,2) olduğunu bulurken, Soller ve arkadaşları Kanada'da kabuklu deniz ürünleri (%1.9), meyveler (%1.6) ve sebzeler (%1.3)'i bulmuşlardır (269,273). Küresel ısınma sonucu huş ağacı polenine maruziyetin artmasına paralel olarak fındık alerjisi de artmaktadır (274). Ülkemizde erişkinlerde bu oran %1.8'dir (275).

Erişkin yaşta besine bağlı anafilaksilere daha az rastlanır. Ülkemizde erişkin yaşta besinlerin anafilaksi yapma riskinin %1.6 olduğu ve en sık yumurtanın (%0.4) neden olduğu gösterilmiştir. Daha nadir olarak da ceviz, şeftali, süt, yer fıstığı, balık ve et ile anafilaksiye (%0.2) rastlanmıştır. İtalya'da en sık anafilaksiye neden olan besinler fındık, balıklar ve kabuklu besinlerdir. Kuzey Amerika ve Asya'da ise hem çocuk hem erişkinlerde deniz ürünleri, Kanada'da susam (%66.7), yer fıstığı ve fındıktır (%40) (274,276-278).

4. Besin alerjen tipleri

Depo proteinlerine duyarlı kişilerde fındık veya yer fıstığına reaksiyon riski daha fazladır. Bölgesel farklılıklara dikkat etmek gerekir. Örneğin Hollanda'da Cor a9 ve Cor a14'e duyarlı kişilerde fındık alerji riskinin daha yüksek olduğu ve Gly m 2S albumin'e spesifik IgE'nin soya alerjisi için oldukça spesifik olduğu belirtilmiştir (279,280). Akdeniz ülkelerinde meyveler, fındık, yer fıstığı, çavdar gibi birçok besinle çapraz reaksiyon nedeniyle anafilaksilerin çoğunluğundan LTP'ler sorumludur. Avrupa'nın güneyinde de LTP (Cor a8) duyarlılığı daha fazla iken Bet v1 duyarlılığı azdır (281). İzlanda'da kivi alerjilerinden Act d1 sorumlu iken, Avrupa'nın merkezinde ve batısında Act d8, güneyinde Act d9 veya LTP (Act d10) sorumludur (282). Güneydoğu Amerika'da *Amblyomma americanum* adlı kenenin sokması et alerjisi için önemli bir risktir. Bu alerjen Galactose-α-1,3-galactose (α-Gal)'a sIgE oluşturur ve pişirilse bile alerjenitesi kaybolmaz (283).

Hayvansal albüminler ise domuz-kedi sendromuna neden olur, özellikle sakatat ve jelatin yenmesiyle ciddi reaksiyon gelişebilir. Avrupa'da da, *Ixodes ricinus* denen kenenin soktuğu özellikle kan grubu B negatif kişilerde α-Gal sIgE yüksek bulunmuş ve kırmızı etle geç reaksiyonlara rastlanmıştır. Bu reaksiyonların ciddiyeti dana veya domuz böbreğinde αGal epitoplarının yüksek olmasına bağlanmıştır (284-287).

5. Erişkinlerde BA patogenezinde belirgin özellikler

BA, besinin alınımı sonrası direkt immünolojik duyarlanma ya da inhalan alerjene duyarlı kişilerin benzer moleküler yapıdaki besini almasıyla çapraz reaksiyonla semptomlara neden olur (288). Farklı özellikte birkaç molekül besin alerjeni olarak etki eder. Bunlardan bazıları stabil olup ısıtma, pişirme, konserve yapma ve sindirime dayanıklı iken, bazıları labil olup pişirme ve konserve yapma gibi işlemlerle alerjenitesini kaybedebilir (289).

Besin alerjili hastalar alerjenin her iki formuna da duyarlı olabilir. Alerjenin IgE antikoru ile etkileşimi için fizik ajanlarla (ısı, gastrik pH, proteaz gibi enzimler, pepsin ve benzerleri) stabil veya labil olması gerekir. Böylece pişmiş besinde ısıya duyarlı bölüm kaybolurken, ısı, pH ve peptidaza (örneğin Lipid Transferaz Protein) dayanıklı olan kısım pişmeye ve gastrik ve pankreatik sindirime rağmen bağırsağa kadar ulaşır. Bağırsaktan emilen alerjenler de immün reaksiyonları başlatır (290).

6. Risk Faktörleri:

Besinlerle duyarlanmaya ve alerjiye neden olan bazı risk faktörleri vardır (291):

- **Cins:** BA erkek çocuklarda daha sık iken, ergenlikte erkek/kadın oranı eşitlenir ve erişkin yaşta tersine dönerek kadınlarda daha sık görülmeye başlar.
- **Genetik:** Spesifik bazı genlerin BA için riskli olduğuna dair çalışmalar vardır; fındık alerjili hastalarda signal transdüser ve transkripsiyon aktivatörü 6 (STAT6) polimorfizmi, Japonlarda IL-10 gen polimorfizmi, yer fıstığı alerjisinde CD14 gen bölgesinde tek nükleotid gen polimorfizmi ve diğer bazı çalışmalarda IL-13 gen polimorfizmi önemli bulunmuştur (292-295). Filaggrin gen mutasyonunun yer fıstığı alerjisi, balığa temasla kontak dermatit ve besin alerjenlerine solunum yolu ile maruziyet sonrası astım riskini artırdığı saptanmıştır (296,297).
- **Atopik dermatit**'li (AD) çocuklarda besin alerjisi gelişme eğilimi fazla iken BA'li erişkinlerin de %10'unda beraberinde AD'e rastlanmaktadır. Erişkin yaşta BA gelişen hastalarda geç başlayan AD riskinin yüksek olduğu ve duyarlı besin sayısı arttıkça riskin çok daha arttığı saptanmıştır (298).
- **İnhalan alerjenlere duyarlılık:** Ülkemizde erişkin hastalarda alerjik rinite en sık besin alerjilerinin eşlik ettiği ve bunlarda da en sık %23.4 oranı ile yer fıstığına duyarlılık olduğu bildirilmiştir (299,300).
- **Astım:** Ağır astımlı ergen ve erişkinlerde besin ile anafilaksiden ölüm riski 7 kat daha fazla bulunmuştur (9).
- **Mesleki maruziyet:** Besindeki proteine deri veya solunum yolu ile maruziyet BA riskini artırır. Mesleki dermatozların %20'si besin proteinine temasla gelişen kontakt dermatitlerdir. Meyve toplayanların derileri örneğin şeftali gibi yüksek oranda LTP içeren proteinlere temasla duyarlandıklarında sıklıkla kontakt dermatit veya ürtiker gelişir. İş ortamında solunum yolu ile alınan hayvansal veya bitkisel proteinlere duyarlanma sonucu o proteini içeren besini tüketmek alerjik reaksiyona neden olur (301-303).
- **Diyet değişiklikleri**
  - ***Vit D eksikliği:*** Eozinofilik özofajitli hastalarda vitamin D seviyesinin düşük olduğu (ort. <30 ng/mL) ve bunlarda deri testi ile yer fıstığına duyarlılığın daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. Ancak Vit D eksikliğinin alerjik hastalıklara etkisi ile ilgili metaanaliz sonuçları çok çelişkili bulunmuştur (268,304).
  - ***Yağdan zengin beslenme:*** Metaanaliz sonuçları Omega-3 poliunsature yağ tüketiminin azalmasının alerjik duyarlanmaya neden olduğuna dair iddiaları çürütmüştür (305).
  - ***Antioksidanları az tüketme:*** Erişkinlerde BA'e etkilerine dair henüz veri yoktur.
- **Obezite:** Çocukluk ve ergenlik çağındaki hastalarda obezitenin sistemik inflamasyon nedeniyle besin alerji riskini artırdığı bilinmektedir (306). Ama bu konuda erişkin verileri çok azdır. Çin'li erişkinlerde yapılan tek bir çalışmada obezitenin AD ve rinit riskini artırdığı ancak alerjik astım ve BA gelişimine etkisi olmadığını göstermiştir (307).

7. Besinle oluşan anafilaksi riskini artıran Ko-faktörler:

- **Alkol:** Besinle oluşan anafilaksi olguları incelendiğinde %90'dan fazla olguda LTP duyarlılığı olup bunlardan %58'inin beraberinde alkol tükettiği saptanmıştır (308). Huzurevinde yaşayan yaşları 60-97 arası 109 kişinin %25'inde besine duyarlılık saptanmış, bunlardan aşırı alkol alanlarda duyarlılık daha fazla bulunmuştur. Alkolün besinlerin intestinal emilimini artırdığı düşünülmektedir (309). Alkol ve NSAİİ sinerjistik etki ile besin alerjeninin intestinal permeabilitesini artırır (310).
- **Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ):** Mast hücre, bazofil aktivasyonundan çok besinin bağırsaktan emilimini artırarak BA'ni tetikleyebilir (309,311).
- **Beta-blokerler:** Mast hücre salınımını engelleyen cAMP'yi inhibe ederek mast hücre reaktivitesini artırır ve anafilaksi tedavisi sırasında beta reseptörleri bloke ederek adrenalinin etkisini yok edebilir (312).
- **ACE inhibitörü** kullanan bazı besin alerjili hastalarda (özellikle fındık alerjili) larinks ödemi gelişme riski daha fazladır (313) .
- **Antiasit** ilaçların kullanımı besindeki asite duyarlı proteinlerin yıkımını azaltarak alerjik reaksiyonları artırabilir (314,315).

- **Organ transplantasyonu** sonrası immünsupresif olarak tacrolimus kullanan hastalarda besin alerjisi gelişme riski artmıştır. Bu riskin çocuklarda erişkinlerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (316,317).
- **Katkı maddeleri**'ne alerjik reaksiyonlar nadirdir. Besine bağlı anafilaksi gelişen 98 hastaya besinlerle yükleme testi yapıldığında 44 hastada pozitif olup bunlardan sadece 15'inin katkı maddesi veya egzersizle tetiklendiği gözlenmiştir. Ancak bazı hastalarda katkı maddelerini diyetten çıkarınca semptomların düzelebildiği belirtilmiştir (318-321).
- **Egzersiz:** Sıklıkla ko-faktör olarak etki eder. İlk olarak maraton koşucularında deniz ürünleri yedikten sonra koşmaları sonucu anafilaksi geliştiği gözlenmiştir (322). O zamandan beri birçok besinin egzersizle anafilaksiyi tetiklediği bilinmektedir. Nedeni kesin olmamakla birlikte egzersizle enzimlerin emilimin artması alerjenin stabilitesini artırarak etki ediyor olabilir (323,324). (Klinik bulgularda daha ayrıntılı anlatılmıştır)
- Bazı olgularda katkı maddeli buğday normalde tek başına yenildiğinde rahat tolere edilebiliyorken, alkol, egzersiz, aspirin alımı gibi birkaç tetikleyici faktör bir aradayken tüketildiğinde anafilaksi görüldüğüne dair birkaç olgu raporu vardır (325,326). Örneğin Japonya'da omega 5 gliadin buğday proteine yüz sabunu aracılığıyla duyarlanan hastada egzersiz sonrası anafilaksi gelişmiştir (327).
- **Açlık-Oruç:** LTP'e duyarlı birkaç kişide oruç sonrası elma yediklerinde alerjik reaksiyon geliştiği görülmüş ve açken alerjenlerin GIS'den daha fazla emilebilmesine bağlanmıştır (328).
- **Esrar:** LTP içeriği nedeniyle alerjenik olabilir (329).
- **Psikolojik faktörler**, **stres:** Yasaklara daha meraklı olmaları ve intihar eğilimlerinin daha fazla olması nedeniyle özellikle ergenlik döneminde ağır anafilaksi riskleri artmıştır (330).
- **Prebiotik/probiotikler:** BA'de koruyucu etkileri ile ilgili yeterince veri yoktur.
- **Enfeksiyonlar ve inflamatuar hastalıklar:** Helikobakter enfeksiyonunun neden olduğu hipoasidite veya mide operasyonları sonrası besinlerin mideden geçiş yolundaki asidite ve gastrik sekresyonlarda değişiklikler besinlere duyarlanmaya neden olabilir (331). Ayrıca Crohn gibi inflamatuar bağırsak hastalıkları ve irritabl bağırsak sendromunda (IBS) kronik inflamasyon intestinal permeabiliteyi değiştirerek alerjenlerin daha fazla emilimine neden olur. IBS'lu hastalarda atopik hastalıklar, alerjik rinokonjonktivit, astım ve besin alerjilerinin kontrol grubuna göre daha sık rastlandığı ve eliminasyon diyetine de yanıt verdiği bildirilmiştir (332,333).
- **Mastositoz** atopik kişilerde BA için önemli bir risk faktörüdür (334,335).
- **Serum PAF asetilhidrolaz enzim seviyesi** düşük olduğunda fatal anafilaksi riski artabilir (96).

8. Klinik Bulgular

a) IgE aracılı reaksiyonlar: Besin alerjisinde erişkin yaşta görülen IgE aracılı reaksiyonlarda klinik bulgular 2 şekilde ortaya çıkar :

1. Direkt besine karşı IgE antikoru gelişmesiyle oluşan reaksiyonlardır. Çocuklarda sıktır ama her yaşta da görülebilir. En sık deri bulguları kaşıntı, eritem, ürtiker-anjiyoödem, atopik egzama ve makülopapüler lezyonlardır. Bunlara sıklıkla gastrointestinal semptomlar eşlik eder. Bulgular hafif eritem, kaşıntıdan anafilaksiye kadar çok değişkendir. Özellikle çocuklar ve ergenlerde besinler anafilaksinin en önemli nedeni iken erişkinlerde daha nadir olarak neden olur. Çocuklukta başlayıp devam ettiği gibi, geç yaşta da ortaya çıkabilir (Tablo 28) (173,267).

2. İnhalan alerjenlere duyarlı kişilerde besindeki benzer proteinle çapraz reaksiyon sonucu gelişen klinik tablolar: Bunlar yenidoğan ve küçük çocuklardan daha farklıdır (336).

Oral alerji sendromu (OAS): Polenlere alerjik bazı hastalarda moleküler benzerlik gösteren besine duyarlılık (besindeki proteine çapraz reaksiyon) sonucu oral mukozada kaşıntı, yanma, ağızda papül ve vezikül, dudakta şişme, yutma güçlüğü şeklinde bulgularla karakterize "oral-alerji sendromu" gelişebilir. Besin alerjilerinin en hafif formudur. Bu besinler genellikle pişirilmeyle veya konserve edilmeyle tolere edilebilir ve bunlarla anafilaksi daha nadirdir. OAS, polen mevsiminde daha sıktır ama o besinin yendiği her mevsim de oluşabilir (52,336).

Tablo 28. Erişkinlerde besin alerjisi semptomları

Organlar	Semptomlar
Deri	Eritem, ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı, yanma, egzama
Mukoza	Konjuktival hiperemi ve ödem, kaşıntı, sulanma, göz kapağında şişlik Rinore, nazal konjesyon, hapşırık, Oral kavite, farenks, dudaklar ve dilde karıncalanma, şişlik hissi
Solunum	Farenks veya larenksde tıkanıklık hissi, ses kısıklığı, disfaji, öksürük, hışıltı, göğüste baskı hissi, nefes darlığı, siyanoz
GIS	Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, kanlı dışkı
Nörolojik	Huzursuzluk, baş ağrısı, yorgunluk, bilinç bulanıklığı, idrar inkontinansı
Dolaşım	Tansiyon düşüklüğü, taşikardi, bradikardi, aritmi, ekstremitelerde solukluk ve soğukluk

Kırmızı Et Alerjisi: Hayvansal alerjenlerle çapraz reaksiyon sonucu ortaya çıkar**.** Son 10 yılda kırmızı et yedikten birkaç saat sonra ciddi bir alerjik reaksiyon şeklinde görülen yeni bir BA tanımlanmıştır. Bu alerjik yanıt memeli etinde bulunan galaktoz α-1,3-galactose (α-Gal) karbonhidrat epitopuna karşı IgE antikoru gelişmesi nedeniyledir. Önceden dana, kuzu, domuz ve geyik etini alerjik reaksiyon olmaksızın tüketebilen kişilerde anafilaktik reaksiyonlara rastlanmaktadır. Reaksiyonların çoğu eti yedikten 5 saat sonra ortaya çıkar. Ette bulunan oligosakkaride spesifik IgE aracılığıyla oluşur. Geç semptomların olmasının nedeni henüz bilinmemektedir. Güneydoğu Amerika'da kanser ilacı cetuximaba alerji ile aynı zamanda et alerjisi de artmıştır. Et veya cetuximab'a reaksiyon olan birçok hastada ortak olarak alfa-galaktoz'a spesifik IgE'nin var olduğu saptanmıştır, ayrıca bu hastaların ortak özelliği reaksiyon gelişmeden önce kene tarafından ısırılmalarıdır. Kene tükrüğünün alfa-galaktoza karşı IgE antikorunu uyarabileceği ileri sürülmektedir. Bu protein pişirilmekle alerjenitesini korur. Ayrıca kan grubu B negatif olanlarda karbohidrat antijenine benzerlik sonucu kımızı et alerjisine daha sık rastlanmıştır (284-287,337-339).

Egzersiz ile oluşan anafilaksi: İlk kez 1979'da tarif edilen tabloya, spor yapan insan sayısı arttıkça daha çok rastlanmaktadır. Hastaların 1/3'ünde anafilaksiye neden olan besin belli olduğundan "besine bağlı egzersizle oluşan anafilaksi" adı verilmiştir. Semptomlar belli bir besini yedikten sonra yapılan egzersiz sırasında veya sonrasında ortaya çıkar. Olguların 1/3'ünde 2 saat içinde tetiklenir. Bazen egzersizden hemen sonra etken besin yendiğinde de olabilir. En sık neden olan besinler buğday, yer fıstığı, karides ve soyadır. Ama domates, mısır, kereviz, bezelye, fasulye ve pirinç de neden olabilir. Hastalar önce yorgunluk ve kaşıntı hisseder, atak ilerlerse semptomlar artarak nefes darlığı, bulantı, baş ağrısı gelişir ve gittikçe tansiyon düşer. Besine bağlı anafilaksi gelişmesi için egzersiz sırasında sindirim sisteminde sindirilmemiş alerjen proteinin olması gerekir. Ayrıca beraberinde atopi öyküsü, NSAİİ ve alkol alımı gibi tetikleyici faktörler vardır (127,320-322).

Transient Receptor Potential Channel (TRPV1) nöronlarda iyon kanalı olarak görev yapar. Hücresel kalsiyum akışını düzenler ve ısı, asidoz ve değişik kimyasal uyaranlarla aktive olabilir. Mast hücreleri TRPV1 reseptörlere anatomik olarak yakındır ve anafilaksi sırasında TRPV1 aktive olur. Egzersiz sırasında ısının artması ve metabolik asidoz TRPV1'in aktivasyonu için eşik değerini düşürür. Bu da egzersizle anafilaksi gelişimini açıklar (340). Ayrıca egzersiz bağırsak permeabilitesini artırarak besin alerjeninin bağırsak duvarından daha kolay emilerek immün sisteme geçmesine neden olabilir (341). İlaveten NSAİİ ve alkol de bu permeabiliteyi artırır. Artan alerjen sayısı daha fazla mast hücre ve bazofile sunulur. Bu da alerjik reaksiyonları tetikler (342).

Egzersiz dışında sorumlu besin rahatlıkla tüketilebildiği için genellikle zor tanı konur. Neden olan besin bir kez belirlendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası en az 4-6 saat içinde tüketilmemelidir. Besin bulunamazsa egzersiz öncesi ve sonrası 4-6 saat herhangi bir besin, aspirin ve diğer NSAİİ ilaçlar ve alkol alınmaması önerilir. Alerjik semptomlar görülürse egzersiz hemen sonlandırılmalıdır. Profilaktik olarak setirizin ve montelukast kombinasyonu yararlı olabilir (343).

Balık ve karides alerjileri:

Erişkin yaşta başlayan besin alerjilerinin en sık ve en ağır olanıdır. Amerikalı erişkinlerin %2-3'ü balık veya karidese alerjiktir. Ülkemizde yeterli veri olmayıp, Gelincik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 96 besin yükleme testi içinde sadece bir hastaya deniz ürünü ile yükleme testi yapılmış ve o da pozitif bulunmuştur (269). Bazı araştırmacılar balık alerjisinin geç başlamasının nedeninin insanların erişkin olana kadar balık yememeleri ve dolayısıyla geç duyarlanmaları olduğunu iddia ederler. Balık ve diğer alerjenler arasında çapraz reaksiyonlar araştırıldığında ıstakoz, karides ve diğer kabuklulara alerjik hastaların ev tozu akarları ve hamam böceğine de duyarlı oldukları gözlenmiştir. Sorumlu alerjen tropomyozin olup yumuşakçalar, kabuklular, böcekler ve akarlarda ortak olan bir proteindir.

b) Non-IgE aracılı mekanizmalarla oluşan reaksiyonlar

Besin alerjisi bazen sadece bağırsakları etkileyebilir. Gastrointestinal mukozadaki inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu sonucu gaz, şişkinlik, kolik şeklinde ağrı, ishal (nadiren kabızlık) bulantı, gastroözofageal reflü ve malabsorbsiyon sendromlarına ait bulgular görülebilir.

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES): Yenidoğanda sıklıkla inek sütü ve soya proteinine bağlı kusma ve ishal ile seyreden hücre-aracılı bir reaksiyondur. Erişkinde ancak birkaç olgu bildirilmiştir. Çocuklukta süte bağlı gelişen BPİES'in erişkin yaşta da devam ettiği görüldüğü gibi soya ve yumurta ile geç yaşta başlayan olgular da bildirilmiştir (344,345).

c) Mikst: IgE-ve non IgE aracılı reaksiyonlar

Eozinofilik gastrointestinal bozukluklar: Alerjik eozinofilik özofajit en iyi bilinen ve erişkinlerde özellikle yaşlılarda görülen en sık besin alerji semptomudur. Son yıllarda genç çocuk ve ergenlerde de sıklığı artmıştır. Gastrointestinal kanalın farklı bölgelerinin eozinofilik inflamasyonuyla karakterizedir. Semptomlar yaşlara göre değişebilir. Erişkinlerde şişkinlik, hazımsızlık, disfaji ve midede yanma gibi semptomlara neden olur. Birçok besin sorumlu olsa da en sık buğdaya bağlı gelişir (143).

Her iki reaksiyon bir arada olabilir. Örneğin eozinofilik gastrointestinal hastalıklar ve atopik dermatit birlikte görülebilir. Her zaman besine spesifik IgE varlığı gösterilemez. IgE antijen sunan hücreleri etkileyerek T hücrelerine antijen sunumunu ve eozinofillerin dokuda birikimini kolaylaştırabilir. Hastaların %60'ında atopi ve/veya astım ve %13'ünde BA olduğu saptanmıştır. %42'sinde total IgE düzeyi yüksektir ve steroide yanıt alınması IgE aracılı reaksiyonu destekler. En sık buğday unu, et albuminleri, süt ve yumurtaya duyarlılık mevcuttur. Eliminasyon diyeti ile düzelip yeniden yemeye başlandığında reaksiyonların tekrar ortaya çıkmasıyla tanı konur (143,346) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D**).

Nikel Alerji Sendromu: Oral alınan nikele bağlı gastrointestinal semptomlar (meteorizm, kolik ve ishal) ve nikelle teması olmayan yerlerde egzama, ürtiker ve anjiyoödem şeklinde deri bulguları ile karakterizedir. Bu semptomlar nikel içeren besinlerin yenmesi veya içilmesiyle ortaya çıkar. Bu hastalarda nikel ile yama testi pozitiftir. Nikel azaltılmış diyete yanıt oldukça iyidir, ayrıca bu olgularda oral desensitizasyon da başarılıdır (347) **(Kanıt düzeyi: V)**.

9. Tanı

BA tanısını doğru koyabilmek için öncelikle ayrıntılı öykü alınır. Yenen besinle oluşan reaksiyon arasındaki ilişki ayrıntılı sorgulanmalıdır. Semptomlara göre alerjik reaksiyonun tipi değerlendirilir. Öykü deri testleri, sIgE ölçümleri ile desteklenir. Eliminasyon diyeti ve en sonunda şüpheli besinle oral yükleme testleri ile netleştirilir **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D).**

Standart tanısal testler

Öykü:

En önemli tanı aracıdır. Yenilen besin listesi, semptomların neler olduğu, başlangıç zamanı, tekrarlanması, en son ne zaman semptom geliştiği, egzersiz, ilaç, aile öyküsü gibi risk faktörleri, daha önceden yapılan test sonuçları ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Deri testleri

- **Deri prik test (DPT):** Oldukça iyi standardize edilmiş, ucuz, kolay, ve düşük riskli bir tanısal testir.

İlk yapılacak test olup solunum ve besin alerjenleri ile yapılır. Hastanın öyküsüne göre, diyet günlüğüne uygun olan panel seçilmelidir.

Besinlerle DPT'nin spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Dolayısıyla pozitif değerler klinik verilerle doğrulanmadıkça tanı netleştirilemez. Besin alerjeni için

DPT'ndeki ödem çapının tanı koydurucu eşik değeri çocuklarda belirlenmiş olmasına rağmen (süt:8 mm, yumurta:7 mm, yer fıstığı: 8 mm) erişkinlerde tam olarak bilinmemektedir (348,349). DPT'nin ödem çapı eşik değerini aştığında prediktif değeri %95'dir (267) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

- **Prik-to-prik (P + P):** Öyküde şüphelenilen besinlerin ticari ekstreleri ile test negatif olduğunda veya yapılamadığında taze gıdayla yapılır. Katı gıda önce lansetle delinerek lansetin ucuna bulaştırılır ve sonra deriye batırılır. Sıvı gıda ise aynen DPT'deki gibi yapılır. Testin negatif prediktif değeri yüksek olup güvenilir bir testtir. Ancak bazı besinler histamin ve lektinden zengin olup yanlış pozitif sonuç verebilir.

Çok duyarlı hastalarda sistemik reaksiyon riski taşır (350) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C).**

DPT ve P + P gibi in vivo testler sadece duyarlanmayı gösterir. Sonuçların yorumlanması alerji hekiminin sorumluluğundadır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C).**

- **İntradermal deri testi:** α-Gal alerjisi gibi özel durumlar dışında önerilmez (289). Spesifisitesi düşüktür, irritant reaksiyonlara, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir ve alerjik reaksiyon riski yüksektir (90) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

- **Atopi yama testi (APT):** Atopi yama testi AD veya gastrointestinal reaksiyonlarda besine gecikmiş hücresel duyarlılığı belirlemek için kullanılmıştır. Ancak standart test materyali olmadığı, DPT ve sIgE'e üstünlüğü kanıtlanamadığı ve de bazofil aktivasyon testi (BAT) ve bileşene dayalı tanı yöntemlerinde olduğu gibi tanısal değeri doğrulanamadığı için henüz önerilmemektedir (267) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

İn vitro testler

• Total serum IgE ve besine spesifik IgE (sIgE)

Total IgE ölçümünün BA'ni değerlendirmede tek başına değeri yoktur. Ancak diğer testlerle birleştirildiğinde alerjik durumu derecelendirmekte yararlı olabilir. Besine sIgE sadece deri testi ile sonuca ulaşılamadığında ve deri testi yapılamayan (çok küçük çocuk, antihistamin kullanımı, deri lezyonları ve sistemik reaksiyon riskinin yüksek olması) durumlarda değerlendirilmelidir (267).

Ekstrelerle kantitatif metotların sensitivite ve negatif prediktif değeri düşük ama spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri yüksektir (267). Böylece klinik öykü ve sIgE pozitif olduğunda başka teste gerek kalmadan tanı konabilir. Ancak prediktif değer çalışmaya alınan hastanın yaşı, test zamanı, elimine edilen besinler, seçilen hasta ve klinik bozukluğa göre değişir. Spesifik IgE <0.10 kU/L altında olması tanıyı dışlamamakta, klinik şüphesi yüksek olan hastalarda in vitro sonuçlar, DPT ve oral yükleme testi ile teyit edilmelidir (267)**.** Ancak erişkin hastalar için yeterli veri bulunmamaktadır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

• İn vitro Moleküler Bileşene dayalı tanı (BDT)

Alerjen ekstrelerindeki alerjen kaynağının moleküler olarak ayırımını sağlayan tek veya çoklu IgE analizidir. In vitro BDT saflaştırılmış veya doğal alerjen kaynağından moleküler alerjenin izolasyonu ile veya rekombinan DNA teknolojisiyle üretilir (rekombinan alerjenler). Bu yaklaşım besin alerjenlerine karşı IgE kaynağının veya moleküler komponentinin belirlenmesini kolaylaştırır .

Bu yöntemle oral alerji sendromunda olduğu gibi ilk inhalan alerjenler ile duyarlanma olup bunlara benzeyen besin alerjenlerinin alınmasıyla semptomların ortaya çıktığı "polen-besin sendromlu" hastalarda olabilecek çapraz reaksiyonlar ile direkt besine duyarlı hastaları ayırt etmek mümkündür. Bunların ayırımı diyet yaklaşımında ve reaksiyon riski belirlemede de yararlı olacaktır (267,351) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

BDT kompleks bir tanı yöntemidir ve BA tanısında umut vaat edicidir.

Eliminasyon diyeti

BA'nin temel tedavi yöntemi olmasıyla birlikte tanıda da yararlıdır. Öykü, DPT ve sIgE gibi diğer tanı yöntemleri ile şüphelenilen besin veya besinler yükleme testi yapılmadan önce kesilerek hasta gözlenir. Tanı amaçlı eliminasyon süresi IgE aracılı reaksiyonlarda 2-4 hafta, non-IgE aracılı olanlarda 6 hafta kadardır. Birkaç hafta eliminasyon diyeti yaptıktan sonra besin yeniden denenerek tanı desteklenir. Deneme sırasında reaksiyondan şüphelenilirse besin yükleme testi ile durum doğrulanmalıdır (268) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**

Besin Yükleme Testi (BYT)

Besin yükleme testi besine sIgE saptanan besin alerjlerinin tanısında en güvenilir testir.

BYT alerjik reaksiyona neden olan besini ayırt edebilmekte "altın standart" tanı yöntemidir. Sadece alerjiye neden olan besinle pozitif sonuç verir. Öykü, deri testleri ve sIgE değerleri yetersiz kaldığında BYT'den önce eliminasyon diyeti uygulanır. Eğer birçok besinden şüpheleniliyorsa eliminasyon diyeti kesin tanıyı sağlayan BYT için besin seçilmesine yardım eder. Bu tanısal yaklaşım sonucu tedavi için elimine edilecek besin belirlenmiş olur. BYT hastanın takibi sırasında besine tolerans kazandığını belirlemeyi de sağlar. Ayrıca gereksiz katı diyetten hastayı korur.

Ciddi reaksiyon nedeniyle acil müdahale koşullarında hastane ortamında deneyimli alerji uzmanlarınca uygulanır (267).

BYT endikasyonları:

(a) Akut reaksiyona neden olan besini saptamak veya besin alerjili hastanın tolerans kazanıp kazanmadığını belirlemek için,

(b) Atopik dermatit veya eozinofilik özofajit gibi kronik durumlarda sorumlu besini tesbit için,

(c) Birçok besini kısıtlayan diyeti açmak için,

(d) Çapraz reaksiyona tolerans derecesini belirlemek veya spontan olarak tolerans gelişip gelişmediğini saptamak içindir.

Kontrendikasyonlar:

(a) Özellikle yakın zamanlarda ciddi anafilaksi olması,

(b) Spesifik IgE kestirim değerinden çok yüksek olması (BYT'nin pozitif olma olasılığı oldukça yüksektir),

(c) BDT ile sistemik reaksiyon riskinin yüksek saptanması,

(d) DPT sırasında reaksiyon gelişmesi,

(e) Progresif sistemik hastalık nedeniyle ilaç kullanımı (antihistamin, kortikosteroid gibi rahatlatıcılar veya β-bloker, ACE inhibitörü, NSAII).

Dilüe besin dozları en düşük dozda başlanıp, semptomların varlığı kontrol edilerek dereceli olarak artırılır.

BYT 3 farklı şekilde uygulanır:

Açık BYT erken reaksiyonlarda ciddi reaksiyon riski azaltıldıktan sonra uygulanır.

Verilecek protokol basitleştirilerek ayaktan yapılıp 2 saat gözlenir. Test negatifse besin tekrar yenmeye başlanabilir. Şüpheli besine reaksiyon geliştiğinde ise çift kör plasebo kontrollü BYT (ÇKPKBYT)'e geçilir.

Tek-kör plasebo kontrollü BYT (TKPKBYT) İki aşamada plasebo ve şüpheli besinle yapılır.

Psikolojik etkinin fazla olduğu düşünülüyorsa önce plasebo verilir. Hastaya verilen dozun içinde şüpheli besin olup olmayacağı açıklanır. Yanıt negatifse veya semptomlar gelişirse test sonlandırılır. Plasebo veya besinle provokasyon sırasında semptomlar şüpheli ise basamak tekrarlanır. Plasebo pozitif ise ÇKPKBYT gerekir. Negatif ise 2 saat sonra veya ertesi gün normal besin verilir. Tolere edip etmediği takiplerle kontrol edilmelidir.

Çift kör plasebo kontrollü test *altın standart*tır. Besin örneği muayeneye katılmayan profesyonel personel tarafından hazırlanmalıdır. Plasebo ve gerçek besinin görünümü ve tadı çok benzer olmalıdır (15,267) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Bazofil aktivasyon testi (BAT)

BAT IgE ve non-IgE aracılı alerjik reaksiyonların araştırmasında kullanılabilir. CD63 ve CD203 gibi bazofil aktivasyon belirleyicileri ölçülür. Havuç, kereviz ve fındık ile BAT ölçümünde sensitivite sırasıyla %85, %80 ve %90 bulunurken, spesifisite %80; %95 ve %99 olarak bulunmuştur (352). Süt, yumurta, yer fıstığı ve buğday ile IgE aracılı BA tanısını desteklemekte yararlıdır. Bira ve şarap için IgE aracılı olmayan reaksiyonlar da değerlendirilebilir (353).

Günümüzde BAT, test tüpünde in vivo ne olduğunu gösteren tek testtir. Ancak rutin kullanımı için hâlâ sorunlar vardır. BAT ile klinik alerjiden duyarlılığı ayırt edebilmek için araştırmalar artırılmalıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Bazofil histamin salınım testi

Bazofil histamin salınım testi (HRT) alerjik reaksiyon sonrası periferal bazofillerden histamin salınım miktarını ölçer. Bu test tam olarak vücuttaki sIgE'i yansıtır. Yumurta, süt ve buğday alerjisi tanısında yararlıdır. Aynı anda 18 alerjen için ölçüm yapılabilir. Ciddi reaksiyon riski olan hastalarda tanıya yardımcıdır. Klinik değerlendirme için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (353) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Alternatif testler

Hastalarda tanısal testler negatif olduğunda veya migren, karında rahatsızlık, kronik ürtiker veya diğer deri bulguları, kronik halsizlik, kilo alımı veya diyete rağmen kilo verememek gibi non-spesifik yakınmalar olup yanlışlıkla BA olarak değerlendirildiğinde sıklıkla alternatif testlere başvurulur. En sık kullanılan alternatif testler:

İn vivo:

- Elektrodermal testler (354)
- Kinesioloji (355)
- Provokasyon/nötralization testi (356)

İn vitro:

- Lökositotoksik testler (357)
- **IgG ve IgG4 tesbiti:** IgG ölçümleri hastalık veya klinik semptomlarla uyumlu değildir. Besine sIgG4 düzeyi atopik kişilerde yüksek dozda besine tekrarlanan maruziyeti gösterir. Ancak tanıda henüz yararlı oldukları kanıtlanmamıştır ve tanı amaçlı kullanılması önerilmez (267,268).

Altın standart testlerle bu testler karşılaştırıldığında değeri tüm olgularda oldukça yetersiz olup kullanımı önerilmemektedir (267,268)**.**

10. Tedavi

Besin alerjisinin standart tedavisi alerji yapan besinin diyetten çıkarılması ve kazayla yenme durumunda oluşabilecek risklerin önlenmesine yönelik koruyucu tedavidir. Koruyucu tedavi diyet değişiklikleri, alerjenden korunmaya yönelik önlemler konusunda eğitim, ilaç ve ilaç dışı tedavileri içerir. Son yıllarda sublingual ve oral immünoterapi gibi immünomodüler tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir.

Öncelikle akut reaksiyonlar tedavi edilir, daha sonra gelecek reaksiyonlardan korumaya yönelik uzun süreli koruyucu tedavi uygulanır. Hastalarla acil durum planı oluşturulmalı, hafif, orta ve ağır reaksiyonların bulguları ve nasıl tedavi edileceği anlatılmalıdır (268) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Alerjenden kaçınma ve diyet tedavisi

Alerjeni diyetten çıkarıp yerine uygun besini koymak için hekim, hemşire ve diyetisyen uyum içinde çalışmalıdır. Ancak günlük pratikte o besini yemekten kaçınmak çok kolay değildir. Beklenmeyen riskler, yerken gelişen ciddi reaksiyonlar hastalar ve ailelerinde anksieteye neden olur ve yaşam kalitelerini azaltır. Hastalar ve aileleri uygun beslenme konusunda eğitilmelidir. Ayrıca diyet kısıtlaması vücutta eksikliklere neden olabilir. Bu nedenle bilinen alerjeni diyetten çıkarırken diyetisyenle iş birliği içinde olmak çok önemlidir.

Öykü ve tanısal testlerle alerjik olacağı tahmin edilen besinler diyetten çıkarılır. Bu arada çapraz duyarlanmaya da dikkat edilmelidir. Hastaya çapraz duyarlanma olabilecek besinleri kısıtlarken astım gibi riskler, yememekle gelişebilecek beslenme sorunları göz önüne alınmalıdır (52,268,340) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

- **Etiket okumak**

BA'si olan hastalar yiyeceklerin içeriklerini öğrenmeye teşvik edilmelidir. Ülkemizde dahil dünyanın birçok ülkesinde tüketiciyi koruma yasaları kapsamında gıda etiketleme kanunu ile gıda içeriklerinin belirtilmesi zorunlu hale getirilmiştir. Böylece hastalar hazır gıdaları kontrol edebilir. Ama ev dışındayken restoran gibi yerlerde yemek yerken özellikle dikkat edilmeli, yiyeceklerin içeriği mutlaka sorgulanmalıdır. Seyahatler sırasında otel ve restoran personeli, uçakta uçuş ekibi özellikle reaksiyonlar ve gerekirse adrenalin kullanımı konusunda uyarılmalıdır (340).

- **Çapraz temastan kaçınmak**

Yemek hazırlanırken veya paketlenirken yanlışlıkla alerjenik besin temasla alerjen içermeyen yiyeceğe bulaşabilir. Restoranlarda genellikle kızartma yaparken birçok besin için aynı yağ kullanılır. Bu sırada alerjen yağa bulaşmış olabilir, bu da çapraz temasla reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle kızartılmış yemeklerden kaçınılmalı, sade, az çeşitli besin içeren yiyecekler yenilmelidir. En güvenli yol yiyeceklerin evde hazırlanmasıdır (358).

Akut reaksiyonların tedavisi

Besine bağlı gelişen anafilaksi hızla ilerler ve birçok organı etkileyerek ölüme neden olabilir. Semptomlar hızla tanınmalı ve tedavi edilmelidir.

Oral İmmünoterapi

Erişkinlerde standart BA tedavisi, alerjenik besinden kaçınmadır. Ancak ciddi BA tedavisinde oral immünoterapi (OİT) ve anti-IgE tedavisi yer almaktadır. Çocuklarda

besinle özellikle yer fıstığı, süt ve yumurta immünoterapi (İT) birçok çalışmada yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak erişkinlerde henüz bu konuda çalışma bulunmamaktadır. Oral İT ile alerjene belli aralıklarla düşük konsantrasyonda başlanıp yavaş yavaş artırılarak besine tolerans gelişmesi sağlanır. Yer fıstığı ve süt ile İT sonucu çocuklarda başarılı olarak tolerans sağlanmıştır. Yaşam kalitesini artırmış ama çok sık reaksiyonlar görülmüştür. Bu yöntemle uzun süreli tolerans gelişimi de şüphelidir. Yan etkileri azaltmak ve tolerans gelişimini sağlayabilmek için probiyotiklerle kombine edilmesi düşünülmüştür. Ancak başarılı sonuçlar henüz yeterli değildir (359-361) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Sublingual immünoterapi (SLİT)

Yer fıstığı duyarlılığı olan erişkinleri de içeren SLİT çalışmasında hastaların %70'i yer fıstığını tolere edebilmiş ve maksimum doza ulaşılmış, ama yan etkiler fazla görülmüştür (362) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Polen-besin alerji sendromunda polenle subkutan ve sublingual immünoterapinin etkinliğine dair veriler tartışmalıdır. Bu tedavi seçeneği sadece polen alerjili solunum semptomları olan hastalar için kullanılır (268).

Anti-IgE

İmmünoterapi tek alerjene karşı duyarlılık varsa önerilmektedir. Ancak genellikle hastalar çoklu besine alerjiktir. Günümüzde bu hastalarda omalizumabın etkisi araştırılmaktadır. İmmünoterapinin doz artımı aşamasında da reaksiyonları azaltmak için anti-IgE yararlı olabilir (363) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Besin alerjisi tedavisinde immünoterapi ile çalışmalar hızla devam etmekte ve henüz yeterince kanıtlanmamış olsa da başarılı sonuçlar gelecek için ümit vaad etmektedir.

C. BESİN ALERJİLERİNDE TANISAL YÖNTEMLER

C1. IGE ARACILI BESİN ALERJİLERİNDE TANI

Besin alerjisinde doğru tanı ve uygun klinik yönetim, hastanın hayatını tehdit edebilecek reaksiyonlardan korunması, gereksiz eliminasyona bağlı nütrisyonel eksikliklerin engellenmesi ve hastanın/ebeveyninin hayat kalitesinin korunması için önemlidir.

Öykü ve Fizik İnceleme:

Ayrıntılı alınan hikaye, IgE aracılı besin alerjilerinin tanısına yardımcı olur **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Semptomların, besin alımını takiben dakikalar veya saatler içinde (genellikle besin alımını takiben ilk 2 saatte) ortaya çıkması ve besinle her karşılaşmada yinelemesi önemlidir. Öyküden besinin hazırlanma şekli, şüpheli alerjenler, reaksiyona sebep olan alerjen miktarı ve reaksiyonun ortaya çıkmasına etki eden kofaktörler (ör. egzersiz, akut infeksiyon, gastrik asidi teyi azaltan ilaçlar, nonsteroid dışı antiinflamatuar ilaç kullanımı, alkol tüketimi) hakkında önemli ipuçları edinilebilir. Eğer besin alerjeniyle her karşılaşma semptom oluşturmuyorsa, bu besinin alerjiden sorumlu olma ihtimali düşer. Fakat alerjen eşik değerin altında ya da yüksek ısı veya fermantasyon gibi alerjenik yapıda ileri derecede bozulmaya yol açan bir şekilde tüketildiyse, besine her maruziyet klinik reaksiyon oluşturmayabilir. Öyküde besinler içinde saklı alerjenlere de dikkat edilmelidir. Saklı alerjenleri fark edebilmek için hazır gıdalar üzerindeki etiketlerin de incelenmesi gerekebilir. Öyküde semptomlar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Besin alımını takiben deri (ürtiker, anjiyoödem), gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal) solunum sistemi (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık, öksürük, ses kısıklığı, vizing, nefes darlığı) veya kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, şok) bulgularının ortaya çıkması; aynı besine tekrarlayan maruziyetlerde de bu semptomların görülmesi, besinin diyetten tamamen çıkarılması ile semptomların kaybolması ve besinin tekrar alımıyla bu semptomların yeniden ortaya çıkması oldukça yol göstericidir **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Ancak immünolojik mekanizmalarla oluşmayan besin intoleransı durumlarında da besinin diyetten uzaklaştırılması ile semptomlar ortadan kalkar. Ayırıcı tanıda bu durum dikkate alınmalıdır. IgE aracılı besin alerjisi ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken durumlar Tablo 29'da verilmiştir (119).

Hasta akut dönemde görüldüyse, fizik muayenede alerjik reaksiyon bulguları gözlenebilir. Akut dönem dışında fizik muayene normal olabilir.

IgE aracılı besin alerjisi tanısında hikaye ve fizik inceleme önemli ama tek başına yeterli değildir. Tanı in-vitro (sIgE ölçümü, bileşene dayalı tanı) ve in-vivo (deri testleri, besin yükleme testleri) yöntemlerle desteklenmelidir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Laboratuvar testleri istenirken besin alerjilerinin çoğunluğundan 5 major besin alerjeninin (süt, yumurta, buğday, kuruyemişler, deniz ürünleri) sorumlu olduğu göz önünde bulundurulmalı ve alerjen seçimi öyküye göre yapılmalıdır. Çok sayıda alerjenle panel şeklinde test yapılması önerilmemektedir (119) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

Tablo 29. IgE aracılı besin alerjilerinde ayırıcı tanı

1	Besin alımıyla eş zamanlı ortaya çıkan ilaç ve böcek sokmasına bağlı reaksiyonlar
2	Metabolik bozukluklar (laktoz intoleransı)
3	Toksik reaksiyonlar (skombroid zehirlenmesi, besin zehirlenmesi)
4	Kimyasal etkiler (baharatlı besin tüketimine bağlı gustatuar rinit)
5	Aurikulotemporal sendromu (Frey sendromu)
6	Besinle ilişkili farmakolojik sorunlar (kafein, triptamin, alkol ilişkili)
7	Atopik dermatitte irritan reaksiyonlar
8	Enfeksiyöz durumlar (viral enfeksiyona bağlı ürtiker)
9	Diğer durumlar (sülfit, nitrit, monosodyum glutamat reaksiyonları)

İn-vitro testler

a) Serumda besin sIgE ölçümü

Serumda besin sIgE ölçümleri besin alerjisi tanısında sık kullanılan, duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü nispeten düşük testlerdir. Sistemik reaksiyon riski oluşturmaz. Hastanın ilaç kullanımından etkilenmez. Yaygın deri reaksiyonu nedeniyle deri testlerinin yapılamadığı hastalarda rahatlıkla uygulanabilir; kantitatif sonuç verir ve aynı yöntemle bakılan sonuçlar birbiriyle karşılaştırılabilir (358) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

Serum sIgE düzeyi çoğu besin için klinik bulguların şiddeti ile ilişkilidir (364,365). Genellikle besin sIgE değeri yükseldikçe, klinik reaksiyon ihtimali de artar. Bazen çok düşük düzeylerde klinik reaksiyon görülebilir veya yüksek düzeylerde çok hafif reaksiyon olabilir veya hiçbir reaksiyon gözlenmeyebilir. Sonucun negatif olması her zaman alerji olmadığını göstermez. Ayrıca total IgE düzeyinin çok yüksek olması sIgE düzeylerinde yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (15,366). Ayrıca besin sIgE'nin, IgE aracılı besin alerjisi tanısında öngörü düzeyi yayınlanan çalışmalarda farklılık gösterebilmektedir (364,365,367-373).

Günümüzde besin sIgE, immünoassay yöntemleri (Phadia Immunocap assay, ImmunoCAP veya UniCAP, fluor enzyme immünoassay-FEIA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile ölçülmektedir (374). Bu yöntemler ile dolaşımda besine karşı oluşmuş IgE antikorları ölçülür ve sonuçlar kUA/l biriminde verilir. Besin sIgE düzeyleri 6 sınıfta derecelendirilir (Tablo 30). Klas 0 negatif olup, çoğunlukla besin duyarlanması olmadığını ve IgE aracılı besin alerji olasılığının çok düşük olduğunu gösterir. Klas 1 ve üzeri (>0.35 kUA/l) pozitiftir. Klas 1 ve üzeri sonuçlar doğrudan besin duyarlılığını gösterir ancak besin alerjisi tanısı koydurmaz. Pozitif çıkan sonuçlar ancak klinik bulgular ile uyum gösteriyor ise IgE aracılı besin alerjisi tanısı düşünülmelidir **(Kanıt düzeyi: I-III, Öneri düzeyi: A-C)**.

Genelde birçok besin sIgE ölçümü, deri prik testine yakın ama deri prik testine göre biraz daha düşük duyarlılığa sahipken, soya ve buğday için sIgE'nin duyarlılığı, deri prik testinden daha yüksektir (16).

Besin alerjisi için yüksek riskli çocuklarda (birinci derece akrabalarında besin alerjisi olanlar veya ağır atopik dermatit varlığında) besinle karşılaşmadan önce sık görülen besin alerjenleri ile sIgE bakılabilir. Sonuçların prediktif değerleri yorumlanarak besin yükleme testi yapılmasına veya besinin diyete dâhil edilmesine karar verilir **(Kanıt düzeyi: I-III, Öneri düzeyi: A-C)**.

Besin sIgE düzeylerine göre, besin yükleme testinin sonuçları öngörülebilir. Yaşa ve besin türüne göre pozitif ve negatif kestirim değerleri belirlenmiştir (Tablo 31) (119). Bu değerler atopik hastalık sıklığının yüksek

Tablo 30. Besin spesifik IgE düzeyleri derecelendirilmesi

Klas	Besin spesifik IgEdüzeyi (kUA/l)
0	< 0.35
1	0.35-0.69
2	0.70-3.49
3	3.50-17.49
4	17.50-49.99
5	50-99.99
6	≥ 100

olduğu (çoğunlukla atopik dermatit) bir popülasyondan elde edilmiştir (358). Bu nedenle atopi sıklığı düşük popülasyonlarda bu testlerin tahmin değeri düşüktür. Besin alerjisi riski düşük olan çocuklarda besin sIgE testlerinin tarama testi olarak kullanılması için yeterli kanıt yoktur. Toplumlar arasında pozitif ve negatif prediktif değerler birbirinden farklı olabilir (358,375). Türkiye'de yapılan bir çalışmada süt için kestirim değerleri belirlenmiştir (Tablo 31) (373) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

b) Bileşene Dayalı Tanı (BDT- Component Resolved Diagnosis)

Besin sIgE testleri ile bir besin maddesi karışımı içindeki tüm proteinlere karşı gelişmiş IgE antikorları total olarak ölçülür. Bileşene dayalı tanı (BDT)'da ise o besin içindeki farklı protein grupları ayrıştırılır ve her bir farklı protein grubuna bağlanan IgE düzeyi ayrı ayrı ölçülür. Örneğin meyve ve sebzelerdeki **PR-10 protein** (Mal d 1-elma, Pru p 1-şeftali, Pru ar 1-kayısı, Pru av 1-kiraz, Act d 8-kivi, Api g 1-kereviz, Dau c 1-havuç), **Profilin** (Mal d 4-elma, Pru p 4-şeftali, Pru av 4-kiraz, Act d 9-kivi, Api g 4-kereviz, Dau c 4-havuç), **nsLTP** (Mal d 3-elma, Pru p 3-şeftali, Pru ar 3-kayısı, Pru av 3-kiraz, Act d 10-kivi, Api g 2, 6-kereviz), **ve Thaumatin benzeri protein** (Mal d 2-elma, Pru p 2-şeftali, Pru av 3-kayısı); süt proteini içindeki **kazein** (Bos d 8) ve peynir altı suyu (**whey)** proteinlerine [β-laktoglobulin (Bos d 5) ve α-laktalbumin (Bos d 4)]; yumurta proteinin içindeki **ovomukoid** (Gal d 1), **ovalbumin** (Gal d 2), **serum albümin** (Gal d 5) için ayrı ayrı sIgE ölçülür. Bu şekilde kişinin duyarlı olduğu spesifik alerjenik proteinlere karşı IgE yanıtı tek tek belirlenmeye çalışılır (45,376) (Tablo 32). Bileşenlerin ölçümü için kullanılacak antijenler, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir ya da doğal kaynaklardan saflaştırılarak elde edilir.

BDT ile sIgE ölçümü, alerjen duyarlılığının moleküler analizinde bizi bir basamak ileri götürmektedir. BDT'in besin alerjisinde günümüz tıbbına vadettikleri şu şekilde sıralanabilir: Besin alerjisi tanısında -hastayı riske atmadan-mevcut testlerden daha yüksek öngörü düzeyi. Minör alerjenlere duyarlılık söz konusu ise standart ekstrelerde bulunmayan ya da yeterli düzeyde olmayan bu alerjenler ile BDT, duyarlılığı arttırır: Örneğin günümüzde kullanılan soya ekstresine karşılık Gly m 4; buğday ekstresine karşılık ω-5-gliadin ile BDT. Klinik reaksiyonun şiddeti veya reaksiyon riski veya diğer klinik bulgular ile ilişkili olduğunda BDT yöntemlerinin özgüllüğü yükselir: Örneğin yer fıstığı ekstresine karşılık (Ara h 1, 2, 3), çapraz reaksiyonu primer duyarlılıktan ayırt etme, türe özgü duyarlılık belirleme (örneğin bal arısı/ yaban arısı bütün venom ekstresine karşılık yaban arısı için Ves v 1, 5; bal arısı için Api m 1, 3), reaksiyon şiddetini ve besin alerjisi prognozunu öngörme, geno/fenotiplerin belirlenmesiyle kişiye özgü tedavi ve belki de tedavide yüz güldüren sonuçlar (daha etkin immünoterapi) (45,342,376-379). Güncel araştırmalarda yukarıda sayılan alanlarda BDT'nin klinik pratiğe katkısı sorgulanmaktadır.

Tablo 31. Besin yükleme testi sonuçlarına göre besin spesifik IgE ve deri testinin kestirim değerleri

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

*(119) Sampson HA, Aceves S, Bock A et al. Food Allergy: A practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:1016-25.

†(373) Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, Karabulut E, Kalayci O, Sackesen C. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110:284-9; %90 sensitivite.

Tablo 32. Bileşene dayalı tanı ile besin alerjenleri

Besin	Protein adı	IUIS* adı
Süt	α-Laktalbumin	Bos d 4
	b-Laktoglobulin A	Bos d 5.0102
Whey	b-Laktoglobulin B	Bos d 5.0101
	Bovin serum albümin	Bos d 6
	İmmünoglobulin bovin	Bos d 7
	Kazeinler (Bos d 9-Bos d 12)	Bos d 8
	α_{s1}-Kazein	Bos d 9
	α_{s2}-Kazein	Bos d 10
	β-Kazein	Bos d 11
	κ-Kazein	Bos d 12
Yumurta	Ovomukoid	Gal d1
	Ovalbumin	Gal d 2
	Ovotransferrin	Gal d 3
	Lizozim	Gal d 4
	Serum albümin	Gal d 5
	Vitellogenin-1 fragmentleri (YPG42)	Gal d 6
Fıstık	Kupin (visilin tip 7S globülin)	Ara h 1
	Konglutin (2S albumin)	Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7
	Kupin (Legumin tip 11S globülin, glisinin)	Ara h 3
	Profilin	Ara h 5
	PR-10	Ara h 8
	ns-LTP tip 1	Ara h 9
	Oleosin	Ara h 10, Ara h 11
	Defensin	Ara h 12, Ara h 13
Fındık	PR-10	Cor a 1
	Profilin	Cor a 2
	PR-14 nsLTP	Cor a 8
	11S globülin	Cor a 9
	7S globulin	Cor a 11
	Oleosin	Cor a 12, 13
	2S albümin	Cor a 14
Ceviz	2S albumin	Jug r 1
	Visilin	Jug r 2
	LTP	Jug r 3

***IUIS:** International union of immunological societies

Alerjenik komponentlerin tek tek ölçüldüğü FDA onaylı, kUA/l birimiyle kantitatif sonuç veren 2 ayrı ELISA yöntemi bulunmaktadır: ImmunoCAP™ (Phadia/Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) ve Immulite (Siemens Healthcare Diagnositics, Los Angeles, CA, USA) (Tek komponent testleri) (380). Alerjenik komponentlere karşı IgE'nin tek tek ölçüldüğü "Tek komponent testleri" dışında, birden fazla komponente duyarlılığın aynı anda belirlendiği mikroarray yöntemler de vardır: Bir mikroarray yöntemi olan ISAC (Immuno Solid phase Allergen Chip) 112 (Phadia/Thermofisher Scientific, Uppsala, Sweden), ImmunoCAP teknolojisi kullanarak çok az miktarda kan ile 112 alerji komponentine duyarlılığı aynı anda semi-kantitatif olarak belirleyebilen (ISAC standardised units/ISU) bir yöntemdir. Tek komponent ölçümüne göre kişinin duyarlılık profilini ve çapraz reaksiyonları daha detaylı gösterir. Günümüzde mikroarray yöntem araştırma amacıyla kullanılmaktadır ve bu yöntemin henüz FDA onayı yoktur (370,381).

Bileşene dayalı tanı yöntemleri (Tek komponent testleri veya mikroarray yöntemler), daha önce bahsedilen testler gibi (DPT, besin sIgE) besin alerjenine duyarlılık geliştiğini belirtir; direkt olarak klinik reaksiyonu göstermez. Bu nedenle sonuçlar klinikle birlikte ve dikkatli yorumlanmalıdır (381) **(Kanıt düzeyi: I-IV, Öneri düzeyi: A-C)**.

Aşağıda BDT ile majör besin alerjenleri hakkındaki güncel bilgiler özetlenmiştir.

Süt:

İnek sütündeki en önemli alerjenler kazeinler (Bos d 8), β-laktoglobulin (Bos d 5) ve α-laktalbumin (Bos d 4)'dir (382). Kazeinler, ısıya dirençli proteinlerdir. Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6 ve Bos d 7'den oluşan whey proteinleri ısıya duyarlıdır ve >90°C 15-20 dakika ısıya maruz kaldığında IgE bağlama özelliklerini yitirirler (383).

İnek sütü alerjisi tanısında BDT, konvansiyonel metotlardan (DPT, süt sIgE) daha üstün değildir. BDT'in tanıda öngörü düzeyi topluma ve yaşa göre değişmektedir (15). İnek sütü alerjisi olan 130 çocuğun BDT (microarray ISAC), DPT, total IgE (ImmunoCAP) ve besin yükleme testleri ile değerlendirildiği bir çalışmada, inek sütü protein alerjisi (İSPA) tanısında mikroaarray testlerin öngörü düzeyi konvansiyonel testlerle benzer bulunmuştur. Bileşenler içinde en yüksek öngörü düzeyi Bos d 4 ile sağlanmış fakat bileşenlerden hiçbiri doğrudan süt ile yapılan DPT'inden daha üstün görülmemiştir. Bu çalışmada süt ile BDT, sIgE ve DPT'nin pozitif prediktif değerleri sırasıyla %78, %73 ve %68 bulunmuştur. Deri prik testinin negatif prediktif değerinin (%87) komponent testlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%56-68) (384).

Ancak BDT'in fırınlanmış süte reaktif olanlar ile tolere edebilenleri ayırt etmede süt sIgE ve DPT'den daha üstün olduğu gözlenmiştir. İSPA olan çocukların %75'i fırınlanmış sütü tolere eder (385). Kazein sIgE yüksekliği, fırınlanmış ürünlere reaksiyon verme ile ilişkilidir (368). Bir çalışmada kazein sIgE'nin >10 kUA/l olmasının fırınlanmış süte reaksiyon gelişimi için pozitif prediktif değeri (PPD)>%95; <5 kUA/l olmasının PPD'i <%50 bulunmuştur (368).

İnek sütü alerjisinin prognozunda BDT'den yararlanılabilir. Persistan İSPA'yı en iyi öngören kazein sIgE (Bos d 8) ölçümüdür. Kazein sIgE'nin düşük olması, İSPA'nın geçme ihtimalini arttırır (386) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

İSPA'da Bovin serum albümin (Bos d 6) pozitifliği dana eti ile çapraz reaksiyon varlığını gösterir.

İmmünoterapi besin alerjisinin aktif tedavisinde araştırma aşamasında olan bir tedavi yöntemidir. Süt ile immünoterapi, her hastada desensitizasyon oluşturamaz. Bir çalışmada yüksek kazein, α-laktalbumin ve β-laktoglobulin sIgE düzeyleri, daha düşük idame dozu ile ilişkili bulunmuştur (387). Bir başka çalışmada, immünoterapi sırasında kazein sIgE'de düşme ve kazein spesifik IgG4'te yükselme tolerans gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (388).

Sonuç olarak BDT, İSPA'da a) fırınlanmış ürünleri tüketebilecek olanları ayırt etmede b) prognozu öngörmede ve c) immünoterapiden faydalanabilecek hasta grubunu belirlemede yararlı olabilir.

Yumurta

Yumurta beyazında 24 çeşit glikoprotein bulunmaktadır (Tablo 32) (57,342,389-391). Yumurta beyazında en çok bulunan ve yumurta alerjisinden en sık sorumlu tutulan antijen ovalbumindir (Gal d 2). Ovomukoid (Gal d 1), yumurta beyazında daha az bulunmasına rağmen dominant immünolojik antijendir; ısı ve proteazlara dirençlidir (342). Ovalbumin (Gal d 2), ovotransferrin (Gal d 3) ve lizozim (Gal d 4) ısıya daha az dirençli moleküllerdir.

Gal d 1 ve Gal d 2 yumurta alerjisi olanlarda en sık rastlanan ve tanıda öngörü düzeyi en iyi olan yumurta alerjenleridir (55) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

Çeşitli çalışmalarda, yüksek ovomukoid (Gal d 2) sIgE'nin pişmiş yumurta intoleransını gösterdiği belirtilmektedir. Farklı çalışmalarda ovomukoid sIgE için prediktif değerlerinin birbirinden farklı olması sonuçları belli özellikteki hastalara özgü kılmakta ve genel topluma uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (56,58,392-394). Ovomukoid sIgE'nin yüksek olmaması yumurtanın pişmiş formuna toleransı gösterebilir (58) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

Jarvinen ve arkadaşlarının (57) çalışmalarında yumurta alerjisi persistan olan hastalarda, yumurtaya tolerans geliştirenlere göre ovomukoid ve ovalbuminin doğrusal ve konformasyonel epitoplarına karşı sIgE'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada yumurta alerjisi persistan olanlarda sIgE'nin, ovomukoidin belirli bazı dizilimsel epitoplarına karşı geliştiği gösterilmiş ve bu epitoplara karşı sIgE varlığının persistan yumurta alerjisinde tarama testi olarak kullanılması önerilmiştir. Persistan yumurta alerjisinde olguların 1/3'ünde ovomukoidin doğrusal epitoplarına karşı IgE varlığının gösterilememesi konformasyonel yapının da önemli olduğunu düşündürmektedir (342).

Buğday

Buğday proteinleri üç ana gruba ayrılır: suda çözünen proteinler, tuzda çözünen proteinler ve suda çözünmeyen prolaminler (gliadin ve glutenin). Her üç grup, klinikle ilişkili antijenler içerir. Fakat buğdayın majör ve minör antijenleri tam olarak belirlenmemiştir (15).

Buğday ile ilişkili alerjik reaksiyonlar IgE aracılı buğday alerjisi, buğdaya bağlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksi (BBETA), fırıncı astımı, kontak dermatit ve atopik dermatittir. Bazı buğday alerjenleri belirli tip reaksiyonlarla ilişkilendirilirken, bazı alerjenler birden fazla alerjik reaksiyondan sorumlu bulunmuştur. Örneğin α/β-gliadin (Tri a 21), γ-gliadin (Tri a 20), ω-1,2-gliadin, ω-5-gliadin (Tri a 19), düşük molekül ağırlıklı glutenin alt üniteleri (LMW-GS, Tri a 36) ve yüksek molekül ağırlıklı glutenin alt üniteleri (Tri a 26) BBETA ile ilişkili olduğu gösterilen alerjenlerdir. Suda çözünen protein grubu içinde yer alan lipid transfer proteinler de BBETA ile ilişkili bulunmuştur. Gliadinler, BBETA'dan sorumlu majör antijenlerdir. Gliadinler içinde en iyi tanımlanan komponent ω-5 gliadin (Tri a 19)'dur. Gliadin ve gluteninler aynı zamanda fırıncı astımına, IgE aracılı buğday alerjisine ve atopik egzamaya da sebep olurlar. Tri a 19 ve Tri a 20 ağır klinik reaksiyon ile ilişkilidir (15,395-397) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

IgE aracılı buğday alerjisi tanısında, buğday ve ot poleni arasındaki çapraz reaksiyon nedeniyle buğday sIgE'nin özgüllüğü düşüktür. Bir çalışmada ot poleni duyarlı olan hastaların %62'sinde buğday sIgE ile yalancı pozitiflik saptanmıştır (398). Suda çözünmeyen proteinleri yeterli miktarda içermediği için buğday ekstreleriyle yapılan deri prik testinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle, BDT yöntemleri buğday alerjisi tanısında iyileşme sağlayabilir. Aynı zamanda buğday alerjisinde prognoz öngörüsünde BDT yöntemlerinden faydalanılabilir. Bir çocuk çalışmasında gliadin sIgE yüksekliği buğday alerjisi persistansı ve astım gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (399).

Yer Fıstığı

Yaşamın erken döneminde gelişen yer fıstığı tohum depo proteinleri duyarlılığı (Ara h 2 ve daha az sıklıkta Ara h 1, Ara h 3 ve Ara h 6) ağır alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Avrupa'da çocukların ve erişkinlerin dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmada, 14 yaşından önce fıstık alerjisi başlayan olgularda tohum depo proteinlerine karşı sIgE varlığı gözlenmiştir (400).

Ara h 2, birçok çalışmada fıstık alerjisini en iyi öngören komponent olarak bulunmuştur (401-403) ve fıstık yükleme testlerini %50 azalttığı gösterilmiştir (400). Yer fıstığı alerjisi tanısında sIgE ve komponent testlerinin öngörü düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; Ara h 2 0.46 kUA/l düzeyi tanıyı %95 özgüllük ve %73 duyarlılıkla öngörürken, yer fıstığı sIgE 6.2 kUA/l %95 özgüllükte fakat %44 duyarlılıkta bulunmuştur. Yer fıstığı sIgE 15 kUA/l'nin pozitif prediktif değeri %95, spesifisitesi %98 ve duyarlılığı %26 iken Ara h 2 1.19 kUA/l düzeyi ile spesifisite %98 spesifik ve duyarlılık %60 saptanmıştır. Bu çalışmada, yer fıstığı alerjisi tanısında Ara h 2'nin öngörü düzeyinin yer fıstığı sIgE'ye göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (404).

Öte yandan, Ara h 2'nin fıstık yükleme testini %95 olasılıkla öngören prediktif değeri çok sayıda kontrollü çalışma ile araştırılmış fakat dağılım aralığı çok geniş bulunmuştur (<1-42 kUA/l). Bu nedenle fıstıkla ilişkili klinik olarak anlamlı tüm reaksiyonları tahmin etmekte Ara h 2'nin kullanımı sınırlıdır (405).

Ara h 2 yanında Ara h 6 da bazı olgularda yer fıstığı alerjisinde ağır reaksiyonlardan sorumlu bir komponent olarak tanımlanmıştır (406,407).

Ara h 8, huş ağacının Bet v 1 proteini ile homolog bir PR-10 grubu proteinidir ve polenlerle çapraz reaksiyondan sorumludur. Ara h 8 duyarlılığı hafif klinik reaksiyon, huş ağacı polenleri ile çapraz reaksiyon ya da sadece duyarlanma ile ilişkili olabilir (376). İsviçre'de 144 çocuk olgu ile yapılan bir çalışmada tek Ara h 8 duyarlılığı olan olguların neredeyse tamamının yer fıstığını tolere edebildiği, bu komponente duyarlı ve semptomatik olanlarda ise Ara h 8 yanında Ara h 6 duyarlılığının da olduğu belirtilmiştir (408). Ara h 8 duyarlılığına bağlı anafilaksi nadirdir (409).

Ara h 9, Akdeniz Bölgesinde yer fıstığı alerjisinde önemli olan bir komponenttir ve duyarlılığın diğer nsLTP'leri ile çapraz reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (410,411). Ara h 9 duyarlılığı çoğu olguda Ara h 1, 2, 3 duyarlılığı ile birliktedir (412). Yer fıstığı ile sistemik reaksiyon görülen fakat tohum depo proteinlerine (Ara h 1, 2, 3) duyarlı bulunmayan olgularda Ara h 9 sIgE ölçülmelidir (405).

Fındık

Fıstık alerjenine benzer şekilde fındık BDT sonuçları coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Fındık alerjisi olan tüm olgularda pozitif bulunan tek bir komponent yoktur ve fındık komponentlerine karşı sIgE'nin prediktif değerleri çalışmalarda birbirinden oldukça farklıdır (413).

Çocuklarda ve erişkinlerde fındık ile ilişkili ağır alerjik reaksiyonlar, Cor a 1(huş ağacı majör poleni Bet v 1 ile homolog), Cor a 8 (nsLTP), Cor a 9 ve Cor a 14 ile ilişkilendirilmiştir (56,414).

Danimarka ve İsviçre'de besin yükleme testi ile kanıtlanan fındık alerjisinde en sık rCor a 1, İspanya'da ise rCor a 8 duyarlılığı saptanmıştır (281). Amerika Birleşik Devletlerinde huş ağacının endemik olduğu bölgede yapılan bir çalışmada Cor a 9 ve Cor a 14 fındık alerjisi olanlarda, fındık duyarlı olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur (415). Cor a 9 ve Cor a 14'ün, sadece huş ağacı polenine duyarlı ya da fındıkla hafif oral semptomları olanları, ağır alerjik reaksiyon yaşayanlardan ayırt etmede klinik yararı olduğu gösterilmiştir. Bu bileşenlerin özgüllüğü DPT ve fındık sIgE'den daha yüksektir (416).

Ülkemizde ise fındık duyarlılığı olan çocuklarda fındık alerjisi olanları en iyi ayırt eden bileşen 0.63 kUA/L kestirim değeriyle Cor a 14 bulunmuştur ve öngörü düzeyi DPT ve fındık sIgE'den daha yüksektir. Bu çalışmada %95 olasılıkla fındık alerjisini öngören DPT, sIgE ve Cor a 14 değerleri sırasıyla 12 mm, 10.2 kUA/l ve 1 kUA/l'dir (370).

Diğer kabuklu yemişler:

Cevizde alerjen olarak tanımlanan komponentler Jug r 1, Jug r 2 ve Jug r 3 ve Jug r 4'tür. Jug r 1, ceviz alerjisinden sorumlu bir tohum depo proteinidir. Jug r 2 (visilin)'nin klinik öneminin düşük olduğu tahmin edilmektedir. Jug r 3, lokal ve sistemik reaksiyonlardan sorumlu bir LTP'dir (30). Bir çalışmada ceviz sIgE'nin yüksek ve birden fazla komponentinin pozitif (Jug r 1, Jug r 2 ya da Jug r 3) olmasının ceviz ile ağır alerjik reaksiyonuna işaret ettiği gösterilmiştir (417).

Kaju, çam fıstığına göre daha ucuz olması nedeniyle endüstriyel gıdalarda kıvam arttırıcı olarak daha sık kullanılan bir kuru yemiştir. Yunanistan'da kaju ve antep fıstığı alerjisi olan çocuklarda Ana o 3'ün duyarlılığı (≥0.35 kUA/L) %93 bulunmuştur (413).

Susam

Rekombinant Ses i 1 (rSes i 1), susam alerjisi olan 100 Japon çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada tanısal değeri en yüksek komponent olarak belirlenmiş ve tanıda öngörü düzeyi susam sIgE'den daha yüksek bulunmuştur. rSes i 1'in 3.96 kUA/l kestirim değerinde duyarlılık ve özgüllük değeri, sırasıyla %86.1 ve %85 olarak belirtilmiştir (418).

Karides

Karides, ağır alerjik reaksiyonlardan sorumludur ve özellikle erişkinlikte başlayan besin reaksiyonlarının önemli bir nedenidir. Karides majör alerjeni ısıya dirençli bir protein olan tropomiyozindir (Pen m 1). Kabuklu deniz hayvanlarına alerjisi olanların %60'ının Pen m 1'e duyarlı olduğu gösterilmiştir. Karides alerjisi ile ilişkilendirilen bir diğer alerjen sarkoplasmik kalsiyum bağlayan protein (Pen m 4)'dir. Klinikle ilişkili olarak düşünülen diğer karides alerjenleri arginin kinaz ve miyozin hafif zinciri, henüz moleküler tanı yöntemleri ile araştırılmamıştır. Pen m1, karides alerjisi tanısında karides ekstresi ile DPT ve karides sIgE'den daha duyarlı bulunmuştur (sırasıyla: %92.8; %75; %64.2) (413,419).

Soya

Komponent testleri ile belirlenen soya alerjenleri Gly m 5 (7S globülin), Gly m 6 (11S globülin), Gly m 8 (2S albümin)'dir.

Soya alerjenlerine karşı gelişen ağır reaksiyonlar iki şekilde görülebilir: a) Soya alerjisi ve b) huş ağacı polenine (Bet v 1) primer olarak duyarlanan bir olguda çapraz reaksiyona bağlı soya alerjisi. Bu 2 reaksiyon tipini birbirinden ayırt etmede BAT'tan yararlanılabilir. Çocuklarda ve erişkinde primer soya alerjisinde majör alerjen Gly m 8'dir. Bu olgular soya içeren hiçbir gıdayı tolere edemezler. Huş ağacı polenine duyarlı olgularda ise Bet v 1'in homolog proteini Gly m 4 pozitif bulunur. Tanı amacı ile kullanılan şu andaki soya ekstrelerinde Gly m 4 yeterli miktarda bulunmaz ve bu olgular ancak BDT ile belirlenebilir. Gly m 4 duyarlılığı, ağır oral alerji sendromu ya da sistemik reaksiyonlarla ilişkilidir. Gly m 4, ısıya duyarlıdır ve fermentasyonla bozulur. Bu olgular soya sütüne reaksiyon gösterirken, fermente ürünleri (ör.tofu) tüketebilirler (383).

In vivo testler

a)Deri prik testi

Deri prik testleri, kutanöz mast hücrelerine bağlı besin sIgE antikorlarının varlığını gösteren, her yaştan çocukta ve erişkinde rahatlıkla uygulanabilen düşük maliyetli, güvenli ve etkili testlerdir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**. Deri testi doğal (konvansiyonel) ve moleküler ekstrelerle (ör. kazein) yapılabilir.

Süt, yumurta, yer fıstığı ve buğday gibi besin alerjenleri için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (Duyarlılık: %73-92, Özgüllük: %58-73) (16). Deri testinin besin alerjenleri için negatif prediktif değeri oldukça yüksektir; negatif test varlığında besin alerjisi tanısından güvenle uzaklaşmak için sıklıkla kullanılır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)** (15).

Deri prik testleri, bu konuda deneyimli kişilerce ve mutlaka acil müdahale şartlarının olduğu bir ortamda, hekim gözetiminde yapılmalıdır (420). Testler sırasında nadir de olsa sistemik reaksiyon riski vardır. Sonuçlar, besin sIgE ölçümüne göre daha az standardizedir ve uygulayan kişinin deneyiminden etkilenir. Kullanılacak ekstrelerin uygun konsantrasyonda olması ve stabilitesi sağlanmalıdır. Test uygulanacak deri bölgesi sağlıklı olmalıdır. Deri testi öncesi sonuçları etkileyebilecek ilaçlar uygun süre önceden kesilmelidir (Tablo 33).

Dört yaş altında sırtın üst kısmı, daha büyük çocuklarda ön kol iç yüzü test alanı olarak tercih edilir. Sırt bölgesindeki deri ön koldan daha duyarlıdır. Farklı ekstreler sonuçların birbirini etkilememesi için en az 2 cm aralıklarla konulmalı ve uygulama sırasında kanamadan kaçınılmalıdır (421).

Test yapılacak ekstreden ilgili deri bölgesine bir damla yerleştirildikten sonra tek kullanımlık prik lanset veya plastik uç yardımıyla 45° veya 90° açıyla damlanın içinden geçilir ve epidermise penetrasyonu sağlanır. Pozitif ve negatif kontrol olarak histamin 10 mg/ml ve serum fizyolojik (%0.9 NaCl) kullanılır. Uygulamadan 15 dakika sonra ödemin en geniş çapı ve buna dik olan çap ölçülerek ortalama alınır ve ortalama ödem çapı kaydedilir. Test sonuçlarını yorumlamak için pozitif kontrol "pozitif" olmalıdır. Negatif kontrolden en az ≥3 mm fazla olan testler pozitif kabul edilir.

Deri prik testi için gliserinli hazır standart ekstreler kullanılır. Hazır standart ekstreler ile yapılan testler klinik ile uyumlu değilse; meyve ve sebzelerde olduğu gibi besin alerjeni stabil değilse ya da hazır standart ekstre o besin için mevcut değilse taze besinle de ''prik to prik" metodu ile deri testi yapılmalıdır (422,423). Genel olarak taze besinle yapılan deri testinin duyarlılığı ticari ekstrelerle yapılanlara göre daha yüksektir, fakat bunun tersi durumlar da mevcuttur (119) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Tablo 33. Deri prik testi öncesi kesilmesi gereken ve gerekmeyen ilaçlar

İlaç	Kesilmesi gereken süre
Klorfeniramin	1-3 gün
Difenhidramin	1-3 gün
Hidroksizin	1-10 gün
Setirizin, levosetirizin	3-10 gün
Loratadin, Desloratadin	3-10 gün
Klemastin	1-10 gün
Ketotifen	>5 gün
H_2 antihistamin	-
Uzun süre steroid (>10 gün)	1-3 hafta
Topikal steroid (Test yapılacak alana uygulanan)	7 gün
Topikal kalsinörin inhibitörleri	7 gün
Omalizumab	4 hafta
Kesilmesi gerekmeyen ilaçlar	
$Beta_2$ agonist	-
Montelukast	-
İnhaler kortikosteroid	-
Nazal kortikosteroid	-

Deri prik testi seçimi, sIgE ölçümünde olduğu gibi hastanın kliniğine göre belirlenmelidir (119).

Deri prik testlerinin duyarlılığı özgüllüğünden yüksektir. Ödem çapı, klinik reaksiyonun şiddeti ile birebir ilişkili değildir. Fakat ödem çapı arttıkça alerjenin klinik reaksiyondan sorumlu olma ihtimali artar. Sık görülen besin alerjenleri için deri prik testi prediktif değerleri belirlenmiştir (119) (Tablo 31).

Deri prik testlerinin negatif prediktif değeri yüksektir. Deri prik testleri, sonuç negatif olduğunda, o alerjenle IgE aracılı besin alerjisi ihtimalini dışlamada yararlıdır. Fakat deri prik testi sonucunun negatif olması klinik reaksiyon ihtimalini kesin olarak dışlamaz. Deri testi negatif olduğu halde besin yükleme testi pozitif bulunan olgular vardır (424,425). Klinik reaksiyondan şüphe duyulduğunda besin sIgE ölçümü ve/veya besin yükleme testleri yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)** (119).

b)Besin Yükleme Testleri

Tanım ve Amaç:

Besin yükleme testleri, şüpheli besinin giderek artan dozlarda hastaya yedirilerek, hastanın reaksiyon gelişimi açısından gözlendiği ve o besinin reaksiyondan gerçekten sorumlu olup olmadığını belirleyen testlerdir. IgE aracılı besin alerjilerinde ilk başvuruda tanı koymak, tanıyı dışlamak (şüpheli besinin reaksiyondan sorumlu olmadığını göstermek), çoklu besin alerjilerinde ve/veya sübjektif semptomlar varlığında tanıyı değerlendirmek, izlemde şüpheli besine ya da çapraz reaktif besinlere toleransı göstermek ya da besinlerin tolere edilebilir formlarını belirlemek amacıyla yapılır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Olası Yararları

Tanının kesinleştirilmesini ve hastanın/ebeveyninin olası semptomlar hakkında bilgilendirilmesini sağlar. Pozitif sonuç, hasta ve ebeveyni besin eliminasyonu için daha kolay ikna eder. Negatif sonuç ise gereksiz eliminasyonu önler **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Kontrendikasyonları

Son bir yıl içinde geçirilmiş anafilaksi öyküsünde, anafilaksi riskini arttıran (kontrolsüz astım) ve tedavisini güçleştiren (β-bloker/anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı, kardiyovasküler hastalık, ağır kronik akciğer hastalığı, hamilelik) ya da besin yükleme testinin yorumlanmasını güçleştiren durumlarda (kontrol altında olmayan egzama, ürtiker, ağır alerjik rinit) besin yükleme testleri için kontrendikedir. Çok düşük doza reaksiyon veren olgularda da anafilaksi riski yüksektir (426,427). Test sırasında hastada aktif enfeksiyon bulgusu olmamalı ve alerjik hastalıklar özellikle astımı mutlaka kontrol altında olmalıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Besin yükleme testi yapalım mı ?/Ne zaman yapalım?

Besin yükleme testi yapılması kararı ve zamanı kritik önemdedir. Bu karar, hastanın klinik ve laboratuvar verileri birlikte değerlendirilerek bireysel olarak verilir (15,119). Testin zamanına hastanın yaşı, hikayesi, deri prik testi ve sIgE sonuçları dikkatle değerlendirildikten ve eğer mümkünse bileşene dayalı tanı testleri yapıldıktan sonra karar verilir. Sonuçların birlikte yorumu, besine reaksiyon gelişme ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürürse besin yükleme testi yapılmayabilir. Laboratuvar testleri besin yükleme testi için endikasyon ve kontrendikasyon değildir. Tercih edilen, anafilaksiye neden olmadan besin yükleme testini yapmaktır. Genel olarak reaksiyon geliştirme ihtimali ≤%50 olan olgular, toleransı değerlendirmek üzere yapılacak besin yükleme testleri için en uygun adaydır (426) (Tablo 31) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Nerede yapılır?

IgE aracılı besin alerjilerinde besin yükleme testleri hastane veya ofis ortamında yapılabilir. Evde yapılmamalıdır. Test sırasında, sistemik reaksiyon/anafilaksi gelişim riski olduğundan mutlaka anafilaksi için müdahale şartlarının sağlandığı, resüsitasyon yapılabilecek bir ortamda ve bir alerji uzmanının gözetiminde yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Besin yükleme testi öncesi gerekenler:

Test yapılmadan önce olası risk, yarar ve beklentiler hasta/ebeveynler ile tartışılmalı ve mutlaka yazılı onam alınmalıdır.

Hastanın genel sağlık durumu iyi ve alerjik hastalıkları kontrol altında olmalıdır.

Şüpheli besin testten 2-4 hafta önce diyetten çıkarılmış olmalıdır. IgE aracılı reaksiyondan sorumlu bir besinin daha uzun eliminasyonunun yükleme testinde nadiren akut ağır reaksiyona neden olabileceği dikkate alınmalıdır (428,429) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Test sırasında bulguları maskeleyebilecek ilaçlar, 5 yarı ömür süresi öncesinden kesilmelidir (Tablo 34) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. İnhaler ve topikal kortikosteroidler, antiinflamatuar ilaçlar (ör. topikal kalsinörün inhibitörleri, lökotrien antagonistleri) ve β_2 agonistler eğer kesilmeleri hastalık kontrolünü bozacaksa, kontrolü sağlayacak minimal dozda devam edilebilirler **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Sistemik steroid tedavisinden sonraki 7-14 gün içinde besin yükleme testi yapılmamalıdır. Aksi halde atopik hastalığın alevlenme bulguları test sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirebilir. Uzun süre yüksek doz kortikosteroid, omalizumab ve atopik hastalıklarda kullanılan diğer yeni tedaviler besin yükleme testi sonuçlarını etkileyebileceği için test öncesi sakınılması önerilen ilaçlardır (427) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Test öncesi reaksiyon şiddetini arttırabilecek etkenlerden (fiziksel egzersiz, alkol, sıcak banyo gibi) uzaklaşılmalıdır **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Mide pH'sını arttıran ilaçlar (antiasidler, histamin tip 2 reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri) protein sindirimini azaltarak, nonsteroid antiinflamatuar ilaç ve alkol alımı bağırsak permeabilitesini arttırarak test sırasında reaksiyon şiddetini arttırabilir (426).

Besin yükleme testi öncesi hasta, erken reaksiyonlar için en az 4 saat, geç reaksiyonlar için en fazla 12 saat önceden aç olmalıdır. Uzun süre aç kalamayacak çocuklara testten 2 saat önce yarım porsiyon hafif, yağsız besinler verilebilir (426,427) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Besin yükleme testi öncesi hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapılır ve vital bulguları (solunum sayısı, kalp hızı ve kan basıncı) test için hazırlanmış uygun bir forma kaydedilir (Şekil 6). Uyum sağlayabilecek hastalardan solunum fonksiyon testi istenebilir. Fizik muayene her dozdan önce tekrarlanır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Genel bir kural olarak yükleme testi başlamadan önce yüksek riskli olgularda damar yolu açılmış olmalıdır. Şiddetli reaksiyon beklentisi varsa damar yolu mutlaka açılmalıdır (430). Geçirilmiş anafilaksi öyküsü, astım varlığı, damar yolunun zor açılması ve olası intravenöz ilaç gereksinimi (örn: glukagon) test öncesi intravenöz yol açılması için gerekli olan durumlardır (426).

Tablo 34. Besin yükleme testi öncesi kesilmesi gereken ve gerekmeyen ilaçlar

İlaç	Kesilmesi gereken süre
Setirizin	5-7 gün
Loratadin	7 gün
Difenhidramin	3 gün
Hidroksizin	7-10 gün
Feksofenadin	3 gün
Azelastin burun spreyi	12 saat
Oral H_2 reseptör antagonist	12 saat
Antidepresanlar	3 gün-3 hafta
Montelukast	24 saat
Kısa etkili β_2 agonist (salbutamol)	8 saat
Uzun etkili bronkodilatör (salmeterol, formoterol)	24 saat
Oral/im/iv steroid	3 gün-2 hafta
Kesilmesi gerekmeyen ilaçlar	
Antihistamin göz damlası	-
İnhaler/intranazal kortikosteroid	-
Topikal steroidler	-
Topikal immün süpresifler (pimekralimus, takrolimus)	-

SÜT PROVOKASYON KAYIT FORMU

Adı-Soyadı: **Tarih:**
Dosya No: **BAL No:**
Total IgE:
En son spesifik IgE:
Eozinofil sayı/yüzde:…../……..
Eşlik eden hastalık: Astım Allerjik rinit A.dermatit K.ürtiker

Saat	Doz	Reaksiyon
	0.1 ml (Bir damla dudağa değdirilecek)	
	0.5 ml	
	1.0 ml	
	3.0 ml	
	10 ml	
	30 ml	
	50 ml	
	100 ml	

- **İşlem araları 15 dk olacaktır.**
- **Son adımdan sonra hasta klinikte 2 saat izlenecektir.**
- **Takip eden bir hafta boyunca günlük 250 ml inek sütü verilecek. Ortaya çıkacak geç reaksiyonlar açısından takip edilecek.**

REAKSİYON ŞEKLİ							
Deri:							
Ağız çevresinde kızarıklık		Jeneralize ürtiker		Anjioödem		A. dermatitte artma	
Gastrointestinal:							
Karın ağrısı		Bulantı		Kusma			
İshal		Ağzında kaşıntı					
Solunum sistemi:							
Rinit		Boğuk ses		Vizing			
Zor yutma		Siyanoz/ pO_2 sat≤ 92		Dispne			
Öksürük							
Kardiyovasküler, nörolojik:							
Kollaps		Hipotansiyon		Taşikardi			
Vizüel bozukluklar		Konfüzyon					

Referanslar

1. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Allergy 2004;59:690-7.*
2. *Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Arch Dis Child. 2007;92:902-8.*

Şekil 6. IgE aracılı besin alerjileri için örnek besin yükleme testi formu

Hangi şekilde yapılır?

Besin yükleme testleri açık, tek kör, çift kör ve plasebo kontrollü yapılabilir.

Açık besin yükleme testi: Besin doğal haliyle, hiçbir şekilde gizlenmeden verilir. Basit, zaman almayan ve maliyet etkin bir yöntemdir. Fakat yaş, kişilik ve semptom tipine göre tanı koymayı zorlaştırabilir. Objektif semptom belirten hastalarda tercih edilir. Sonuç negatif ise kesin doğru sonuç verir. Test sırasında sübjektif (ör. kaşıntı, bulantı, karın ağrısı) ya da geç dönem semptomları gelişen hastalarda besin alerjisi tanısı kör testle doğrulanmalıdır (4,426) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Üç yaş altında genellikle açık besin yükleme testi yeterli kabul edilir (430).

Tek kör besin yükleme testi: Hastaya gerçek besini içerip içermediği söylenmez; hekim bilir. Bu yöntem hekimin tarafsızlığını sağlayamaz. Plasebo kontrollü veya kontrolsüz olabilir. Psikolojik semptomları olanlarda önce plasebo verilmesi tercih edilmeli, eğer sonuç pozitif çıkarsa çift kör plasebo kontrollü test yapılmalıdır.

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi (ÇKPKBYT): Test edilecek besin ve plasebo üçüncü bir kişi tarafından kodlanır. Hasta ve hekim veriliş sırasını bilmez. Kodlar, tüm basamaklar bitirildikten sonra açılır. Bu şekilde taraflılık en aza indirilir.

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri, besin alerjisi tanısı için altın standart olan tanı yöntemidir (4) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Pratikte, zaman alıcı olması nedeniyle ancak sübjektif/yorumlanması zor semptomlarda veya araştırma amacıyla tercih edilir.

Besin nasıl hazırlanır?

Açık testlerde kullanılacak besinleri hastanın kendisi getirebilir. Kör testlerde testten sorumlu kişi getirmelidir. Test için kullanılacak besinleri hazırlarken başka besinlerin bulaşmamasına dikkat edilmelidir. Hazırlama aşaması (ısıtma, yoğun ısıya maruz bırakma, başka besinle karıştırma) besinin alerjik özelliğini azaltabilir veya arttırabilir.

Son yıllarda özellikle süt ve yumurta alerjilerinde, anafilaksi riskini azaltmak için besinin doğal hali yerine yoğun ısıtılmış şekliyle yükleme testi yapılmaktadır. Fırınlanmış süt veya yumurta ile pozitif (reaksiyon varlığı) sonuç gözlendiğinde besinin doğal haliyle yükleme testi ertelenir ve sistemik reaksiyon riski azaltılmış olur (426).

Besin nasıl gizlenir?

Besin, fark edilmesini engelleyecek şekilde taşıyıcı bir besinin içine gizlenir ya da opak kapsüllere yerleştirilir. Taşıyıcı seçiminde alerjenik özelliği az olan besinler seçilmelidir (ör. hipoalerjenik formula, patates/elma püresi, yulaf ezmesi, üzüm suyu, nane şurubu) (431). Taşıyıcı mümkün olan en az miktarda kullanılmalıdır. Besin ve plasebo tat, koku, görünüş olarak birbirinden ayırt edilmemelidir ve bu durum yükleme testi öncesinde test edilmiş olmalıdır **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Kapsül içine koymak daha çok besin katkı maddesi reaksiyonlarında tercih edilen bir yöntemdir. Besini gizlemek için kapsül kullanmak, çocuklarda mümkün değildir. Oral semptomların atlanmasına neden olur. Ayrıca kapsülün midede çözülmesi zaman alır (426).

Besin yükleme testi doz planı

Besin yükleme testi başlangıç dozu, reaksiyon riski göz önüne alınarak planlanır. Hastanın reaksiyon verme ihtimalinin düşük olduğu bir dozla başlamak gerekir. Çok duyarlı hastada çok düşük dozlarla başlanır. IgE aracılı besin alerjilerinde yükleme testi başlangıç dozu, toplam dozun %0,1-1'i kadar olmalıdır (426) (Tablo 35) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Basamaklar arasında en sık beklenen zaman aralığı 15-20 dakikadır. Ancak hastanın kliniğine göre bu süre kısaltılabilir, yüksek riskli vakalarda ise süre uzatılabilir **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Dozlar, kademeli olarak arttırılır. Doz artışları, ikiye katlayan şekilde ya da yarı logaritmik olabilir (ör. 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg protein). Doz aralıkları, genellikle 15-30 dakika olup hastanın öyküsüne göre

Tablo 35. IgE aracılı besin alerjilerinde besin yükleme testi önerilen başlangıç dozları

Besin	Başlangıç dozu (kUA/l)
Süt	0.1 ml
Yumurta	1 mg
Fındık	0.1 mg
Fıstık	0.1 mg
Buğday	100 mg
Balık	5 mg
Karides	5 mg
Soya	1 mg

düzenlenir. Toplam doz, 6-8 basamakta verilir. Test süresince verilecek toplam doz, yaşa uygun alınması gereken miktar kadar olmalıdır. Küçük çocuklarda toplam doz sıvı gıdalar için 100 ml, kuru gıdalarda 8-10 gr, balık ve ette 16-20 gr olmalıdır (Tablo 36 ve 37) (426,432) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Plasebo kontrollü besin yükleme testlerinde, plasebo ve besin kolları arasında ideal olarak 24 saat süre olmalıdır. Eğer klasik tip 1 reaksiyon söz konusuysa ve geç reaksiyon beklenmiyorsa, her iki yükleme testi de aynı günde yapılabilir. Bu durumda plasebo ve besin kolları arasında minimum 2 saat süre olmalıdır (430) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Besin yükleme testi sırasında temas yoluyla oluşan irritasyon sonuçları etkileyebileceğinden dudak, yüz ve ele besin temasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Besin yükleme testi sonrası izlem süresi

Besin yükleme testi sırasında reaksiyon yoksa, hasta test bitiminden sonra en az 2 saat izlenir. Geç reaksiyon tarif edenlerde izlem süresi hikâyeye göre uzatılmalıdır. Hasta evine giderken hasta/ebeveynler, olası geç reaksiyonlar

Tablo 36. IgE aracılı besin alerjisinde yükleme testi örnekleri*

Zaman (dak)	Örnek (Total dozun %'si)	Süt (ml)	Yumurta (gram)	Fındık (mg)	Fıstık (mg)	Buğday (gram)	Mercimek (gram)
00	0.1	0.1 (dudağa 1 damla)	0.5	12	6	0.01	0.17
05	0.5	0.5	1	25	12	0.05	0.34
20	1	1	3	100	48	0,1	0.85
35	4	3	6	500	241	0,4	1.7
50	10	10	10	860	480	1	3.4
60	20	30	15	2500	1206	2	10
70	20	50	16	4000		2	25
80	20	100				2	50
90	24.4					2.44	
Toplam kümülatif doz	100	194.6	51.5	7997	1993	10	91.46

***(426)** Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol .2009;123(6 Suppl):S365-8. (432)Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo controlled food challenges in children. Allergy. 2007;62:905-12.

Tablo 37. Besin yükleme testinde önerilen besin proteini miktarı ve pastörize inek sütü ile yükleme testi*

Besin Proteini (mg)	Pastörize İnek Sütü (süt protein içeriği % 3.3)
3	91 mg≈0.1 ml
10	303 mg≈0.3 ml
30	909 mg≈0.9 ml
100	3.030 mg≈3 ml
300	9.091mg≈9.1 ml
1000	30.303 mg≈ 30.3 ml
3000	90.909 mg≈90.9 ml

*(427) Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1260-7.

(özellikle astım, gastrointestinal sistem semptomları ve egzama) hakkında bilgilendirilmeli ve hastaya/ebeveynlere alerji eylem planı verilmelidir **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Besin yükleme testi sırasında belirgin klinik reaksiyon gelişirse, semptomlar düzelene kadar, 4 saate kadar izlem gerekebilir. Test sırasında belirgin tedavi gerektiren ağır reaksiyon gelişirse (ör. astım, larinks ödemi, ağır ürtiker) hasta, hastaneye yatırılarak gece boyu yakın gözlem altında tutulmalıdır (430) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Besin yükleme testi ne zaman sonlandırılır?

Besin yükleme testi sırasında semptomlar ortaya çıkarsa, sistemik muayene yapılmalı, vital bulgular ve tedavi gereksinimi değerlendirilmelidir.

Besin yükleme testi, ilk açık, objektif bulgu varlığında (ör. ürtiker, anjiyoödem, vizing, kusma) pozitif kabul edilerek sonlandırılır **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**. Bu durumda hastaya/ebeveynine besinden sakınmanın gerekliliği tekrar vurgulanmalı, besin alerjisi eylem planı, ağır reaksiyon varsa epinefrin oto-enjektör reçetesi ve kullanma eğitimi verilmeli ve düzenli aralıklarla izleme devam edilmelidir.

Test sırasında şüpheli objektif bulgu görüldüğünde (ör. bir kez kusma, kısa süreli kızarıklık) bekleme süresi 10-20 dakika uzatılır ya da aynı doz tekrarlanır (433) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

Subjektif semptomlarda (ör. kaşıntı, bulantı, müphem karın ağrısı gibi) (Tablo 38), hekimin inisiyatifine göre karar verilir; doz aralığı uzatılabilir, aynı doz tekrar edilebilir, bir sonraki basamağa geçilebilir ya da test sonlandırılıp aynı besinle çift kör plasebo kontrollü olarak tekrarlanabilir (84, 88). Bir ÇKPKBYT'nin sonucu 3 şekilde olabilir: Negatif, pozitif, olası pozitif (sadece açık yükleme testinde pozitif). Eğer besin yükleme testleri araştırma amaçlı yapılıyorsa olası pozitif sonuçlar, "çalışmadan düşen hasta" grubuna dâhil edilmelidir (430).

Şüpheli veya ilgisiz semptomlarda, hastanın tahmin şansını düşürmek için karışık sıralarda tekrarlayan yükleme testleri (3 aktif 3 plasebo veya 3 aktif 2 plasebo; tahmin şansı %50'den %5'e iner) önerilmektedir (429,433) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**.

Negatif besin yükleme testi

Besin yükleme testi sırasında reaksiyon görülmezse, en son dozdan iki (429) veya üç saat (427) sonra veya tercihen takip eden günde yaşa uygun tüketilmesi gereken miktar tek dozda yeniden verilir. Olası bir geç reaksiyonu da değerlendirebilmek için, test edilen besinin bir sonraki güne kadar tekrar verilmemesi tercih edilebilir. Özellikle kör yapılan besin yükleme testi, günlük alınması gereken miktarın açık olarak verildiği bir yükleme testi ile ve takiben iki saatlik bir izlemle mutlaka doğrulanmalıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C)**. Açık yükleme testi, az da olsa bir reaksiyon riski taşır. Bu durum tek seferde tüketilen besin miktarının daha fazla olması, taşıyıcı besinin immün sistem ve alerjen arasındaki etkileşimi değiştirmesi, alerjenin emilimini etkilemesi ve artan dozlarda karşılaşma sırasında subklinik reaksiyon ya da kısmi desensitizasyon gelişmesi gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Çocuklarda reaksiyon riski %3 olarak bildirilmektedir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Erişkinlerde risk olasılığı tam olarak bilinmemektedir (134,427,429).

Orta- ağır atopik dermatitli çocuklarda, besin yükleme testleri, şüpheli alerjenin 4-6 hafta süreyle elimine edildiği ve egzamanın minimal olduğu bir dönemde yapılmalıdır. Eğer böyle bir dönem sağlanamazsa, topikal tedavi, besin yükleme testi öncesi alevlenmeyi tedavi edecek şekilde yoğunlaştırılmalı ve tedaviye yükleme testi süresince aynı şekilde devam edilmesi sağlanmalıdır. Alevlenmeyi tedavi etmek için düşük doz topikal kortikosteroid tedavisi verilebilir. Antihistamin veya ultraviyole tedavisinden kaçınılmalıdır. Atopik dermatitli çocuklarda besin yükleme testine, erken reaksiyon beklentisi olmasa da erken

Tablo 38. Besin yükleme testinde subjektif semptomlar*

Genel kaşıntı hali
Nazal kaşıntı
Gözlerde kaşıntı
Ağız içinde/boğazda kaşıntı
Boğazda sıkışma hissi
Nefes darlığı (objektif bulgular olmadan)
Bulantı
Karın ağrısı
Baş dönmesi
Güçsüzlük hissi
Kendini iyi hissetmeme

* (427) Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1260-74.

reaksiyonlar için önerilen dozlarda başlamak uygun olur. Bazen uzun süreli besin eliminasyonu, besin yükleme testi sırasında ağır reaksiyon gelişmesine neden olabilir. Yükleme testinde dozlar, 20 dakika aralıklarla verilir ve yaşa uygun bir porsiyon doza ya da klinik reaksiyon görülene kadar arttırılır. Besin yükleme testi öncesi ve testten hemen sonra atopik dermatit standart bir yöntemle puanlanmalıdır (ör. SCORAD, EASI). Test sırasında reaksiyon gözlenmeyen olgularda, 1-2 gün daha yaşa uygun porsiyonlarda teste devam edilmelidir (427). Egzama skoru günlük olarak bir haftaya kadar değerlendirilir (434) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

C2. MİKST TİP ve NON-IGE ARACILIKLI BESİN ALERJİLERİNDE TANI

Mikst tip besin alerjileri atopik dermatit, eozinofilik özofajit ve eozinofilik gastrit, non-IgE besin alerjileri ise besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP), besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES) ve besin proteini ilişkili enteropatidir (BPE).

Non-IgE (IgE-aracılı olmayan) ve mikst tip besin alerjilerinde IgE ilişkili besin alerjilerine göre tanı daha zordur. Besin alerjisinin bu tiplerinde besinin alımıyla semptomların başlaması arasında doğrudan zamansal bir ilişki olmadığı için neden-sonuç ilişkisi açık olarak görülemeyebilir (425).

Non-IgE ve mikst tip besin alerjilerinde tanı diyet kayıtlarını içeren ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, eliminasyon diyetine yanıt ve besin yükleme testine dayanır. Bazı hastalarda tanıyı doğrulamak için biyopsi ile histolojik incelemeye gereksinim olabilir.

Eozinofilik özofajitli hastalarda IgE ilişkili besin duyarlılığı ve deri prik test (DPT) ve sIgE pozitifliği sıktır. Fakat saptanan besin duyarlılıkları klinik bulgularla korele değildir. Bu bulgu DPT ve sIgE pozitifliği ile saptanan besin duyarlılıklarının eozinofilik özofajitin patofizyolojisiyle ilişkili olmayabileceğine işaret etmektedir (148).

Besin alerjenleri özellikle infant ve küçük çocuklarda atopik dermatit için anlamlı bir tetikleyici olabilir. Bu yaş grubunda hastaların %30-40'ında rol oynamaktadır (435).

Atopik dermatitde semptomların hem IgE hem de non-IgE aracılı mekanizmalarla ilişkili olması nedeniyle sorumlu besini saptamak için sIgE, eliminasyon diyeti ve besin yükleme testini içeren tanısal testlerin kombinasyonu gerekli olabilir (119).

Non-IgE besin alerjileri için belirteçler yoktur. Kesin tanısal testlerin olmaması sıklıkla tanıda gecikmeye neden olur (426).

Non-IgE ilişkili gastrointestinal besin alerjileri için spesifik tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 39) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)** (211).

Tablo 39. Non-IgE aracılı besin alerjilerinin tanı kriterleri

BPİES*	BPİAP#	BPE#
1. İlk bulguların 2 yaşından önce ortaya çıkması (Sık bir özellik fakat zorunlu değil)	1. Başka sağlık problemi olmayan infantlarda küçük miktarda rektal kanama	1. Tanı konulduğunda 9 aydan küçük olması
2. Suçlu besine maruziyet ile 2-4 saat içinde tekrarlayan fışkırır tarzda kusma, solukluk, letarji Semptomlar birkaç saat sürer, genellikle 6 saat içinde sonlanır İshal olabilir, daha nadir ve geç (5-10 saat)	2. Bütün antijenler diyetten çıkarıldıktan sonra semptomların kaybolması	2. Suçlu besine tekrarlayan maruziyetler sonucunda alternatif bir neden yokken gastrointestinal sistem semptomlarının ortaya çıkması Ağırlıklı olarak kusma ve büyüme geriliği
3. IgE ilişkili reaksiyonu düşündürecek semptomların yokluğu	3. Rektal kanamanın diğer nedenlerinin dışlanması	3. Semptomatik bir çocukta ince bağırsak biyopsisi ile tanının doğrulanması Biyopside villöz hasar, kript hiperplazisi ve inflamasyon görülmesi
4. Sorumlu proteinin diyetten çıkarılması ile semptomların düzelmesi		4. Neden olan besinin diyetten çıkarılması ile birkaç hafta içinde semptomların düzelmesi
5. Tekrar maruziyet veya BYT ile 2-4 saat içinde semptomlar ortaya çıkması		

• Modifiye Powell tanı kriterleri (Sopo ve ark, 2013)

Literatürde tanımlanmış tanı kriteri yoktur. Bunlar klinik pratikte BPİAP veya BPE'nin tanısı için kullanılan kriterlerdir.

Akut BPİES reaksiyonundan sonra nötrofili ve eozinofili ile artmış beyaz küre sayısı, trombositoz, metabolik asidoz ve methemoglobinemi görülebilir. BPE'li hastalarda malabsorpsiyon, anemi, hipoalbuminemi ve hipoproteinemi yaygındır. Alerjik proktokolitli hastalarda ise demir eksikliği anemisi, hafif hipoalbunemi ve hipoproteniemi görülebilir. Non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinde saptanan laboratuvar anormallikleri tanısal değildir. Fakat tanı için klinik bulgulara destek sağlar (436,437).

Non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinde DPT ve/veya besin sIgE antikor düzeyleri hastaların çoğunda negatiftir. Fakat BPİES tanısı konulan çocukların %4-30'unda başlangıçta veya zamanla besin sIgE pozitifliği saptanmaktadır (208).

Bu nedenle, besin yükleme testinden önce DPT ve/veya sIgE bakılması BPİES için önerilmektedir. Fakat sIgE ve DPT, BPİAP ve BPE'nin tanısında yararlı değildir (4,119).

Besin sIgG ve G4 ölçülmesi non-IgE gastrointestinal besin alerjileri için önerilmemektedir (119) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B).**

Yama testi (YT)

YT, atopik hastalarda protein alerjenlerine karşı geçikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılan bir testtir. Başlangıçta atopik dermatitli hastalarda non-IgE aracılı besin alerjisini teşhis etmek için kullanılmış daha sonra atopik dermatiti olmayan non-IgE aracılı besin alerjili çocuklarda tanısal değeri araştırılmıştır (438).

Erken dönemdeki çalışmalarda YT'nin herhangi bir klinik yararı saptanmamıştır. Fakat daha sonra BPİES veya eozinofilik özofajitli çocuklarda neden olan besini saptamakta yararlı olduğu bildirilmiştir (439-441).

Canani ve arkadaşları (442) non-IgE gastrointestinal semptomlu çocuklarda taze besinlerle yapılan YT'nin yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Lucarelli ve arkadaşları (443) tarafından yapılan çalışmada da YT maternal hipoalerjenik diyete dirençli sadece anne sütü alan BPİAP'li infantlarda sorumlu besini saptamakta yüksek tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir.

Amerika Astım Alerji ve İmmünoloji Akademisi tarafından yayınlanan besin alerji rehberinde çocuklarda YT'nin besin alerjisinin tanısında kullanılması önerilmemekle birlikte eozinofilik özofajitte sorumlu besini göstermede yararlı olduğu belirtilmiştir (119).

Fakat Edwards ve arkadaşları (444) tarafından 2014 yılında yapılan meta-analizde YT'nin duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerlerinin %0-100 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Ayrıca değişken tekrarlanabilirlik, optimum konsantrasyonun belli olmaması ve standardize alerjenlere gereksinim olması en önemli dezavantajlarıdır. Taze veya ticari alerjenlerin kullanımı ile ilgili de farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Atopik dermatitli olgularda yapılan çalışmalarda özellikle duyarlılık düşük olarak saptanmıştır (445,446).

Eozinofilik özofajitle ilgili çalışmalarda sorumlu besinin saptanması konusunda yararlı olduğuna dair veriler olmakla birlikte tek başına tanıyı doğrulayamadığı ve biyopsi ile değerlendirmenin yerine geçemeyeceği bildirilmiştir (447).

Test sonuçlarındaki büyük farklılık ve teknik olarak standardize edilememesi nedeniyle, günümüzde mikst ve non-IgE besin alerjilerinde sorumlu besinin saptanmasında YT kullanılması önerilmemektedir (119) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).**

Standartlaştırmak, doğruluğu ve tekrarlanabilirliği artırmak ve alerjik hastalıkların değerlendirilmesindeki rolünü belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (448).

Eliminasyon diyeti

Eozinofilik özofajitte besin eliminasyon diyetleri klinik bulguların kaybolmasında çok etkilidir ve bu nedenle tanısal algoritmanın bir parçasıdır. Eliminasyon diyetinin minimum altı hafta yapılması önerilmektedir. Sıklıkla bir amino asit türevi formül veya bir oligoantijenik diyetle yapılır. Daha sonra eliminasyon diyetinin etkisi için klinik, endoskopik ve histolojik değerlendirme yapılmalıdır. Diyetin etkisi, histolojik remisyonun sağlanması ile değerlendirilir (199).

Eliminasyon diyeti yapılması non-IgE gastrointestinal besin alerjilerinin de tanı kriterlerinin bir parçasıdır. Bir yaklaşım yiyeceklerin geniş bir bölümünden (veya daha nadiren elemental diyet) kaçınmak ve besinlerin sırayla tekrar verilmesidir (yukarıdan aşağıya yaklaşım). Diğer yaklaşım, başlangıçta bir veya birkaç yiyeceğin diyetten çıkarılması ve klinik yanıta göre eliminasyon diyetinin genişletilmesidir (aşağıdan yukarıya yaklaşım). Yaklaşım

Tablo 40. Olası veya doğrulanmış BPİES öykülü hastalarda besin yükleme testinin yorumlanması için tanı kriterleri

Major kriter	Minör kriterler
Şüpheli yiyeceğin alınmasından sonraki 1-4 saat içinde kusma olması ve klasik IgE aracılı alerjik deri ve solunum semptomlarının olmaması	1. Letarji 2. Solukluk 3. Besinin alımından 5-10 saat sonra ishal 4. Hipotansiyon 5. Hipotermi 6. Nötrofil sayısında bazal değerden ≥1500 artış

tercihi özellikle büyüme-gelişme geriliği ve dehidratasyon olmak üzere başlangıç semptomlarının şiddetine bağlıdır (449).

Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile belirtiler akut BPİES'li hastalarda birkaç saat, kronik BPİES'li hastalarda ise birkaç gün içinde düzelir. BPİAP'lı hastalarda dışkıda makroskopik kanama birkaç gün içinde kaybolur. BPE'li hastalarda semptomlar genellikle 1-4 hafta içinde düzelir (201,450).

Besin Yükleme Testi (BYT)

BYT, eliminasyon diyeti ile semptomların düzelmesinden sonra tanıyı doğrulamak için altın standart olarak kabul edilir.

Eozinofilik özofajitte sorumlu yiyeceği saptamak için şüphe edilen besinin genellikle 3-5 gün verilmesi ve semptomların tekrar ettiğinin ve biyopside anlamlı bir eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi gerekmektedir.

BPİAP ve BPE'de şüpheli yiyeceğin 4-8 hafta eliminasyonundan sonra genellikle evde yapılabilir ve semptom günlüğü ile belirtiler kaydedilir. Makroskopik kanamanın olmadığı şüpheli durumlarda, dışkı örnekleri gizli kan için test edimelidir. BPİES'de hekim gözetiminde monitörize edilerek yapılması gerekmektedir. Güvenlik için iv damar yolu açılması klinisyenin kararına bağlıdır ve şiddetli başlangıç reaksiyonları olan hastalarda ve değerlendirmenin zor olduğu infantlarda genellikle önerilmektedir (449).

BYT'de besin proteini 0,06-0,6 gr/kg, genelikle 0,3 gr/kg dozunda üç eşit dozda 30 dk'nın üzerinde verilir. Başlangıç beslenmesi için total 3 gr besin proteinini veya total 10 gr besini (100 ml likit) aşmaması önerilir ve hastalar 4-6 saat gözlenmelidir (451).

BPİES'de pozitif BYT için kriterler Tablo 40'ta belirtilmiştir (426) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Eğer major kriterle birlikte 2 veya daha fazla minör kriter varsa besin yükleme testi BPİES için pozitif olarak düşünülür.

Altı aylık bir periyotta 2 veya daha fazla tipik reaksiyonu olan ve sorumlu olduğu düşünülen besinin diyetten elimine edilmesi ile bulguları düzelen hastalarda BPİES tanısını doğrulamak için BYT'ye gerek yoktur (452).

Endoskopik değerlendirme

Eozinofilik özofajit ile ilgili tanı koydurucu endoskopik bulgular olmamakla birlikte endoskopi yapılması ve biyopsi materyallerinin histolojik değerlendirmesi tanı sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Özofagus tutulumu yamalı olduğu için tanıda yüksek duyarlılık için hem normal hem de anormal görünen mukozadan en az 6 biyopsi yapılmalıdır. Bir büyük büyütme alanında 15'den fazla eozinofil bulunması gereklidir (453).

Eozinofilik özofajit bulgularının gastroözofageal reflü hastalığında da olduğu ve klinik bulgularının da benzemesi nedeni ile böyle bir durumda ayırıcı tanı için 6-8 hafta proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır. Eğer eozinofiller kaybolmazsa eozinofilik özofajit tanısı düşünülmelidir (143).

Endoskopi ve biyopsi ile gastrointestinal değerlendirme BPE'nin kesin tanısını koymak için gereklidir. BPİAP ve akut semptomlu BPİES'li hastalarda endike değildir. Fakat persistan, şiddetli kronik BPİES'li ve diyet manüplasyonuna yanıtsız BPİAP'lı olgularda gerekli olabilir (448).

D. BESİN ALERJİSİNİN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

D1. GENEL YAKLAŞIM VE DOĞAL SEYİR

Besin alerjilerinin tedavisinde erken süreli tedavi akut reaksiyonların tedavisini, uzun süreli tedavi stratejileri de ileride oluşabilecek reaksiyonlar için riskleri en aza indirme prensiplerini içerir.

Tedavideki genel prensipler (15,454,455):

- Diyetin düzenlenmesi ve sorumlu besinden kaçınma
- Hasta ve ailenin eğitimi
- Kazara alımın önlenmesi
- Reaksiyonların tedavisi
- Acil durumların tedavisi (adrenalin oto-enjektörü kullanımı)
- Komplikasyonların izlemi
  - Beslenmenin izlemi
  - Büyüme ve gelişmenin izlemi
  - Psikolojik sorunların izlemi (anksiyete, uyum sorunları, depresyon)

Bunların dışında son yıllarda toleransı indükleyen sublingual ve oral immünoterapi gibi immünmodülatör tedavilerin etkinliğinin incelenmesine yönelik çalışmalar da giderek artmaktadır (13,15,455).

Akut reaksiyonların tedavisi:

Birçok besin alerjenik olabilecek ve besin alerjisine yol açabilecek protein içeriğine sahiptir. Bazen anafilaksi gibi ciddi sistemik reaksiyonlar oluşabilir. Hastaların ciddi reaksiyonlar ve anafilaksi riski ve tedavisi konusunda bilgilendirilmeleri gereklidir. Besine bağlı anafilaksi için risk faktörleri; daha önceden anafilaksi öyküsü olması, ağır astım varlığı, nonsteroid antiinflamatuar ilaç alerjisi, enfeksiyon, egzersiz ve mastositoz olarak tanımlanmıştır (13,15).

Akut, hayatı tehdit etmeyen hafif semptomların tedavisinde çocuklarda ve erişkinlerde H1 antihistaminlerin etkinliğini gösteren kanıtlar zayıftır (217) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Daha ağır reaksiyonların tedavisinde ve proflaksıde de etkinliğini gösteren kanıt yoktur **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D)**. Bunun yanında antihistaminlerin verilmesi anafilaksinin erken bulgularını maskeleyebilir ve adrenalin tedavisine geç kalınmasına yol açabilir (456).

Uzun süreli tedavi prensipleri:

Eliminasyon diyeti

Alerjenik besinden kaçınma besin alerjisi tedavisinin anahtar noktasıdır ve semptomlarda tam veya tama yakın düzelmeyi sağlar **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

Klinik hedefler:

- Besin alerjisi ile ilişkili semptomların remisyonu
- Kaza eseri alerjenik besin proteinin alımının önlenmesi
- Kaza eseri besin alerjeninin inhalasyonu veya deri temasının önlenmesi
- Uzun süreli eliminasyonlarda eliminasyon diyetinin uygunluğunun (kalori, protein vs) izlenmesi
- Hasta eğitimi ve uyumun sağlanması (134,457).

Eliminasyon diyeti yapılan hastalarda özellikle çocuklarda gerekli besin ve nütrisyonel içeriklerin yerine konulması önemlidir. Özellikle bebeklerde katı gıdalara geçildiği dönemde uygun diyetin ayarlanması gerekirse diyetisyenden yardım alınması gerekmektedir. Uzun süreli ve katı eliminasyon yapılan bebeklerde büyüme ve hayat kalitesi yakından izlenmelidir (458-460) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).**

Anne sütü alan bebekte de besin alerjisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu bebeklerde anne sütüne devam edilmeli, klinik reaksiyonların annenin şüpheli besini ile ilişkisi kesin olarak gösterilmişse annenin diyetinden şüpheli besin ve ürünleri çıkarılmalıdır. Annenin diyet günlüğü gözden geçirilmeli ve diyeti ayarlanmalıdır. Ayrıca annenin protein ve kalsiyum alımı izlenmelidir. İnek sütü protein alerjisi (İSPA) olan çocuğun annesine günde 1000 mg kalsiyum ve 10 mcg (400 IU) D vitamini desteği yapılmalıdır (134,457,461).

Eğitim uzun süreli eliminasyon diyetinde önemli bir noktadır. Hastalar, aileleri, yakın akrabaları, bakıcılar ve hatta kreş ve okullarda öğretmenler bu konuda bilgilendirilmeli, riskler anlatılmalıdır. Özellikle gizli alerjen ve alerjenik besin proteini içerebilme olasılığı nedeniyle etiket okuma konusunda eğitim verilmelidir. İnek sütü ve yumurta proteini içerebilecek besinler Tablo 41 ve 42'de verilmiştir (www.aid.org) (462).

Hastalarda tolerans gelişimi yakından izlenmelidir ve böylece gereksiz ve uzun süreli eliminasyon diyetleri önlenebilmektedir.

İnek sütü yerine kullanılabilenler:

İnek sütü alerjisi olan bebeklerde inek sütü yerine kullanılabilecek birçok seçenek vardır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda bu ürünlerin kullanılması büyüme ve gelişme için önemlidir. Özellikle altı aydan küçük çocuklarda, tamamlayıcı beslenmeye geçinceye kadar bu formulalar tüm ihtiyaçları karşılayabilirler. Daha sonra da günlük kalori ihtiyacını desteklemeye yardımcı olurlar.

Tablo 41. İnek sütü proteini içerebilen besinler

• Süt	• Biskuvi	• Süt protein hidrolizat
• Yoğurt	• Gofret	• Kazein
• Tereyağ	• Kraker	• Kazein hidrolizat
• Margarin	• Beşamel sos	• Kazeinat
• Labne	• Muhallebi	• Laktalbumin
• Ayran	• Sütlaç	• Laktalbumin fosfat
• Dondurma	• Sahlep	• Laktitol monohidrat
• Kefir	• Keşkül	• Laktoferrin
• Peynir	• Kazandibi	• Laktoz
• Peynir altı suyu	• Supangle	• Galaktoz
• Çökelek	• Güllaç	• Laktuloz
• Kaymak	• Krem şanti	• Diasetil
• Lor peyniri	• Süt tozu	• Rekaldent
• Süzme peynir	• Kahve kreması	• Rennet kazein
• Kaşar peyniri	• Milkshake	• Tagatoz
• Tulum peyniri	• Kek, muffin	• Peynir altı suyu (Whey)
• Krema ve ekşi krema	•Boza	• Peynir altı suyu protein hidrolizatı

Tablo 42. Yumurta proteini içerebilen besinler

• Yumurta	• Dondurma	• Albumin (albumen)
• Omlet	• Makarna ve erişteler	• Globulin
• Menemen	• Marzipan	• Livetin
• Krep	• Nugat	• Lizozim
• Mayonez	• Galeta unu ile yapılmış ürünler	• Vitellin
• Beze	• Köfte	• Ova- veya ovo- ile başlayan icerikler (ovalbumin,Ovoglobulin, Ovomucin, Ovomucoid, Ovotransferrin, Ovovitelia, Ovovitellin)
• Surimi (beyaz balıkların ezilmesi ile yapılan işlenmiş gıda türü)	• Makaron	• Lesitin
• Pankek, muffin, sufle	• Tartar sos	• Yapay tat vericiler, doğal tat vericiler
• Unlu mamüller	• “Marshmallow” (Marşmelov)	

İleri derecede hidrolize formulalar İSPA'lı bebeklerde ilk tercih olabilir **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Bazı alt gruplarda, ileri derecede hidrolize formula ile tedaviye yanıt alınamayan durumlarda, büyüme gelişme geriliği varlığında, besin proteinine bağlı enterokolit sendromu, eozinofilik gastroenteropatiler ve ağır semptomların varlığında amino asit bazlı formulalar kullanılmalıdır (15,457,463) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A)**. Soya bazlı formulalar 6 aydan küçük bebeklerde ve herhangi bir yaşta GIS bulguları varlığında kullanılmamalıdır **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: B)**. Keçi ve koyun sütlerinin çapraz reaksiyon gösterme özelliği nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir. Son yıllarda eşek sütünün kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur (463).

Probiyotik ve prebiyotikler:

Son yıllarda besin alerjisi ve özellikle İSPA tedavisinde probiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir. Formulalara eklenmesinin de etkili olabileceği konusunda çalışmalar yürütülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda etkinlikleri konusunda kanıtlar yetersizdir (15) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: D)**. Annenin gebeliğinin son trimesterinde ve doğumdan sonra hem annenin hem de bebeğin almasının atopik dermatiti önlediğine dair sınırlı çalışmalar olmakla birlikte bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (464).

Farmakolojik tedavi:

Mast hücre stabilizatörlerinin besin alerjisi proflaksisinde kullanımıyla ilgili az sayıda çalışma ve farklı sonuçlar vardır. Dört randomize ve iki randomize olmayan çalışmada mast hücre stabilizatörlerinin besin alerjisine bağlı semptomları azalttığı bildirilmiş, ancak üç randomize kontrollü çalışmada etkili olmadığı gösterilmiştir **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)** (217). Bugün için tedavide kullanılabilirliğine dair kanıtlar yetersizdir.

Eğitim ve risk analizi:

Bilgilendirme ve eğitim besin alerjisi tedavisinin kilit noktalarından biridir. Kişiye göre risk analizi

yapılmalı, ciddi reaksiyon oluşabilecek hastalar ve koşullar belirlenmeli ve buna göre eğitim verilmelidir. Kişisel tedavi planı acil durumların tedavisini (anafilaksi gibi) de içerecek şekilde verilmelidir (465). Tedavi planı; hastanın yaşı, olası reaksiyon şekilleri, hastanın ve ailenin sosyokültürel durumu, eğitim düzeyi, birlikte olan diğer hastalıklar, medikal kaynaklara ulaşılabilirlik, coğrafi bölge gibi detayları da göz önüne alarak düzenlenmelidir. Evde, okulda veya daha geniş bir çevrede acil durumda ne yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmeli ve adrenalin oto-enjektörü kullanımı öğretilmelidir. Aile hekimleri, okuldaki hemşireler, diyetisyenler, öğretmenler de bu eğitime dahil edilmelidir. Eğitimdeki bu multidisipliner yaklaşımın anafilaksi riskini azalttığı gösterilmiştir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Kofaktörler:

Besin alerjisine bağlı reaksiyonların ağırlığını olumsuz etkileyecek birçok faktör tanımlanmıştır. Bunların arasında fiziksel egzersiz, nonsteroid antiinflamatuar ilaç alerjisi, alkol, akut enfeksiyon ve ateş en iyi bilinenlerdir. Buğdaya bağlı egzersiz ile tetiklenen anafilaksside omega-5-gliadin duyarlılığı, bazı bölgelerde lipid transfer protein duyarlılığı ciddi reaksiyonlarda etkili olmaktadır (308,465) **(Kanıt düzeyi: III-IV, Öneri düzeyi: D)**.

İmmünoterapi:

Besin spesifik immünoterapi, besin alerjisi tedavisinde son yıllarda gündeme gelen bir tedavi yaklaşımıdır. Besin alerjisinde immünoterapi oral, sublingual veya epikutanöz olarak uygulanmaktadır. En sık süt, yumurta, yer fıstığı için uygulanmakla beraber şeftali, fındık gibi besinlere karşı da uygulamalar yapılmıştır. Polen besin sendromu olan hastalarda da polen immünoterapisinin besine bağlı reaksiyonları azalttığını gösteren sınırlı çalışmalar vardır. Etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar olmakla birlikte anafilaksi gibi yan etki risklerinin olması nedeniyle rutin olarak yapılması önerilmemektedir (13,15,217,463,466-468) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

Besin alerjisiyle çarpraz reaksiyon yapabilecek inhalan alerjenlere bağlı solunum bulgularının varlığında bu alerjenlere yönelik immünoterapi yapılabilir, ancak çapraz reaksiyon gösterebilecek besinler için önerilmez **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Anti-IgE

Omalizumab alerjik astım tedavisinde kullanılan bir monoklonal anti-IgE antikorudur ve son yıllarda besin alerjisi tedavisinde kullanımı da gündeme gelmiştir. Bazı besin alerjilerinin tedavisinde birkaç dozun etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak esas olarak besin immünoterapisinde yan etkilerini azaltmak ve immünoterapinin etkinliğini artırmak için kullanılmaktadır (15,217) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Besin alerji tedavisindeki öneriler kanıt düzeyine göre Tablo 43'te verilmiştir.

Doğal seyir:

Tolerans gelişimi klinik bulgular, alerjik duyarlanma ve sorumlu besinin bileşenleri gibi faktörlerden etkilenmektedir.

Klinik Bulgular:

Başlangıçta ağır reaksiyonların varlığı, erken yaşta başlama, birlikte komorbid hastalıkların varlığı (alerjik rinit, egzama, astım vs) ve bu hastalıkların ağır seyretmesi besin alerjilerinin devamlılığında etkilidir (474-477).

Alerjik duyarlanma:

Besinlere göre düzeyleri değişmekle birlikte özellikle yüksek besin spesifik IgE düzeyleri ve deri prik testinde yüksek reaksiyon besin alerjisi doğal seyrinde öngörü belirteçleri olarak kullanılmaktadır (474,475,478). Son yıllarda *Bileşene Dayalı Tanı* yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte spesifik bileşenlerin varlığının doğal seyri ve klinik bulguların derecesini etkilediği gösterilmiştir (Tablo 44).

İnek sütü

İnek sütü alerjisi yaşla birlikte düzelmektedir. Genellikle ilk 3 yılda düzelmekle birlikte son yıllarda 5 yaş civarında ancak %50-60 oranında düzelme olduğu bildirilmektedir. ABD'de üçüncü basamak kliniklerde %21 oranında 16 yaşında devam ettiğini gösteren çalışmalar vardır (373,477-480). Ülkemizde Doğruel ve arkadaşlarının (11) yaptığı doğum kohort çalışmasında 5 yaşın sonunda inek sütüne tolerans gelişimi %80 olarak bulunmuştur.

İnek sütü alerjisi devamlılığında etkili faktörler

- Aile öyküsü
- Astım, rinit birlikteliği
- Erken respiratuar bulgular
- Ağır klinik bulgular
- Başlangıçta yüksek süt sIgE(>19 kUA/l)
- Deri testinde geniş endürasyon (>5mm)

Tablo 43. Besin alerjisi tedavisinde kanıt düzeyine göre öneriler

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi	Refereans
(A) Akut tedavi			
Ciddi reaksiyon oluşabilecek hastalar önceden, zamanında belirlenmelidir	IV	D	Uzman görüşü
Antihistaminler ve mast hücre stabilizatörleri	III	C	217
• Akut, hayatı tehdit etmeyen hafif semptomların tedavisinde çocuklarda ve erişkinlerde H1 antihistaminlerin etkinliğinin gösteren kanıtlar zayıftır			
• Antihistaminlerin profilakside kullanımları önerilmemektedir	V	D	Uzman görüşü
• Mast hücre stabilizatörlerinin profilakside kullanımları önerilmemektedir.	III	C	217
(B)Uzun süreli tedavi stratejileri			
(B1) Eliminasyon diyeti			
• Uygun eliminasyon diyeti için öncelikle semptomlara yol açan alerjenik besinin belirlenmesi gerekir. Belirli aralıklarla da hasta yeniden değerlendirilmelidir	IV	D	458-460
• Alerjenik besinden kaçınma besin alerjisi tedavisinin en önemli noktasıdır.	IV	D	Uzman görüşü
• Eliminasyon diyeti yapılan hastalarda uzun süreli eliminasyonlarda diyetisyen ile işbirliği yapılmalı, çocuklar büyüme yönünden yakından izlenmelidir.	IV	D	Uzman görüşü
• İleri derecede hidrolize formulalar, inek sütü protein alerjisi olan bebeklerde ilk tercih olmalıdır. Bazı alt gruplarda ve ağır semptomların varlığında amino asit bazlı formulalar kullanılmalıdır.	I	A	469-472
• Soya bazlı formulalar altı aydan küçük bebeklerde ve herhangi bir yaşta sindirim sistemi bulguları varlığında kullanılmamalıdır.	I	B	217
• Probiyotik desteği besin alerjisi tedavisinde önerilmemektedir.	I	D	15,217,473
(B2) Eğitim ve risk analizi			
• Hastalar, aileleri ve bakıcıları kaçınılması gereken besin, oluşabilecek reaksiyonlar ve kişisel tedavi konusunda bilgilendirilmelidir.	V	D	Uzman görüşü
• Besin alerjisi tanısı izin dahilinde tüm bakıcı ve ilgili yakınlarla paylaşılmalıdır.	V	D	Uzman görüşü
• Bütün hastalara, yakınlarına ve hatta okuldakilere tedavi planı ve eğitim verilmelidir	V	D	Uzman görüşü
• Eğitim alerjenden kaçınma, semptomları tanıma, özgül tedavi ve uygulamayı içermelidir.	V	D	Uzman görüşü
• Adrenalin oto-enjektörü için kesin endikasyonlar: besine bağlı anaflaksi öyküsü, birlikte ağır astım varlığı ve egzersizle tetiklenen besine bağlı anafilaksidir	IV	D	Uzman görüşü
• Adrenalin oto-enjektörü için relatif endikasyonlar: persistan besin alerjisi, yer fıstığı ve diğer kuruyemiş alerjileri, çok küçük miktarlar besin alımında hafif-orta derecede reaksiyon olması yüksek riskli gruplardır (adölesanlar, genç kadınlar, sağlık hizmetlerine zor ulaşım gibi).	IV-V	C-D	456
• Adrenalin besin alımından hemen sonra gelişen kardiyovasküler ve solunum sistemi bulguları varlığında hemen uygulanmalıdır.	IV	D	456
• Adrenalin alan hastalar mutlaka acil serviste tekrar değerlendirilmelidir.	IV	D	456 Uzman görüşü
(B3) Spesifik İmmünoterapi			
• Besine özgü immünoterapi besin alerjisi tedavisinde son yıllarda gündeme gelen bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak anafilaksi gibi yan etki risklerinin olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir	III	C	217
• Besin alerjisiyle çarpraz reaksiyon yapabilecek inhalan alerjenlere bağlı solunum bulgularının varlığında bu alerjenlere yönelik immünoterapi yapılabilir ancak çarpraz reaksiyon gösterebilecek besinler için önerilmez.	IV	D	Uzman görüşü

Tablo 43 devam

(B4) Anti- IgE			
• Besin alerjisi tedavisinde Anti-IgE'nin tek başına veya immünoterapi ile birlikte kullanımı henüz önerilmemektedir.	IV	D	217
(B5) Tolerans gelişimini değerlendirmek için belirli aralıklarla besin yükleme yapılması			
• Oral besin yükleme testleri tolerans gelişimini değerlendirmek için hastanın klinik bulgularına göre belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır	V	D	Uzman görüşü
• Spesifik IgE düzeyleri ve deri testi sonuçları oral besin yükleme testinin zamanını belirleme için sınırlı değere sahiptir.	V	D	Uzman görüşü
(B6) Kofaktörler			
• Besin alerjilerinde olası potansiyelize edici faktörler (fiziksel egzersiz, nonsteroid antiinflamatuar ilaç alerjisi,omeprazol, alkol kullanımı) sorgulanmalıdır.	III-IV	D	Uzman görüşü
• Egzersiz, NSAI ilaç,alkol alımı sonrasında gelişen alerjik reaksiyonlar varlığında altta yatan besin alerjisi olasılılığı nedeniyle son birkaç saatte alınan besinler sorgulanmalıdır.	IV	D	308,465

- Kalıcı ve yüksek kazein spesifik IgE varlığı
- Çoklu besin alerjisinin varlığı
- İnek sütü alımı ile reaksiyon arasındaki sürenin uzun olması
- İnhalant alerjen duyarlılığı
- Düşük dozlarda reaksiyon (457,461).

Besin alerjilerinin doğal seyri ve bunu etkileyen faktörlere yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (481-485). Son yıllarda spesifik IgE düzeyi, deri prik testi sonucu ve egzama ağırlığına göre tolerans olasılığı hesaplayabilen formüller geliştirilmiştir (486: http://cofargroup.org) .

Bunların dışında Total IgE/ sIgE oranı toleransı göstermede yararlı olabileceğini ancak sIgE düzeyinin daha etkili bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (487).

İnek sütü protein alerjisi (İSPA) olan olguların bir kısmı pişmiş veya fırınlanmış sütü (kurabiye, kek vs) tolere edebilmektedirler. İSPA olanların %70'i zaman içerisinde yüksek ısıda pişirilmiş sütü tolere edebilmektedirler. Fırınlanmış sütü alabilmek İSPA'nın geçici olabileceğinin belirteci olabilir. Diyete fırınlanmış süt (kek, kurabiye vs) eklenmesi pişmemiş süte toleransı indükleyebilir (65,385).

Yumurta:

Erken ya da geç çocukluk döneminde genellikle tolerans gelişir. Beş yaşında olguların %50'sinde tolerans geliştiği gösterilmiştir (476,478,481). Ülkemizde Doğruel ve arkadaşlarının (11) yaptığı doğum kohort çalışmasında 5 yaşın sonunda yumurtaya tolerans gelişimi %82 olarak bulunmuştur.

Tablo 44. Besin alerjilerinde klinik bulguları ve prognozu olumsuz etkileyen bileşenler

Alerjik Besin	Klinik bulguları ve prognozu olumsuz etkileyen bileşen
İnek sütü	Bos d 8 (kazein)
Yumurta	Gal d 1(ovomukoid)
Yer fıstığı	Ara h 1,2,3
Buğday	Omega-5-gliadin
Soya	Gly m 5 ve 6

İnek sütünde olduğu gibi yumurta için de spesifik IgE düzeyine göre tolerans gelişimi hesaplanabilir (http://cofargroup.org) (486).

Yüksek sıcaklıkta pişirilmiş yumurta içeren ürünler pişmemiş yumurtaya göre daha önce tolere edilebilir. Pişmiş yumurtayı da tolere edemeyenlerin %13'ünde 2 yaşında tolerans gelişebilmektedir. Bir yaşında pişmiş yumurtayı tolere edenlerde tolerans gelişimi daha yüksek olmaktadır. Bu ürünlerin diyete eklenmesi tolerans gelişimini hızlandırabilir. Okul döneminde yumurta alerjisine tolerans gelişimi klinik bulgular ve sIgE ile ilgilidir (488,489). Bunların dışında ovalbumin-spesifik IgG4 düzeyinin pişmemiş yumurtaya tolerans gelişimini değerlendirmede belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (490).

Farklı besinlere tolerans gelişme zamanı ve yüzdeleri, prognozu etkileyen faktörler Tablo 45 ve 46'da verilmiştir.

Tolerans gelişimi için yeniden değerlendirme

Tolerans gelişimi için yeniden değerlendirme bireye özgü olmalıdır. Yaş, klinik bulgular, önceki yükleme testi bulguları, sorumlu besin ve laboratuvar sonuçları göz önüne alınmalıdır. İnek sütü ve yumurta alerjileri erken çocuklukta düzelebildiği için 6-12 ayda bir değerlendirme yapılmalıdır. Yer fıstığı ve diğer ağaç fıstıklarına bağlı alerjiler geç düzelmekte veya tolerans gelişmesi zor olduğu için 2 yılda bir yükleme testleri yapılabilir (15).

Erken dönemde başlayan inek sütü protein alerjisinde, IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda, sindirim sistemi bulguları ön planda ise daha erken tolerans gelişebilmektedir. Dokuzuncu ayda veya diyete başladıktan 6 ay sonra tekrar başlamak denenebilir. IgE aracılı reaksiyonlar ve deri bulguları ön planda ise daha geç düzelme beklenir. Bu olgularda 1 yaşından önce tekrar deneme yapılması önerilmemektedir (461). Ayrıca yeniden başlarken fırınlanmış, fermante, çiğ besin seçiminde klinik ve laboratuvar bulguları göze alınmalı ve bireye özgü karar verilmelidir.

Tolerans gelişimini değerlendirmede son yıllarda önerilen diğer bir yöntem spesifik IgE düzeyine göre karar vermektir. Yüzde elli pozitif prediktif değere sahip düzeyde yeniden yükleme yapılması önerilmektedir (Tablo 47) (474).

Besin alerjilerinde primer korunma

Besin alerjilerinin gelişiminde diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Ebeveynlerden bir veya ikisinde ve/veya kardeşinde besin alerjisi, atopik dermatit, astım, alerjik rinit gibi hastalıklardan en az biri olan çocuklar ***yüksek riskli*** grup olarak ele alınmaktadır. Çalışmalar özellikle yüksek riskli çocuklarda besin alerjisi gelişimini önlemek üzerine yoğunlaşmıştır (Tablo 48) (492).

Gebelik ve emzirme döneminde diyetteki değişikliklerin besin alerjisi gelişimine etkisi

Gebelik ve emzirme döneminde diyet kısıtlamasının yüksek riskli çocuklarda besin alerjisi gelişimini etkilemediği gösterilmiştir (492,493) **(Kanıt düzeyi: I-II, Öneri düzeyi: B)**.

Tablo 45. Sık görülen besin alerjilerinde tolerans gelişim zamanı ve yüzdeleri

Besin	Başlangıç yaşı	Tolerans Yüzdesi/zamanı (Çalışma şekli)	Klinik detaylar
İnek sütü	Bebek/süt çocukluğu	Erken-geç çocukluk • 5 yaşında %50 (ABD, prospektif)(ref.479) • 2 yaşında %57 (EuroPrevall, toplum kaynaklı,prospektif) (ref.373) • 5 yaşında %80 (Türkiye, doğum kohort,prospektif)(ref.11) • 5 yaşında %57 (İsrail, toplum kaynaklı,prospektif)(ref.475) • 10 yaş %43 (Portekiz,3. basamak, retrospektif)(ref.33) • 10 yaş %50 (ABD, 3. basamak, retrospektif)(ref.476)	• Yüksek ısıda pişirilmiş süt içeren ürünler pişmemiş sütten daha önce tolere edilebilir • Bu ürünlerin diyete eklenmesi tolerans gelişimini hızlandırabilir
Yumurta	Bebek/süt çocukluğu	Erken-geç çocukluk • 6 yaşında %50 (ABD, prospektif) (ref.478) • 2 yaşında %47 (Healthnuts, Avustralya, toplum kaynaklı, prospektif) (ref.481) • 5 yaşında % 82 (Türkiye, doğum kohort,prospektif) (ref.11) • 9 yaş %50 (ABD, 3. basamak, retrospektif) (ref.476)	• Yüksek sıcaklıkta pişirilmiş yumurta içeren ürünler, pişmemiş yumurtaya göre daha önce tolere edilebilir • Bu ürünlerin diyete eklenmesi tolerans gelişimini hızlandırabilir
Yer fıstığı	Bebek/süt çocukluğu	Erken-geç çocukluk (nadir) • 4 yaşında %22 (Healthnuts, Avustralya, toplum kaynaklı, prospektif) (ref.482)	Tolerans gelişimi diğer besinlere göre daha düşük orandadır.
Ağaç fıstıkları	Süt çocukluğu/ erken çocukluk	Erken-geç çocukluk (nadir) • %10 (ABD, 3. basamak, retrospektif) (ref.483)	
Soya	Bebek/süt çocukluğu	Erken-geç çocukluk • 6 yaşında % 45 (ABD, 3. basamak, retrospektif) (ref.484)	
Buğday	Bebek/süt çocukluğu	Erken-geç çocukluk • 7 yaşında %50 (ABD, 3. basamak, retrospektif) (ref.485)	

Bunların dışında probiyotik ve prebiyotik kullanımının ve omega- 3 yağ asidi ilavesinin de etkili olmadığı gösterilmiştir (492,494,495).

Süt çocukluğu döneminde diyetteki değişikliklerin besin alerjisi gelişimine etkisi

Anne sütünün ilk 6 ayda mutlaka alınması risk grubuna bakılmaksızın tüm çocuklar için önerilmektedir (471,493,496-499) **(Kanıt düzeyi: II-III, Öneri düzeyi: C)**.

Anne sütü verilemiyor veya yetersiz ise, yüksek riskli bebeklere ilk dört ayda hipoalerjenik formula verilmesinin İSPA gelişimine yönelik koruyucu olabileceği bildirilmiştir (471,493,500-505) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A-B)**.

Diğer bebekler standart formula ile beslenebilirler. Dört aydan sonra risk grubuna bakılmaksızın standart inek sütü bazlı formulalar kullanılabilir (492).

Potansiyel besin alerjenlerinin diyete eklenmesi

Yüksek riskli bebeklerde de 4. aydan sonra diyet kısıtlaması yapılması önerilmemektedir. İnek sütü, yumurta, yer fıstığı gibi alerjik olabilecek besinlerin geç başlanması önerilmemektedir. Son yıllarda özellikle yer fıstığı ve yumurta ile yapılan çalışmalarda erken dönemde

Tablo 46. Besin alerjilerinin doğal gidişinde prognozu etkileyen faktörler

Besin	Prognozla ilgili bilgiler
İnek sütü	• Süt spesifik IgE düzeyi ile düzelme arasında ters ilişki vardır • Süt sIgE >50 kUA/L olan olguların sadece %60'ı 18 yaşında sütü tolere edebilmektedirler (476). • http://cofargroup.org sayfasından sIgE düzeyi SPT sonucu ve egzama ağırlığına göre tolerans olasılığı hesaplanabilir (486).
Yüksek ısıda pişirilmiş süt	• Yüksek sıcaklıkta pişirilmiş süt içeren ürünleri tolere edebilenler de pişmemiş sütü tolere etme olasılığı daha fazladır (65,385).
Yumurta	• Yumurta spesifik IgE düzeyi ile düzelme arasında ters ilişki vardır • Süt sIgE >50 kUA/L olan olguların 18 yaşında yumurtayı tolere etme şansı düşüktür (134). • http://cofargroup.org sayfasından SIgE düzeyine göre tolerans olasılığı hesaplanabilir (486)
Yüksek ısıda pişirilmiş yumurta	• Yüksek ısıda pişirilmiş yumurta içeren ürünleri tolere edebilenler de pişmemiş yumurtayı tolere etme olasılığı daha fazladır (488,489).
Yer fıstığı	• 1 yaşında yer fıstığı SIgE >5 kUA/L olan olguları 4 yaşından önce yer fıstığını tolere etmesi zordur(36). • Yer fıstığı SIgE >3 kUA/L olan olgular genelikle 8 yaşından önce tolere edemezler (491).
Buğday	• Yüksek sIgE düzeyi ile prognoz arasında birebir ilişki yoktur(485). • Buğday SIgE >50 kUA/L olan olgularda tolerans biraz daha yavaş olmaktadır.
Soya	• Soya SIgE >50 kUA/L olan olgularda 6 yaşından önce tolerans gelişimi zordur (484).

Tablo 47. Besin alerjilerinde tolerans gelişimi için yeniden değerlendirme (*)

Besin alerjeni	%50 Pozitif Prediktif Değer		%95 Pozitif Prediktif Değer	
	Yaş	Spesifik IgE (kUA/L)	Yaş	Spesifik IgE (kUA/L)
İnek sütü	-	2	<1 >1	5 15
Yumurta	-	2	<1 5	1.7 6
Yer fıstığı	-	2	1 4	34 2
Buğday	<1 >1	1 20	-	-
Soya	-	20-30	-	-

*(474) Savage J, Sicherer S, Wood R.The Natural History of Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:196-203

Tablo 48. Besin alerjisinde primer korunma için öneriler

Öneriler	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi	Refereans
İlk 4- 6 ayda anne sütü verilmesi önerilir.	II-III	C	500-503
Gebelikte ve emzirme döneminde diyet kısıtlaması önerilmemektedir	I-II	B	493
Anne sütü verilemiyor veya yetersiz ise: • Yüksek riskli bebeklere ilk 4 ayda hipoalerjenik formula verilmesi koruyucu olabilir. Diğer bebekler standart formula ile beslenebilirler • Dört aydan sonra risk grubuna bakılmaksızın standart inek sütlü bazlı formulalar kullanılabilir.	I	A-B	500,501, 503-505
Risk grubuna bakılmaksızın 4. aydan sonra normal ayına uygun ek gıdalara başlanabilir	II-III	C	500
• Yüksek riskli bebeklerde de 4. aydan sonra diyet kısıtlaması yapılması önerilmez. • İnek sütü, yumurta, yer fıstığı gibi alerjik olabilecek besinlerin geç başlanması önerilmemektedir	II-III	C	500

(6 aydan önce) bu besinlerin eklenmesinin alerjik duyarlanmayı azalttığı gösterilmekle birlikte, yumurtanın erken dönemde diyete eklenmesinin etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (506-510) **(Kanıt düzeyi: II-III, Öneri düzeyi: C)**. Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

D2. BESLENME ÖNERİLERİ

Hangi mekanizma ile gelişirse gelişsin besin alerjilerinde tedavide ilk basamak duyarlılık yaptığı kanıtlanan besin(lerin) diyetten tamamen çıkarılmasıdır. Besin eliminasyonu yapılırken amaç, hem besin alerjisi reaksiyonlarının önlenmesi hem de alerjenden kısıtlı diyet çerçevesinde optimal beslenmenin sürdürülmesidir. Tanı kanıtlandıktan sonra ilgili alerjenlerin diyetten çıkarılmasına özen gösterilmelidir. Diyetten çıkarılan besinlerin yerine alternatif gıda veya ürün alımının planlanması, alternatif besin kaynakları tüketimi ve büyüme açısından hastaların takip edilmesi gereklidir. Ayrıca tüm besin alerjilerinde hastaların ve onlara bakım verenlerin kaza ile karşılaşma durumunda olabilecek reaksiyonların tedavisi konusunda eğitilmesi önemlidir. Besin alerjileri hayat boyu sürmeyebilir; süt ve yumurta alerjileri zamanla geçmekte ve çocuklar büyüdüğünde alerjik oldukları besinleri sorunsuz tüketir hale gelmektedir. Bu nedenle alerjinin geçmesi açısından uygun zaman aralıkları ile besin alerjisi durumunun tekrar gözden geçirilmesi ve tedavilerin bireysel olarak değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca besin alerjili olguların çoğunluğunda sebebin az sayıda alerjen (inek sütü, yumurta, soya, buğday, kabuklu yemişler, balık gibi) olduğu unutulmamalıdır.

Besin alerjilerinin tanısı ve tedavisi ile ilgili farklı ülke ve toplulukların rehberleri ve uzlaşı raporları yayınlanmıştır (4,15,119,455,457,470,511-514). Bu yazıda bu rehberlerin eşliğinde ve ülkemiz koşullarına uygun olarak besin alerjilerinde beslenme önerileri getirilmeye çalışılmıştır.

Besin alerjileri IgE aracılı ve IgE-aracılı olmayan (besin protein ilişkili proktokolit, besin protein ilişkili enterokolit sendromu, besin protein ilişkili enteropati gibi) mekanizmalarla gelişebilir.

1. IgE Aracılı Besin Alerjisi

IgE aracılı besin alerjilerinin insidansı tam bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde oral besin yükleme testiyle çocuklarda %3-8, erişkinlerde %1-3 oranında tanı konulduğu rapor edilmiştir (71,511,515). Bu oranlar ülkelere göre değişmekte ancak genel olarak son yıllarda artış gösterdiği gözlenmektedir.

Çok sayıda besinin IgE aracılı besin alerjisine sebep olduğu bilinse de süt, yumurta, yer fıstığı, ağaç kabuklu yemişleri (fındık, ceviz, antep fıstığı gibi), kabuklu deniz ürünleri, buğday ve soya en sık sebepler arasında yer alır. Çoğunlukla prognoz iyidir, erişkin dönemde az sayıda hastada devam ettiği görülmektedir (4). Ülkemizde soya tüketimi az olduğu için diğer ülkelere göre soya alerjisi daha az sıklıkta görülmektedir (470).

Tedavide kesin tanı sonrası ilgili besin ve besinlerden kaçınmak gerekmektedir. Kaza ile alım ve ciddi reaksiyon olasılığı açısından hasta ve bakım veren kişilerin eğitimi önemlidir (15,119,470,514) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Ciddi IgE- aracılı semptomları olanlarda diyetin 12-18 ay devam etmesi önerilir (470,514).

Diyet önerileri hastanın yaşına uygun yapılmalı ve çocuğa bakım veren herkesin bilgilendirilmesi sağlanmalıdır.

En az bir defa diyetisyen değerlendirmesi ile eliminasyonun nasıl uygulanacağı, yeterli beslenme ve tekrar besin denenmesi konusunda bilgilendirmelidir (4,15,119,455,514) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Genellikle IgE-aracılı besin alerjilerinde bebeklere tamamlayıcı besinler veya inek sütü içeren formula verildiğinde reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde IgE-aracılı besin alerjisi çok nadir görülmektedir. Bu durum ancak ispatlandığı takdirde alerjik olunan besin annenin diyetinden çıkarılmalıdır. Dünya Alerji Organizasyonu (World Allergy Organization, WAO), Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) rehberlerinde kanıtlanmış inek sütü protein alerjisinde inek sütü proteini içeren besinlerin tamamının annenin diyetinden çıkarılması ve emzirmenin teşvik edilmesi önerilmektedir(457,470).

Emziren anneye katı bir süt elimasyon diyeti önerilmek zorunda kalındı ise mutlaka annenin günlük kalsiyum ihtiyacının karşılanması için gün içine dağılmış dozlarda 1000 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini desteği sağlanmalıdır (516). Yaş grupları için önerilen günlük kalsiyum ihtiyacı Tablo 49'da belirtilmiştir (517). Laktasyon döneminde annenin ihtiyacı olan tüm enerji ve besin öğesi ihtiyaçlarının karşılanmasına dikkat edilmelidir. Bunların sağlanabilmesi için nitelikli diyet danışmanlığı gerekmektedir (15,470) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Her geçen gün faydaları konusunda yeni bilgiler edindiğimiz eşsiz beslenme kaynağı olan anne sütünün alımı bebeklerde 2 yaşa kadar teşvik edilmelidir (457). Anne sütünün olmadığı veya kesildiği durumlarda ise terapötik formula önerilmeli; inek sütü bazlı formula, inek sütü proteini (İSP) içeren ek gıdalar, ilaçlar ve diğer modifiye hayvan sütlerinden (keçi, koyun, geyik sütü gibi) kaçınılmalıdır. Koyun ve keçi sütü ile ileri derecede çapraz sensitivite bildirilmişken eşek ve kısrak ile daha zayıf bir çapraz reaksiyon, deve ve domuz sütü ile nadiren deri testi pozitifliği gösterilmiştir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**. Ancak bu sütlerin hem klinik toleransı ile ilgili bilgiler yeterli olmadığı hem de güvenirlikleri için yeterli veri bulunmadığından kullanımları ile ilgili ileri klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (119,457,511,518-522).

Tablo 49. Yaş gruplarına göre kalsiyum gereksinimi

Yaş Grubu	Kalsiyum (mg / gün)
0-6 ay	210
6-12 ay	270
1-3 yaş	500
4-8 yaş	800
9-13 yaş	1300
13-18 yaş	1300
Gebe ve emziren anneler	1000-1300

Bir yaşından büyük çocuklarda eliminasyon diyetinde özellikle proteinler, kalsiyum, D vitamini ve A vitamini olmak üzere besin maddelerinin yeterli olup olmadığını ve yaşa göre normal büyümeyi desteklemek üzere terapötik bir formula veya ilave besin gerekip gerekmediğini belirlemek için diyetetik değerlendirme gereklidir. Uygunsa anne sütü ile beslenmeye devam edilir. Gerekli ise terapötik formula uygun miktarda eklenir veya devam edilir. Kalsiyum alımı ve süplementasyonu açısından değerlendirme yapılmalıdır (521,523). Bu vakalarda, diyet pediatrik beslenme konusunda eğitimli uzman bir diyetisyen/pediatrist tarafından gözetilmelidir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

İnek sütü protein alerjisinin devam ettiği 1 yaşından büyük çocuklarda inek sütü proteini içermeyen sıvı ve katı gıdalar ile beslenme programı oluşturulur. Bu hastaların diyetinden tüm süt ve süt ürünlerinin (yoğurt, peynir, ayran, tereyağ, margarin ve içine süt-süt ürünleri eklenerek yapılan diğer ürünler) çıkarılması gerektiği hasta ve ebeveynlere örnek verilerek açıklanmalıdır (Tablo 41) (455). Ayrıca gizli alerjen açısından etiket bilgisi okuması öğretilmelidir. Özellikle endüstriyel besinlerdeki gizli alerjenlerden kaçınmak için deneyimli bir diyetisyen gözetimi gerekebilir. Genel amaç; besin öğesi dengesini oluşturmak ve büyüme ve gelişme takibini gerçekleştirmektir (470). Özellikle dış mekanda daha çok vakit geçirecek ve kreş-okula başlayacak çocukların durumu önem kazanmaktadır. Sucuk-salam gibi besinlerde kazein, bebek bisküvilerinde margarin-süt-yumurta, köfte ve hamburgerlerde süt proteini olabileceği; etlerin süt-yoğurtla marine edilebileceği akılda tutulmalıdır (455). Okul-restoran gibi yerlerde daha çok karşılaşılabilecek çapraz bulaşma riski mutlaka değerlendirilmelidir. Yemek hazırlanırken ellerin, kullanılan malzemelerin iyi yıkanmaması nedeniyle bile alerjen maruziyeti olabilir (6).

Çocukların diyet listeleri incelenmeli, kreş-okul ve çocuğa bakım veren tüm kişilerin diyet konusunda bilgilendirilmesi sağlanmalıdır (15,455) **(Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D)**.

İki yaşın üstünde inek sütü proteini alerjisi devam etmesi durumunda alternatif sütler (badem, fındık, hindistancevizi, yulaf, soya, patates vb.) hem lezzet hem de besinsel içerik açısından önerilebilir. Alternatif sütlerin iki yaş altında kullanımı önerilmemekte, iki yaşın üstünde bu sütlerin kullanımında da mutlaka hastaların günlük diyetteki makro ve mikro besinlerin alımı ve yakın büyüme takibi yapılmalıdır. Ayrıca soya, kabuklu ürünler gibi alerjileri olanlarda alternatif süt seçiminde içeriğe dikkat edilmelidir. Pirinç sütleri de inorganik arsenik içeriği nedeni ile 4-5 yaşından önce uygun değildir (455). Alternatif sütler ve besin içerikleri Tablo 50'de verilmiştir.

Kaza ile alımların önlenmesi için hazır-paketli gıda etiketlerinin düzenlenmesi ve bu etiketlerin iyi okunması gerekmektedir (511). Nadir olsa da inek sütü proteinleri solunum veya cilde temas yolu ile de ağır reaksiyonlara yol açabileceğinden bu tarz kaza ile temasın da önlenmesi açısından bilgilendirme gerekmektedir.

Fırınlanmış veya fermente edilmiş süt ürünlerine başlanması:

Süt ve yumurta birçok kültürde olduğu gibi bizim ülkemizde de diyetin önemli bir kaynağı ve tıpkı buğday ve baklagil gibi temel gıdadır. Literatürde diyet yapan besin alerjililerde en çok malnütrisyon temel gıda alerjilerinde görülür. Süt, buğday, kurubaklagil ve çoklu besin alerjilerinin ülkemizde malnütrisyon için en önemli risk grubunu oluşturduğu unutulmamalı ve aynı zamanda aile ve çocuk üzerinde oluşturduğu negatif psikososyal etkiler önemsenmelidir. Hastaların alerjenleri tolere edebildikleri miktar ve form bulunarak besinden uzun süre gereksiz uzak durmasının engellenmesi besin alerjilerinini tedavisinde hep gözününde tutulmalıdır.

Klinisyenler her bireye farklı bir diyetin uygun olabileceğini unutmamalıdır. Bu uygun diyet alerjenin sıkı bir şekilde eliminasyonu olabileceği gibi bazı modifiye proteinlere (pişmiş veya fırınlanmış süt gibi) maruziyet şeklinde de olabilir (119). Süt alerjilerinin en sık görülen alerji olmaları ve besin alerjilerinin hem sıklığında hem de süregenliğinde artma olması nedeni ile süt ve yumurta alerjilerinin tedavisinin geliştirilmesi hayati önem kazanmıştır (71). Süt alerjisi olan çocukların %75'inin fırınlanmış sütü tolere edebildiği rapor edilmiştir. Fırınlanmış sütün diyete eklenmesinin alerji toleransını hızlandırabileceği de bildirilmiştir. Fırınlanmış süt ve yumurtaya karşı tolerans gelişimini öngörmeye yardımcı olabilecek klinik faktörler ve biyobelirteçler henüz tanımlanmamıştır. Ancak kazein sIgE düşük düzeylerinde (<5kU/L) fırınlanmış (200°C ve 30 dakika) süt ürünlerini tolere edebilme şansı artmaktadır. Süt ve yumurtanın diyete bu şekilde eklenebilmesi beslenmenin daha iyi hale getirilebilmesi, çocukların sosyal aktivitelere daha çok katılabilmesi ile hayat kalitesinin arttığı ve sosyal yaşam stresinin azaldığı gözlenmektedir. Fırınlanmış süt ve yumurtaya toleransın da zamanla gelişebileceği gözönüne alınarak başlangıçta pişmiş ürünlere reaksiyon gösteren çocuklarda yeniden deneme yapılması gözönünde bulundurulmalıdır. Fırınlanmış ürünlerin hazırlanması ve uygulanması ile ilgili tarifler ilgili derlemelerde bulunabilir (524,525).

Tablo 50. Alternatif sütler ve besin içerikleri

100 ml	İnek Sütü	Soya içeceği	Badem içeceği	Fındık İçeceği	H.ceviz İçeceği	Pirinç İçeceği	Yulaf İçeceği
Enerji (kcal)	64	**39**	**24**	**29**	**20**	**60**	**43**
Kalsiyum (mg)	120	120	120	120	120	120	120
Protein (gr)	3.3	3	**0.5**	**0.4**	**0.1**	**0.1**	**0.3**
Yağ (gr)	3.5	1.8	1.1	1.6	0.9	1.3	1.3
Karbonhidrat (gr)	4.7	2.5	3	3.1	2.7	12.2	7
D vit. (mcg)	0.05	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
B2 vit.(mg)	0.14	0.21	0.21	0.21	-	0.21	0.21
B12 vit. (mcg)	0.35	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38
E vit (mg)	0.05	-	1.8	1.8	-	1.8	-

İngiltere Klinik Alerji İmmünoloji topluluğunun 2014 rehberindeki önerisine göre 12 aylık olduktan sonra 6-12 ay aralarla inek sütü denemeleri daha az alerjik formları içerecek şekilde (süt merdiveni) yavaşça artırarak yapılabilir (455). Tablo 51'de İngiltere Klinik Alerji İmmünoloji topluluğunun rehberindeki önerilerden ülkemiz için uyarlanabilecek inek sütü merdiveni önerisi gösterilmiştir (455). Fırınlanmış ve az miktarda besinle başlayarak (bisküvi, kek, poğaça, börek gibi) hastanın toleransına göre miktarın artırılması ardından da daha fazla protein içeren ve daha az fırınlanan/pişirilen ürünlerle devam eden bir sıra izlenebilir. Daha sonra fermente süt ürünlerine (pişmiş yoğurt/peynir ve sonra pişmemiş yoğurt ve peynir) geçiş denenir ve en sonunda da hastanın tolere edebileceği düşünülüyor ise direkt süt ürünleri (fırınlanmamış, pişirilmemiş, fermente edilmemiş ürünler, örneğin, dondurma) ve direkt süt denenebilir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Yumurta alerjisi olan çocukta beslenme önerileri

Çocukluk döneminde sütten sonra en sık görülen besin alerjisi olan yumurta alerjisi IgE aracılı ürtiker, anjiyoödem gibi semptomlar, eozinofilik özofajit, atopik dermatit ve nadiren IgE aracılı olmayan besin alerjisi şeklinde görülebilir. Alerji kanıtlandıktan sonra yumurta ve yumurta içeren besinler verilmemelidir. Genellikle diyetten çıkarılması besin eksikliğine yol açmaz, birçok hayvan ve bitkisel protein kaynakları ile karşılanabilir. Eğer çoklu besin alerjisi varsa veya zaten hasta başka besinler için diyet yapıyorsa deneyimli bir diyetisyenin değerlendirmesi uygun olur. Yumurta alerjisi olan hastalar, içeriğinde yumurta olabilecek bisküvi, kurabiye, kek, pasta, puding, tatlı, hamur işleri, makarna, beze, hazır çorba, mayonez, krema, dondurma, şekerlemeler, çikolata, et ürünleri, soslar gibi gıdalar tüketmemelidir. Hazır veya paketli gıdaların etiketleri iyi okunmalıdır. Etikette yumurta haricinde yumurta akı tozu, yumurta sarısı, "eggnog", albümin, globülin, lizozim, lesitin, ovalbumin, ovovitelin, nagıt gibi maddelerin olup olmadığı da kontrol edilmelidir (Tablo 42). Yiyeceklerin hazırlanması sırasında kullanılan malzemelerin yumurta ile bulaşması da önemli bir temas kaynağı olabilir (526).

Anne sütü alırken yumurta ile ilişkili atopik dermatiti olan bebekler annenin yumurta eliminasyonundan da fayda görebilir (527).

Tolerans gelişim zamanı kişiye göre değişken olduğu için yumurtanın besinlere eklenme şekli ve zamanlaması hastaya özgül değerlendirilmelidir. Çoğu vakada okul öncesi dönemde veya en geç okul çağında tolerans gözlenir. Özellikle hafif vakalarda alerji toleransı gelişmeye başladığında fırınlanmış ürünler (kek gibi) denenebilir. Önce iyi pişmiş, ardından hafif pişmiş, en sonda çiğ yumurta toleransı gelişir (yumurta merdiveni). Eğer reaksiyon gelişirse bir önceki basamağa dönülür ve 6 aydan önce deneme yapılmaz. Ağır bulguları ve astımı olanlarda bu deneme hastane şartlarında yapılmalıdır (526). Ayrıca yumurta akı yumurta sarısına nazaran daha alerjenik

Tablo 51. İnek sütü ürünleri merdiveni: İnek sütü ürünlerinde en az alerjik üründen başlayarak süt proteini miktarının artırılması ve daha alerjenik süt ürünlerine kademeli geçiş

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak
Fırınlanmış inek sütü ürünleri (30 dakika, 180-200°)	Fırınlanmış inek sütü ürünleri (30 dakika, 180-200°) Tereyağ	Kısa süreli fırınlanmış/ Pişirilmiş/fermente edilmiş	Pişirilmemiş ve fermente edilmemiş/pastörize edilmiş
Bisküvi, kek, kurabiye, çörek, börek gibi ürünlerin içine az miktarda süt veya yoğurt koyulması (Her bir porsiyonda süt protein miktarı <1gram)	Bisküvi, kek, kurabiye, çörek, börek gibi ürünlerin içine süt ve/ veya yoğurt ve/veya peynir ve/ veya tereyağı koyulması	Yayla çorbası (Yoğurtlu çorba) Pizza (peynirli), puding	Yağlı peynirler, kaşar ve diğerleri
	Tereyağ	Yoğurt	Dondurma, mus, sütlü krema (pişmemiş ve fermente edilmemiş süt ürünleri)
		Yağsız yumuşak peynir, labne peyniri, yağsız beyaz peynir Sütlü çikolata	İnek sütü

yapıya sahiptir. Yumurta akı ile reaksiyon gösteren hastaların bir kısmı yumurta sarısını sorun olmadan tüketebilmektedir. Böyle hastalarda yumurta akı ve sarısını birbirine bulaştırmadan ayırarak sadece yumurta sarısını tüketmeleri önerilebilir (528,529).

Buğday alerjisi olan çocukta beslenme önerileri

Buğday alerjisi bazen tek başına bazen de çoklu besin alerjisi şeklinde süt-yumurta-balık-soya ve kabuklu yemiş alerjileri ile beraber olabilir. Anne sütünde buğday proteinlerinin gösterilmiş olmasına rağmen IgE aracılı olan buğday alerjisi süt çocukluğu döneminden ziyade çocukluk döneminde daha sık görülür. Çoğunlukla pirinç-yulaf gibi diğer tahılların tolere edildiği görülür. Pirinç ve/veya mısır gibi diğer tahıllara karşı alerji ile beraber olması nadirdir (520).

Tedavide buğdayın kendisi ve içinde buğday olan besinler alınmamalıdır. Günlük tüketilen besinlerin birçoğunda buğday bulunması ve lezzetli olması nedeni ile eliminasyonu hem besin içeriği açısından hem de çocuğun ve ailenin hayat kalitesi açısından zorlayıcıdır. Buğday hem karbonhidrat hem de lif açısından önemli bir besin kaynağıdır. Her çeşit buğday, un, durum buğdayı, irmik, kepek, bulgur, makarna, erişte, kuskus, malt içecekleri, boza, nişasta gibi gıdalar diyetten çıkarılmalıdır. Gizli kaynaklar açısından da dikkat edilmelidir (salata sosları, etler, dondurma ürünleri, kahvaltılık gevrekler gibi) (Tablo 52). Buğday yerine yulaf, mısır, pirinç, darı gibi tahıllar veya kinoa içeren unlar ve gıdalar konabilir. Alternatif gıda kaynakları Tablo 53'te gösterilmiştir (531).

Besinler arasındaki çapraz reaksiyonun neden olduğu besin alerjilerinde beslenmenin düzenlenmesi

IgE aracılı besin alerjisinde ilişkili ve potansiyel olarak çapraz reaksiyona neden olabilecek besinler klinik çapraz reaksiyon olasılığına göre değerlendirilmeli ve çapraz reaksiyon açısından hastaya özel diyet eliminasyonu planlanmalıdır (119). Dana eti alerjisi olanların çoğunda süt alerjisi görülürken tersi çoğunlukla geçerli değildir (511). İnek sütü alerjisi olan çocukların %10-20'sinde çapraz reaksiyonla dana eti alerjisi görülebilmektedir. Hasta bazlı olarak dana eti eliminasyonunun değerlendirilmesi uygundur (4,119). Çoğunlukla tavuk yumurtasına alerjisi olan çocukların diğer kuşların yumurtalarına da (bıldırcın, hindi, ördek, kaz gibi) sıklıkla alerjisi olabileceğinden bunların yumurtalarının verilmesi de uygun değildir. Tavuk ve ete karşı çapraz reaksiyon %22-32 oranında bildirilmiştir. Kabuklu deniz ürünleri diğer kabuklu deniz ürünleri ile, kabuklu yemişler diğer kabuklu yemişlerle (%12-37) ve fıstıkla (%33-34), kuru baklagiller yer fıstığı ile (%3-5), tahıl grubu ürünleri diğer tahıl grubu ürünler ile (%21) çapraz reaksiyon gösterebilir. Potansiyel çapraz reaksiyon gösterebilecek besinlerin eliminasyonu klinik olarak çapraz reaksiyon gözlendiği takdirde önerilmeli ampirik besin eliminasyonu yapılmamalı ama olası riskler konusunda hastalar uyarılmalıdır (119).

Çoğunlukla içinde laktoz olan gıdalar ve ilaçlar tolere edilebilmektedir, ancak kişisel farklılıklar ve süt proteini bulaşma olasılığına karşı kişisel değerlendirme uygun olur.

Anne veya bebek beslenmesinde etkisi için yeterli kanıt olmadığından probiyotik ve prebiyotik kullanımı rutin olarak önerilmemektedir (15,119) **(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: D)**.

Toleransın Değerlendirilmesi

Hastalar belirli aralıklarla alerji durumları, alerjene maruziyet risk/olasılıkları, kaza ile maruziyet durumları ve gösterdikleri reaksiyonlar, beslenme durumları ve değişen beslenme ihtiyaçları açısından takip edilmelidirler (119).

IgE aracılı besin alerjilerinin doğal seyrinin akılda tutularak hastaların takip ve tolerans değerlendirme süresi bireysel olarak saptanmalıdır. Süt, yumurta, buğday ve soya alerjilerinin fıstık, kabuklu yemişler, balık ve kabuklu deniz ürünlerine göre daha çabuk düzeldiği bilinmektedir (119). Eşlik eden astım/alerjik rinit gibi komorbidite, çoklu besin alerjisi, ciddi semptomların varlığı, yüksek IgE seviyeleri durumunda IgE aracılı reaksiyonların daha uzun sürmesi beklenir. Spesifik IgE düzeylerinin 6-12 ay aralıklar ile ölçümü ve düzeylerinde düşme oranları ile toleransın gelişme yüzdelerinin korele olduğunu gösteren çalışmalar

Tablo 52. Buğday proteini içeren besinler/maddeler

Ekmek çeşitleri
Bulgur
Durum buğdayı
Kuskus
İrmik
Siyez-Horasan gibi çeşitli buğdaylar ve Unları
Un çeşitleri
Kahvaltılık gevrek

Tablo 53. Buğday alerjisinde alternatif gıda kaynakları

Buğdayın İçindeki Besinler	Alternatif Besin Kaynakları
Karbonhidrat	Alternatif un ve tahıllar (Pirinç, yulaf, mısır, patates, nohut, darı, kinoa gibi) Meyve-sebzeler: patates, tatlı patates, yer elması, kereviz gibi
Lif	Meyve, sebze ve alternatif tahıllar
Niasin (Vitamin B3)	Et, balık, kümes hayvanları, ciğer, baklagiller, yer fıstığı, tahıllar
Tiamin (Vitamin B1)	Ciğer, diğer etler, alternatif tahıllar, kabuklu yemişler, baklagiller
Riboflavin	İnek sütü, koyu yeşil yapraklı sebzeler, alternatif tahıllar
Demir	Et, balık, kümes hayvanları Alternatif tahıllar, baklagiller, kuru meyveler
Folik asit	Alternatif tahıllar, ciğer, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, portakal suyu

vardır. IgE seviyelerindeki farklılık yeniden değerlendirme sürelerinde de farklılık gerektirebilir. (119,477). Genellikle süt, soya, yumurta, buğday için hayatın ilk 5 yılında deri testi veya sIgE ölçümünün 12-18 ayda bir yapılması, eğer alerji devam ediyorsa sonra 2-3 yılda bir yeniden değerlendirilme önerilir (119,532) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)**. Ancak sIgE düzeyi ve deri testi yanıtı düşük düzeyde pozitif olan vakalarda tolerans gelişimini değerlendirebilmek için 6-12 ay ara ile ölçümler yapılabilir. Fıstık alerjisinin uzun sürme olasılığı olmakla beraber 5 yaş civarında tolerans gelişebilir, o nedenle ilk 5 yılda 12-18 ayda bir değerlendirme önerisi geçerlidir. Kabuklu deniz ürünleri, kabuklu yemişler ve balık için değerlendirme 2-3 yılda bir yapılabilir (533). Ancak hastanın büyüme ve gelişiminde bir sorundan şüphe ediliyor ise daha sık aralıklarla takipleri önerilir.

2. IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjileri

Besin protein ilişkili alerjik proktokolit

Çoğunlukla hayatın ilk aylarında, genel durumu iyi olan süt çocuklarında dışkıda çizgi veya nokta şeklinde kanla ortaya çıkan iyi prognozlu, geçici bir durumdur (4).

Vakaların yaklaşık %60'ı anne sütü alan bebeklerdir ve annenin besin alerjenlerini alması ile olan immün cevap ile görülür. Anne sütü ile beslenen bebeklerde genellikle en sık etken inek sütü proteinidir; soya, yumurta ve/veya buğday da sorumlu olabilir. Formula ile beslenen bebeklerde de sorumlu etken inek sütü olmakla beraber daha az oranda soya da sorumlu olabilir (534). İleri derecede hidrolize formula ile beslenen bebeklerin %10'undan daha azında besin protein ilişkili alerjik proktokolit rapor edilmiştir (436). Prevalansı tam bilinmemekle beraber farklı çalışmalarda izole rektal kanaması olan süt çocuklarının %0,16-64'ünde görüldüğü belirtilmiştir (535).

Sağlıklı, iyi kilo alan bebeklerde aralıklı kanlı dışkılama şeklinde 2-8 haftalıkken bulgu verir. Hayatın ilk günlerinde de rapor edilmiştir (436).

Tedavi için anne sütü alan bebeklerde annenin diyetinden ilgili besinin çıkarılması ile süt çocuğunda semptomların ortadan kaybolduğu görülür **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).** Öte yandan alerjik proktokolitli olgularda rektal kanamanın anne sütü alan bebeklerin %20'sinde annenin diyetinde herhangi bir değişiklik yapmadan kendiliğinden düzelme olduğu bildirilmiştir (211,536). Anne sütü ile beslenen bazı bebeklerde, İSP dışında soya, yumurta gibi proteinler alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Sadece süt eliminasyonundan sonra hâlâ semptomlar devam ediyorsa ve bebeğin sağlığı açısından annenin eliminasyon diyetinin değerli bir faydası varsa, anne kendi diyetinden etken gıdaları elimine ederken emzirmeye devam etmesi için teşvik edilmeli ve desteklenmelidir (470). Eğer hâlâ semptomlar devam ediyorsa terapötik formula beslenmesine geçilebilir.

Formula alan bebeklerde ileri derecede hidrolize formulaya (eHF) geçiş, eğer ona da reaksiyon varsa amino asit bazlı formulanın (AAF) denenmesi gerekir (511). Diyet değişikliği ile vakaların çoğunda 72 saat içinde yanıt alınırken, bu süre bazen iki haftaya kadar uzayabilir (37).

Alerjik proktokolitte tamamlayıcı beslenmeye geçiş ertelenmemelidir (211).

Genel olarak önerilen 17. haftadan sonra ya da başka bir deyimle bebek hazır olduktan sonra 4-6 ay arasında

birer birer küçük miktarlarda, tek bileşenli besinlerle tamamlayıcı beslenmeye geçilmesidir. Her yeni bir gıdaya 3-5 gün süre ile başlanmalıdır. Mümkünse hâlâ anne sütü alıyorken başlanması tercih edilir. Reaksiyon gösteren gıda kesilir ama yeni gıda denemeye devam edilir (470,514,538,539).

Yumurta, balık, buğday gibi alerjenik besinlerin diyete eklenmesi kanıtlanmış alerji olmadıkça geciktirilmemelidir (425,470,514).

IgE aracılı olmayan besin alerjisinde IgE aracılı olana göre tolerans gelişimi genellikle daha çabuk gözlenmektedir. Vakaların çoğunda 1 yaşından önce tolerans gelişmektedir (540). Besin proteini ilişkili proktokolitte diyeti gereksiz yere uzun süre kısıtlamamak, besin eksikliklerine yol açmamak için en az 6 ay veya 9-12 aylık olana kadar diyet önerilir, hastalar aralıklı takip edilmelidir (119,470,514). Ciddi semptomları olmayanlarda evde deneme yapılabilir. Eğer oral besin yükleme testinde reaksiyon gözlenirse eliminasyon diyetine 6-12 ay daha devam edilmesi önerilir. Eğer oral yükleme testi negatif gelirse, diyete inek sütü eklenir. Eğer AAF alan bir çocuk eHF tüketebilirse eHF'ye güvenle geçilebilir (4,470,514) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

Besin protein ilişkili enterokolit sendromu

Çoğunlukla 4 aydan küçük inek sütü-soya bazlı formula ile beslenen bebeklerde ortaya çıkar. Prevalansı kesin bilinmemekle beraber İsrail'den yayınlanmış doğum kohort çalışmasında inek sütü ilişkili besin protein ilişkili enterokolit sendromu prevalansı %0,34; IgE aracılı inek sütü protein alerjisi prevalansı %0,5 olarak bildirilmiştir Akut ve kronik formlarda ortaya çıkabilir. Akut formunda ilgili besin alımından 1-4 saat sonra kusma, solukluk, 5-10 saat sonra ishal görülür. Hatta vakaların %15'inde dehidratasyon ve hipovolemik şoka yol açabilir. Kronik vakalar kronik ishal ve/veya kusma, orta-ağır kanlı dışkılama, ağır formlarda büyüme geriliği ve besin eksiklikleri ile bulgu verir. Hipoalbuminemi görülebilir (207,208).

Alerjik proktokolitten farklı olarak akut/kronik besin protein ilişkili enterokolit sendromu sadece anne sütü alan bebeklerde nadiren görülür (%5'in altında) ki bu da anne sütünün besin protein ilişkili enterokolit için koruyucu etkisini düşündürmektedir. Japonya'da ise anne sütü alan bebeklerde %30'a varan oranlarda bildirilmiş olması potansiyel bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir (541).

En sık rastlanan tetikleyiciler sıvı besinler, bunlar arasında da inek sütüdür, ikinci sıklıkta ise katı besinler gelir. Bu besinler arasında tahıl (pirinç, yulaf, buğday, çavdar), yumurta, meyve (elma, armut, muz, şeftali), sebzeler (tatlı patates, beyaz patates), et (kümes hayvanları, dana), kuruyemiş gibi katı gıdalarla da besin protein ilişkili enterokolit sendromu ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en sık rastlanan sorumlu besin pirinçtir. Katı besinlerle tetiklenen formları inek sütü ile tetiklenen formundan daha geç, yaklaşık 4-7. aylar civarında bulgu vermeye başlar. Coğrafik farklılıklarla etkenlerde de farklılık bildirilmektedir (542,543). Örneğin İspanya ve İtalya'da balık sık rastlanan bir etken olarak tanımlanmıştır (544). Formula ile beslenen bebeklerde genellikle inek sütü veya soya proteinleri en sık rastlanan sebep olurken, %40'ında her ikisine de karşı reaksiyon görülmektedir. İsrail ve Kore'den yapılan çalışmalarda ise soyaya reaksiyon daha düşük oranlarda bildirilmiştir (207). Ülkemizde de en sık neden inek sütü olarak rapor edilmekte, katı gıdalar ikinci sıklıkta rapor edilmektedir. Katı besinler neden olduğunda prognozun daha ağır seyrettiği gözlenmektedir (545).

Çocukların %65-80'i tek besine (çoğunlukla süt) reaksiyon verirken, %20-30'u 2-3 besin, %5-10'u ise 3'den fazla besine, çok az kısmı ise 6 ve daha fazla besine reaksiyon verir (543).

İsrail'den yapılan çalışmada inek sütü/soya ile tetiklenen formunda 1 yaşında %75, iki yaşında %89, üç yaşında %94 süte tolerans geliştiği bildirilmiştir. Çoğu hastada 3-4 yıl içinde tolerans gelişmektedir ancak inek sütü ve soyaya reaksiyonun erişkin yaşa kadar devam edebildiği vakalar da bildirilmiştir (207).

Tedavide ana basamak ilgili besin ve besinlerin eliminasyonudur. Elimine edilen besin sayısından bağımsız olarak diyet konsültasyonu yapılmalıdır. Ancak özellikle çoklu besin alerjisi olanlarda nütrisyonel eksiklik riskinin daha yüksek olduğu da unutulmamalıdır (119) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Akut durumlarda ilgili besinin kesilmesi ile 4-12 saatte, kronik formlarda ise hipoalerjenik formulaya geçişle 3-10 günde yanıt alınır (211). Genel olarak önerilen tam bir eliminasyon olsa da ağır vakalar dışında tolere ediliyorsa eser miktarda alerjen tüketilebilir (207,211).

Anne sütü alan bebekte ilk semptomlar; inek sütü bazlı formül veya tamamlayıcı beslenmede inek sütü proteini içeren herhangi besin alımı sonrası görülürse annenin diyetinden inek sütü proteininin çıkarılmasına gerek yoktur (470).

Sadece anne sütü alanlarda semptom geliştiğinde eğer bulgular anne sütü alımıyla ortaya çıkıyor veya büyüme geriliği saptanıyorsa anneye ilgili besinin eliminasyonu önerilir. Genellikle etiketlerde eser miktarda içerir yazan durumlarda anneler bu ürünleri sorunsuzca kullanabilirler. Eğer semptomlar annenin diyet eliminasyonu ile de düzelmezse anne sütü yerine eHF veya AAF verilmesi düşünülebilir (119,211).

İnek sütü /soya ilişkili durumlarda anne sütüne devam edilmesi veya hipoalerjenik formula (eHF) tüketilmesi önerilir. Her zaman anne sütü desteklenmelidir. Vakaların %10-40'ında eHF tolere edilemez ve AAF'ye ihtiyaç duyulabilir.

İnek sütü veya soyaya reaksiyon gösteren çocuklarda %30-40 ikisine birden reaksiyon görülür, ve %16'sının en sık pirinç ve yulaf olmak üzere başka bir katı gıdaya reaksiyon gösterdiği bilinmektedir. Besin gruplarından birine reaksiyon olması durumunda aynı gruptan diğer besinlere de reaksiyon olma olasılığı olabilir. Ancak hasta bazlı değerlendirmek gerekir (208). Bu olasılık nedeni ile yeni besinlerin diyete eklenmesi hekim önerisi ve gözetimiyle olmalıdır.

Tamamlayıcı beslenmeye geçişin 6. aydan daha fazla geciktirilmesi önerilmemektedir (15). Katı gıda ile tetiklenen besin protein ilişkili enterokolit sendromunda tamamlayıcı beslenmenin geciktirilip geciktirilmemesi hastaya özel olarak takip eden hekim tarafından kâr-zarar oranı değerlendirilip karar verilmelidir. Genel olarak önerilen çok ağır olmayan vakalarda 6 aydan sonra evde düşük riskli meyve, sebzelerle, et ve tahıllarla başlamak, sonra tolere ettikçe orta ve yüksek riskli gruplara geçmek şeklinde olabilir. Denemeler en az 4 gün sürmeli ve az miktarla başlayıp artırma şeklinde olmalı ve her seferinde tek yeni gıda eklenmelidir. Örnek gıda listesi Tablo 54'te verilmiştir. Mevsimine göre ve ulaşılabilen besine göre seçenekler değerlendirilebilir. Ciddi semptomları olan çocuklarda besin denemesi hekim gözetiminde olmalıdır (211).

Besin protein ilişkili enterokolit sendromunda ise süre tam bilinmemekle beraber son reaksiyonu takiben 12-24 ayda değerlendirme önerilir. Hastanın durumu, IgE pozitifliği, elimine edilen gıdanın sosyal-kişisel önemi gibi faktörler değerlendirme zamanını etkileyebilir. Süt ve yumurta alerjisi olan ve hayatı tehdit edici semptom geliştirmemiş olan küçük çocuklarda daha erken değerlendirme yapılabilir. On iki-onsekiz ay aralarla değerlendirmeye devam önerilir. Çoğunlukla önerilen bu denemelerin hekim gözetiminde, hastanede ve damar yolu açılarak yapılmasıdır (211).

Besin Alerjilerinde Beslenme Eksiklikleri

Çoğu besin alerjileri büyüme için kritik olan ilk 2 yaşta ortaya çıkar. Besin alerjisi olan çocukların yaşa göre ağırlık ve/veya yaşa göre boy kriterlerine göre değerlendirildiği çalışmalarda özellikle İSPA olanlarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda malnütrisyon saptanmıştır (%8.7-23.9)(546). Özellikle çoklu besin alerjisi olan çocukların normal büyüme eğrisinde olsalar bile sağlıklı çocuklardan daha küçük olduğu gözlenmiştir. Benzer besin tüketimi olan çocuklarda bile alerjik inflamasyonun tam kontrol edilememesi, daha yüksek protein-kalori ihtiyacının olabilmesi veya enteropati-malabsorbsiyon gibi muhtemel sebeplere bağlı olarak sağlıklı kontrollerden daha küçük olabileceği belirtilmiştir (547-551).

Çoklu besin alerjisi varlığı, alerjinin erken başlaması veya geç tanı alması, tipi, diyete uyum sorunları, yeme alışkanlıklarındaki olumsuzluklar, besin reddi, yeni besin korkusu, katı besine geçişte zorluklar, gereksiz-uzun süreli diyet, özel terapötik formulalara ulaşamama, çevresel ve psikososyal etkiler gibi faktörler besinsel eksiklik gelişimi üzerinde etkilidir. Nutrisyonel danışma ve özel terapötik formula kullanımı ise olumlu etkenler arasında yer alır. Ancak terapötik formula alımı bile makro-mikrobesin suplemantasyonu sağlasa da hem alınan miktar hem de alınan diğer besinlerin yakın takip edilmesi gerekliliği devam eder. Hastaların hangi besinleri aldığı,

Tablo 54. Besin protein ilişkili enterokolit sendromunda tamamlayıcı gıda seçme önerileri

Düşük riskli gıdalar	Orta riskli gıdalar	Yüksek riskli gıdalar
Brokoli, karnabahar, turp, yabani havuç, balkabağı	Havuç, beyaz patatesi yeşil fasulye	Tatlı patates, bezelye
Yaban mersini, çilek, erik, karpuz, şeftali, avokado	Elma, armut, portakal	Muz
Kuzu eti, kinoa	Dana eti, buğday	Demirle zenginleştirilmiş pirinç-yulaf
Kabuklu yemişler	Fıstık, diğer bakliyat	Süt, soya, yumurta, balık

hangilerinin yasaklandığı ve hangi besinlerin deneneceği iyi sorgulanmalı ve planlanmalıdır.

Hastaların rutin takibinde ilk 6 ay içinde 1., 2. ve 4. aylarda, 6-12 ay arasında 6., 9., 12. aylarda, 1 yaştan sonra 6 ayda bir değerlendirilmeleri uygundur. Periyodik değerlendirmelerde vücut ağırlığı, boy, boya göre ağırlık, baş çevresi, büyüme hızı, deri kıvrım kalınlığı 2 yaşından sonra vücut kütle indeksi değerlendirmesi yapılmalıdır. Özellikle tamamlayıcı beslenmeye geçiş döneminde, 1 yaşta, anne sütünün kesildiği dönemde, anne sütü veya formulada diğer alternatif sütlere geçildiği dönemlerde değerlendirme yapılmalı, büyüme geriliği, mikrobesin eksikliği saptanması, beslenme güçlüğü tanımlanması durumunda ise takip sıklığı artırılmalıdır. Beslenme ihtiyaçlarının ve beslenme programının hastanın toleransının hep değişebileceği öngörülerek takip de dinamik yapılmalıdır. Malnütrisyon veya büyümede problem varlığında 6 aydan küçük çocuklarda 24 saatlik, 6 aydan büyük çocuklarda 3 günlük diyet öyküsü (2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu olmak üzere) besin alımı değerlendirilmelidir. Ayrıca kan sayımı, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, lipid profili, albümin, prealbumin, demir profili, vitamin düzeyleri ve çinko düzeyi tayini yapılmalıdır. Hastaya özel değerlendirme yapılarak gerekirse çölyak hastalığı için tarama değerlendirilmelidir.

Malnütrisyon veya besin eksiliği saptanan durumlarda besin alerjisine özel bazı yaklaşımlar uygulanabilir. Primer hayvansal proteinlere karşı olan alerjilerde alternatif protein kaynaklarından ihtiyacın tamamlandığından emin olunmalıdır. Ancak bitkisel proteinlerin biyoyararlanımı düşük olduğundan proteinden gelen kalorinin %15-20 kadar artırılması uygun olur. Terapötik formula kullanımının artırılması, toz şeklinde tamamlayıcı besinlere eklenmesi bunun için faydalı olabilir. Kalori miktarı artırılmak isteniyorsa beslenmeye yağ-karbonhidrat içeren modüler ürün eklenmesi düşünülebilir (552).

Vitamin ve mineral ihtiyacının sağlıklı çocuklara benzer oranda karşılanması gerekliliği akıldan çıkarılmamalı, özel gereksinimler ve eksiklikler diğer kaynaklardan sağlanmalıdır. Süt ve ürünlerinin esas kalsiyum kaynağı olması nedeni ile eliminasyon diyeti sırasında kalsiyum alımı, emilimi ve biyouygunluğu değerlendirilmelidir. Tamamlayıcı beslenmede 500 ml altında günlük süt/formula tüketimi olduğunda kalsiyum desteğine gereksinim doğar. Diyet günlüğü ile günlük kalsiyum alımı hesaplanabilir. Eğer yaşa uygun miktarda kalsiyum alımı yoksa diyet manipülasyonu yapılmalı, kalsiyum içeriği yüksek gıdalar önerilmeli; yapılamadığında kalsiyum suplementasyonu verilmelidir. D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri kontrol edilebilir. Kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat veya laktata göre daha iyi emilmektedir. Kabuklu yemişler, tohumlar, kabuklu deniz ürünleri, kalsiyumla zenginleştirilmiş tahıllar ve tofu genelde kalsiyumdan zengin besinlerdir (521).

D3. AKILCI FORMULA KULLANIMI

Akılcı formula kullanımı, gerekli bilgilendirme yapılmış bir hastanın klinik ve bireysel özelliklerine göre uygun formulayı, uygun amaçla, uygun süre için uygun dozda ve de en düşük maliyetle ve kolayca temin ederek kullanması olarak tanımlanır. Akılcı formula kullanımı; hekimin formula kullanırken doğruları uyguladığı, bilinçli olduğu ve toplumsal sorumluluğunun gereklerini yerine getirdiği anlamı taşır (553). Temelde "akılcı ilaç kullanımı" ile benzer ilke ve amaçları kapsar (554).

Teröpötik formulalar eczanede hekim reçetesiyle satılan ve bir hastalığın teşhisini, sağaltımını veya belirtilerinin azaltılmasını veya hastalıktan korunmayı mümkün kılan formulaları ifade eder. Bir teröpötik formula olan *hipolerjen formula* ise inek sütü protein alerjk hastaların %90'ı tarafından %95 güvenlik aralığında tolere edilen formulayı ifade eder. Hipoalerjen formula, inek sütü protein alerjisi olan ve anne sütünü yeterli veya hiç alamayan bir çocukta kullanılır (553). Bu formulanın hekim kontrolünde yeterli büyüme ve gelişmeyi sağlayacak şekilde kullanımı olmazsa olmaz bir şarttır.

İnek sütünün hidrolize edilmesi ile üretilen formulalar *hidrolize formula* olarak tanımlanır ve peptidlerin molekül ağırlıklarına göre *ileri derecede hidrolize* (eHF<3000 Da) ve *kısmi hidrolize* (pHF: 3000-10.000 Da) olarak sınıflandırılabilirler. eHF hem inek sütü protein alerjisinde (İSPA) hem de İSPA geliştirme riski olan bebeklerde anne sütü ile beslenme mümkün olmadığı veya yeterli gelmediği durumlarda korunma amacı ile kullanılırken, pHF'nın İSPA tedavisinde yeri yoktur ve sadece korunma amacı ile kullanılır. Aminoasit formulalar (AAF) peptid zinciri içermediklerinden alerjik reaksiyonu tetikleme potansiyelleri yok ise de içerdikleri yağ gibi katkılar nedeniyle düşük oranda intolerans oluşturabilirler. Metaanalizlere göre AAF ile eHF'lar arasında tolerans ve besin değeri açısından major fark yoktur. eHF ve AAF'lar GIS, deri bulgularının ve komplike olmayan hastaların

tedavisinde benzer etkidedirler. Maliyeti ve bir oranda da tolerans indüksiyonu göz önüne alındığında dünyadaki birçok rehberde İSPA'da eHF'lar ilk tercihtir. Ancak hem anafilaksi gibi şiddetli alerjilerde emniyeti nedeniyle hem de kilo alımı ve boy uzamasında yavaşlama olan enteropatili olgularda intolerans olasılığı daha yüksek olduğundan AAF'lar ilk tercih olmalıdır (553,555-558). Tablo 55'te farklı klinik durumlarda kullanılacak formula önerileri yer almaktadır (452,511,513).

Soya bazlı formulalar, içerdikleri fitoproteinlerin östrojen etkisi gösterme riskleri nedeniyle, ilk altı ay kesinlikle önerilmez. İnek sütü protein alerjisinde beraberinde soya alerjisi bulunma olasılığı yayınlarda %10-50 oranında bildirilmektedir ve özellikle non-IgE aracılı gastrointestinal alerjilerde kosensitizasyon olarak eşlik ettiği rapor edilmektedir. Özel durumlarda 6 aydan sonra kullanılabilir. Bariz maliyet ve tat avantajı vardır ve veganlara uygundur. Fitat içerikleri kaygı nedenidir (besin emilimini olumsuz etkiler). Profilakside yeri yoktur çünkü tolerans gelişimine katkısı yoktur (553).

Pirinç bazlı formulalar, halihazırda ülkemizde yoktur. Ucuz olması, tat avantajı, veganlara uygunluğu ve laktoz içermemesi avantajıdır. Profilakside yeri yoktur. Yetersiz besin değerinin büyüme geriliği neden olabileceği ve siyanür içerikleri kaygı nedenidir ve yaygın kullanımlarını önünde engel oluşturmaktadır. Geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (553).

Ülkemizde hipoalerjenik formulalar Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanarak kullanıma sunulur. Bu onayı takiben Sosyal Güvenlik Kurumu formulanın geri ödeme listesine dahil edilip edilmeyeceğine, edilecekse hangi koşulların gerektiğine karar verir. Halihazırda hem Sağlık Bakanlığının hem de Sosyal Güvenlik Kurumunun formulalar arasında bir tercih sıralaması yapmamış olması önemli bir eksikliktir ve kanımızca bunun ülkeye nasıl ek bir maliyete neden olduğunun irdelenmesi gerekir. Formulaların akılcı olmayan kullanımı, dünyanın birçok ülkesinde önemli bir sorundur. Ülkemizde "akılcı ilaç kullanımı" kavramı bir süredir oturtulmaya çalışılmakla birlikte "akılcı formula kullanımı" kavramı henüz yeni gündeme gelmiştir. Ancak bu kavram henüz ne sağlık ne de sosyal güvenlik otoritelerinin dikkatini çekmiştir. Bu durum formulaların uygunsuz reçetelendirilmesine, dağıtılmasına ve satılmasına neden olmaktadır. Formulaların fazla, az veya yanlış kullanımı kaynakların

Tablo 55. Farklı klinik durumlarda uygun formula önerileri

Klinik Tablo	1.Seçenek	2.Seçenek	3.Seçenek
Anafilaksi	AAF	eHF[1,2]	SF
Akut gastrointestinal alerji	eHF [1]	AAF/SF[3]	
Besin protein ilişkili enterokolit sendromu	AAF*	eHF[4]	
Astım ve rinit	eHF [1]	AAF/SF[3]	
Akut ürtiker ve anjiyoödem	eHF [1]	AAF/SF[3]	
Atopik dermatit	eHF [1]	AAF/SF[3]	
Gastroözefageal reflü hastalığı	eHF	AAF	
Alerjik eozinofilik özefajit	AAF		
İnek sütü protein ilişkili enteropati	eHF [1]	AAF	
Kabızlık	eHF [1]	AAF	
Ciddi irritabilite (kolik)	eHF [1]	AAF	
İnek sütü protein ilişkili gastroenterit ve proktokolit	eHF [1]	AAF	
Heiner sendromu[5]	AAF[3]	SF	eHF

Bu tablo 511 ve 513 nolu referanslardan uyarlanmıştır.

*2017 yılında Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi tarafından yayınlanan rehberde BPİES'li olgularda tedaviye kazein bazlı eHF Formulalarla başlanması önerilmekte ve bu hastaların %10-20'sinde AAF Formulalara gereksinim olabileceği belirtilmektedir (452) Nowak-Węgrzyn A. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111-1126.e4.

AAF: Aminoasit bazlı formül, **eHF:** ileri derecede hidrolize inek sütü protein bazlı formula , **SF:** Soya bazlı formula

boşa harcanmasına, kötü ve uygunsuz sağlık çıktılarına yol açmaktadır. Bu durum hekimlerin formulalar hakkındaki yetersiz ve yanlış bilgilendirmeye sahip olduğu bulguları ile daha da üzücü bir durumun varlığına işaret etmektedir (559).

Akılcı formula kullanımı birey ve toplum sağlığı açısından önemlidir. Çünkü akılcı olmayan formula kullanımı nedeniyle hastalığın morbidite ve mortalitesinde artış görülebilir, formulalara bağlı istenmeyen reaksiyon riski artabilir, ülkenin kısıtlı kaynaklarının uygunsuz tüketilmesi nedeniyle gelecekte formulalara ulaşılabilirlikte çeşitli zorluklar yaşanabilir (553).

Temelde formula, kullananın yararına olacak şekilde kullanılır. Ancak kullanımın sorunsuz olması mümkün değildir. Hatta bu ürünler, normal olarak vücutta bazı organlarda beklenen etkilerin yanında, istenmeyen, rahatsız edici yan etkilere de yol açabilir (553).

Akılcı formula kullanımında en önemli karar verici hekim olmasına karşın tek sorumlu taraf sadece hekim değildir. Diyetisyen, eczacı, hemşire gibi diğer sağlık personeli, hasta/hasta yakını, üretici, yasa ve yönetmelikleri düzenleyici otorite ve medya ve diğer paydaşlardır (553).

Akılcı formula kullanımı konusunda bilinmesi gerekenler şu şekilde özetlenebilir. Formula kullanımına ihtiyaç duyulup duyulmadığını hekim belirler; kullanılacak olan formulaya hekim karar verir; formula tedavisi kişiye özgüdür, birine iyi gelen bir formula, başka birine iyi gelmeyebilir; formulalar hekimin hastaya ve hastalığa göre belirlediği miktar ve sürede kullanılmalıdır; sanal ortamlar (internet) yoluyla ürün satın alınmamalıdır, formulanın sadece eczaneden temin edilmesi gerektiği unutulmamalıdır; formulanın kullanımı ve saklanması kullanma talimatında belirtilen şekilde olmalıdır; fırınlama, kaynatma, bekletme gibi işlemlerin formulanın besin değerini bozabileceği bilinmelidir; son kullanma tarihine dikkat edilmelidir; formula kullanırken vücutta fark edilen değişimler (döküntü, kaşıntı gibi) hakkında ilgili hekim mutlaka bilgilendirilmelidir (553).

Akılcı formula kullanımı tedavi başarısını artırmak, tedavi sorunlarını engellemek, gereksiz işgücü ve maliyet kaybını azaltmak gibi pek çok yönü ile hastayı, yakın çevresini ve toplumun sağlığını ilgilendirir. Hasta/hasta yakını; kendi tedavi süreçlerinin bir parçası olmaya özen göstermeli ve formula kullanımında sorumlu ve bilinçli hareket etmelidir.

D4. BESİN PROTEİN İLİŞKİLİ PROKTOKOLİT, ENTEROKOLİT, ENTEROPATİLERDE VE EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDA BESLENME ÖNERİLERİ, TEDAVİ VE İZLEM

Bu bölümde IgE aracılı olmayan ve mikst tip besin alerjilerinde beslenme tedavisi ve izlemi tartışılacaktır. Klinik, genel yaklaşım ve immünoterapi dahil diğer tedavi yaklaşımları diğer bölümlerde anlatıldığından bu bölümde gerektiğinde kısa olarak bahsedilecektir.

Besin alerjilerinin tedavisinde, saptanabildiği takdirde, neden olan besinin diyetten çıkarılması hâlâ en iyi seçenektir. IgE aracılı olmayan ve mikst tip besin alerjilerinin tedavisi, birçok konuda yeterli düzeyde kanıt olmadığından veya tartışmalı olduğundan, çoğunlukla kişisel deneyimlere ve tercihlere göre düzenlenmektedir (199).

Tedavide kullanılan formulalar içerdikleri proteinin hidrolizasyon derecesine göre sınıflandırılırlar. İleri derecede hidrolize formula içerdiği oligopeptitlerin moleküler ağırlığı <3.000 Dalton olan formuladır. Kısmi hidrolize formulalarda oligopeptitlerin büyük kısmının moleküler ağırlıkları <5.000 Daltondur. Amino asit bazlı formulalarda ise sadece serbest amino asitler vardır (560). Soya bazlı formulalar 6 aydan küçük bebeklerde kullanılmamalıdır. Fiyatları, tatlarının daha iyi olması nedeniyle çapraz reaksiyon dışlandığı takdirde altı aydan büyük çocuklarda kullanılabilirler. Kısmi hidrolize ürünler besin alerjilerinin tedavisinde kullanılmamalıdır (561). Bazen amino asit bazlı formulaların tolere edilmeleri de üründen ürüne farklılık gösterebilir. Bu farklılıklar kullanılan karbonhidrat kaynağının protein içeriğinin tam olarak elimine edilememesine bağlı olabilir (562).

Tedavinin temelini eliminasyon diyetleri oluşturduğunda, uluslararası ticaretin çok arttığı günümüzde standart bir besin etiketlenmesi ve besin üretiminde bulaşmaların önüne geçilmesi önem taşımaktadır (563,564). IgE aracılı olmayan ve mikst tip alerjilerde etiketinde "eser miktarda" yazan ürünlerden kaçınmak genellikle gerekmez (211). Eliminasyon diyeti, hastanın yaşının az olması, dışlanan besin sayısı ve belirtilerin şiddeti ile ilişkili olarak ailenin yaşam kalitesini azaltmaktadır (565). Eliminasyon diyeti yapan çocuklarda, özellikle yeterli hacimde içeriği gereksinimlere göre tasarlanmış ticari formula almayanlarda, mineral, eser element ve vitamin eksikliklerinin ortaya çıkabileceği göz

önüne alınmalı ve bu çocuklara mineral-vitamin desteği verilmelidir. Elimine eden besin öğesi ne kadar fazlaysa beslenme durumu o kadar çok etkilenir (566,567).

A- IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde beslenme, tedavi ve izlem

1-Besin protein ilişkili alerjik proktokolit

Genel durumu iyi olan bir bebek dışkısında çizgi, nokta şeklinde veya daha fazla miktarda olan taze kan görme yakınmasıyla getirilir. Eozinofilik kolitin bebeklerde görülen şeklidir. Sağlıklı bebeklerde rektal kanamanın en sık (>%50) nedenidir. Nadiren hafif şiddette ishal de eşlik edebilir. Büyüme geriliği/ büyümede duraklama yoktur. Ortalama tanı yaşı 2 ay olmakla (tipik olarak 6 aydan önce) birlikte son yıllarda, bebekliklerinde proktokolit öyküsü olmayan 2-14 yaş arası çocuklarda da tanımlanmıştır (568). Emmek başlangıç zamanını geciktirir ve kliniği hafifletir ve bebeklerin yarıdan fazlası sadece anne sütü almaktadır (199). En sık inek sütü, soya proteini ve yumurta sorumludur. Birden fazla besine duyarlılık %20 civarındadır.

Sadece anne sütü alan bebeklerde annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkarılmalıdır (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: B)

Sadece anne sütü alıyorsa annenin diyetinden alerjiden sorumlu olduğu düşünülen besin(ler)in çıkarılması bebeklerin çoğunda belirtileri iyileştirir (199,534,569-571). Alerjen diyetten çıkarıldığında hastaların %98'inden fazlasında kanlı dışkılama 2-3 günde kaybolabildiği gibi 2-3 haftaya kadar uzayabilir (199,540,572). Çok az hastada iyileşme 8 haftaya kadar uzayabilir (572). Son yıllarda bu tablonun alerjiden bağımsız olarak da "geçici kolit" sonrası oluşabileceği ileri sürülmüştür (535,573). Kısa bir eliminasyondan sonra tekrar besinle karşılaşmanın belirtileri oluşturmadığı (573) veya eliminasyon yapılan ve yapılmayan bebekler arasında yanıt açısından bir fark olmaması bu durumun varlığını desteklemektedir (535).

Anne eliminasyon diyeti yapmasına rağmen nadiren de olsa emen bebeklerin dışkısında kan görülmesi devam edebilir (200,443,565). Annenin diyetine rağmen kanama devam ediyorsa olası nedenler alerjenin diyetten tam elimine edilememesi, belirlenemeyen ve annenin almaya devam ettiği bir alerjen olması veya anne sütündeki bir proteine bağlı reaksiyon olabilir (203).

İnek sütü ve ürünleri diyetinde elimine edilen emziren anneler günlük 1000 mg kalsiyum ve en az 400 IU vitamin D ile desteklenmelidir.

Annenin eliminasyon diyetine rağmen belirtileri düzelmeyen sadece anne sütü alan bebekler emmeye devam etmelidir (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D).

Çoklu eliminasyon diyetine rağmen düzelmeyen ya da annenin nütrisyonel sağlığının bozulacağı düşünülen veya ebeveynlerde tedirginlik yaratan durumlarda formula verilebilir (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)

Annenin diyetinden inek sütü/ürünleri kesilmesine rağmen belirtileri devam eden olgularda üç seçenek vardır; 1-Diğer olası alerjenlerin anne diyetinden çıkarılması, 2-Emzirmenin kesilip hidrolize bir formula ile beslenmeye geçilmesi, 3-Anemi, büyümede duraklama gibi bir komplikasyon olmayan hafif vakalarda emzirmeye anne diyet yapmaksızın devam edilmesi (574). Eliminasyon yapıldığı halde belirtileri düzelmeyen ancak anne sütü almaya devam eden bebekler, demir eksikliği gelişme riski olsa da, 1 yaşına kadar tüm yiyecekleri tolere ederler (24). Ayrıca, emen vakaların %20 kadarında anne bir diyet yapmasa da kendiliğinden iyileşme gözlenmektedir (203,536,569).

Annenin diyetinde süt ve sütü ürünleri eliminasyonu yapmasına rağmen düzelmeyen, ya da anne birden fazla besin öğesini diyetinden kesmesine rağmen düzelmeyen ve annede beslenme yetersizliğine neden olabilen durumlarda veya tedirgin olan ve formulaya geçmek isteyen ebeveyn varlığında bebeklerde formulaya geçilebilir.

Formula ile beslenen ya da anne sütünden formulaya geçilecek olanlarda ilk seçenek ileri derecede hidrolize ürünlerdir (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D).

İleri derecede hidrolize ürünlere yanıt vermeyen bebeklere amino asit bazlı ürünler verilir (Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: C).

Soya bazlı formulalar ilk 6 ay içinde bebek duyarlı olmasa bile önerilmez. Altı aylıktan sonra bir seçenek* olabilirler *(Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: B).

Anne sütü alırken tamamen formulaya geçilecekse veya anne sütüne ek olarak formula verilecekse veya zaten formula alan bebeklere ileri derecede hidrolize ürünler verilmelidir. Olguların %10 kadarında ileri derecede hidrolize ürünler de belirtileri düzeltmeyebilir ve elemental formula gerekebilir (199,203,569,575,576).

Soya bazlı ürünler IgE aracılı olmayan durumlarda %60, IgE aracılı olanlarda ise %14 oranında inek sütü ile çapraz reaksiyon gösterirler ve tedavide önerilmezler (574). İçerdikleri izoflovanlar nedeniyle 6 aydan küçük çocuklarda zaten önerilmezler.

Diğer memelilerin (koyun, keçi, eşek, at ve diğer) sütleri hem içerikleri bebek beslenmesine uygun olmadığından hem de %80'lere varan çapraz reaksiyonlar nedeniyle önerilmez (519,543). Değişik meyve, yemiş veya kaynaklarda elde edilen sütler de besleyicilik açısından yeterli olmadıklarından önerilmezler.

Probiyotik eklenmesinin iyileşmeye ek bir katkısı yoktur (Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: B).

Anne veya bebeğe herhangi bir diyet verilmeksizin sadece *Lactobacillus* GG eklenmesi ile belirtileri düzelen 4 vaka yayımlanmış olmasına rağmen (577), randomize kontrollü bir çalışmada sadece anne sütü alan ve besin proteinine bağlı proktokolit olan bebeklere *Lactobacillus* GG desteğinin ek bir yararı gösterilmemiştir (570).

Bebeklerin %90'ından fazlası bir yaşına kadar inek sütünü tolere eder duruma gelirler (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D). Bu hastalarda aralıklı olarak tolerans durumu kontrol edilmelidir (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).

Hastaların çoğunda 12 aya kadar sorun kalmaz (199,540). Bazı çocuklarda üç yaşına kadar devam edebilir. Genel öneri 12 aylık oluncaya kadar veya tanıdan sonra 6 ay kadar eliminasyona devam edip tekrar karşılaştırma yapılmasıdır. Sorumlu besinin diyete eklenmesi evde aşamalı olarak yapılabilir. Ülkemizde olguların çoğu kontrollere gelmeden önce bilerek veya bilmeyerek sorumlu besin öğesi ile karşılaşmış olmaktadır ve iki yaşına kadar %90'dan fazlası iyileşmektedir (545). Tolerans gelişme süresi ve sıklığı alerjene ve coğrafik bölgeye göre farklılık gösterir.

2-Besin protein ilişkili enteropati (BPE)

İnek sütü proteini alan bir bebekte (sadece emen bebeklerde de olabilir), genellikle akut bir ishal tablosunu izleyerek gelişen kronik ishal, büyümede duraklama, karın distansiyonu, perianal eritem-kundak dermatiti, dermografizm, kolik ağrı, gastroözofageal reflü, rektal kanama, egzama, hipoproteinemi-hipoalbüminemi-ödem tablosu ile karakterizedir. Proktokolitin ince bağırsağı etkilemiş daha ağır, enterokolitin ise daha hafif şeklidir. Bunların ayrı ayrı immünopatojenik durumlar mı, yoksa aynı hastalığın farklı uçları mı oldukları belirsizdir. Enterokolitte görülen methemoglobinemi ve asidoz yoktur. Çoklu besin duyarlılığı nadirdir (199).

Bebek anne sütü alıyorsa annenin diyetinden inek sütü ve ürünler elimine edilmelidir. Yararı görülmezse diğer olası alerjenler de aşamalı olarak elimine edilmelidir (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).

Hastalık nadir olsa da sedece emen bebeklerde de görülebilir (199,451). Ancak, ülkemizde yapılan bir çalışmada (545), BPE olan çocukların %22,2'si sadece anne sütü almaktaydı ve anne sütü alan bebeklerin annelerinin diyetinden inek sütünün eliminasyonu %86,7'sinde olumlu yanıt vermiştir. Etken olarak inek sütü dışında bir besin de düşünülüyorsa onun da anne diyetinden elimine edilmesi uygun olur. Bunun yanında, etken besin öğesinin anne sütüne reaksiyona neden olmayacak miktarlarda geçebileceği ve eğer reaksiyon oluşturmuyor ve bebeğin büyümesi etkilenmemişse annenin diyetinde değişiklik yapılmasına gerek olmadığını bildiren vaka sunumları da bulunmaktadır (578). Anne diyetinden sorumlu besinin elimine edilmemesinin önerilmesinin nedeni, vakaların çoğunda anne sütüyle geçen alerjen miktarının reaksiyon yapacak kadar fazla olmamasıdır (579).

Bebek formula ile besleniyorsa veya anne sütüne ek olarak formula alıyorsa ilk seçenek ileri derecede hidrolize formula, yanıt yoksa amino asit bazlı formuladır. Altı aydan büyük bebeklere soya bazlı formula da verilebilir (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).

İleri derecede hidrolize formulalar klinik belirtileri düzelttiği gibi antropometrik ölçümlerde de 4 hafta içinde anlamlı iyileşme sağlar (580) ve sorumlu besinin bebeğin diyetinden çıkarılması hızlı düzelme sağlar (451,581). Ancak hazırlanma şekli ve içerdikleri proteinin yapısına göre hasta bebekler farklı ileri derecede hidrolize formüllere farklı yanıt verebilirler; biri ile reaksiyon ortaya çıkarken bir başka ürüne reaksiyon olmayabilir (582). Vakaların %10-15'inde amino asit bazlı formula gerekebilir. Çok ağır seyreden nadir vakalarda geçici olarak parenteral nütrisyon/steroid gerekebilir (579).

Prognozu iyidir ve hastaların çoğu 2 yaşına kadar sorumlu besin öğesini tolere ederler (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).

Genellikle 1-2 yaşlarında inek sütünü tolere edebilirler, nadiren üç yaşından sonra da devam eder. İnce bağırsaklardaki histolojik bozukluk da 6-18 ay içinde düzelir (581). Ancak okul çağında da devam eden veya o yaşta belirti veren inek sütüne bağlı enteropati hastaları da tanımlanmıştır (210). Sorumlu besinin diyete eklenmesi evde aşamalı olarak yapılabilir ancak şiddetli reaksiyon olabileceği de akılda tutulmalıdır (199).

3-Besin proteinine bağlı enterokolit sendromu (BPİES)

İnsidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir (199). Sadece emen bebeklerde nadiren tanımlanmış olmakla birlikte (540,543), Japonya'da yapılan bir çalışmada vakaların %10'unun sadece anne sütü alan bebekler olduğu bildirilmiştir (541). Emzirmek daha ağır şekillerin ortaya çıkmasını önlemekte ve başlangıcı geciktirmekte etkili görünmektedir. Ailede atopi öyküsü %40-70, besin alerjisi öyküsü ise %20 oranında görülmektedir (199).

Tek besine bağlı reaksiyon, bölgeden bölgeye ve tanı yaşına göre değişir ve çocuklarda %65 ile %94 arasında bildirilmiştir. Daha az sıklıkla 2 veya daha fazla sayıda besin sorumlu olabilir. En sık sorumlu besinler olarak, sıklıkları yine ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, inek sütü, soya, pirinç ve yumurta olarak bildirilmekle birlikte arpa-yulaf-çavdar, tavuk, hindi, bezelyegiller, muz, balık, koyun, mısır, portakal suyu sorumlu olabilir (199,583,584). Hastaların yarısı sorumlu besinle ilk karşılaşmalarında reaksiyon verirler. Çoklu besine duyarlı olanlar daha genç ve meyve ve/veya sebzelere reaksiyon verme oranları daha fazladır (584). Dört aydan uzun süre sadece anne sütü alan bebekler çoklu besin duyarlılığına daha az eğilimlidirler ve çoklu besin duyarlılığı olanların solit gıdalara da duyarlılıkları daha fazladır (584).

İki şekilde görülebilir; infantil kronik form ve akut form. İnfantil kronik şekil formula ile beslenen bebeklerde ilk birkaç günde başlar. Akut BPİES diyette olan hastalarda tekrar karşılaşınca veya alerjene aralıklı maruz kalmayla veya duyarlı kişilerde ileri yaşlarda ilk karşılaşmada oluşabilir (199).

BPİES akut atak tedavisi acil bir durumdur ve bu şekilde tedavi edilmelidir (Kanıt düzeyi: IIa, Öneri düzeyi: B).

Akut ataktaki hastalar asidoz, methemoglobinemi hatta şok tablosunda gelebilirler. Bunların bir kısmı sepsis, metabolik hastalık olarak tanı alıp tedavi edilmektedirler. Bu nedenle akut tabloda gelen bir hasta acil bir durum olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Dehidratasyonu varsa intravenöz ve/veya oral yolla tedavi edilmeli, hipotansiyonu olan veya şokta olanlara 20 mL/kg serum fizyolojik 30-60 dakika içinde intravenöz yolla verilmelidir. Gerekirse asidozu için bikarbonat, methemoglbinemisi için metilen mavisi kullanılmalı, hipoksemisi olanlara oksijen verilmeli ve çok gerektiğinde hasta entübe edilmelidir. İntravenöz steroid prednisolon 1 mg/kg (en çok 60-80 mg), ağır reaksiyonlarda bağırsak inflamasyonunu azaltmak için yararlı olabilir. Hipotansiyon ağır ve sıvı desteğine yanıtsız ise vazopressör ajanlar tedaviye eklenebilir. Epinefrin alerjik olay için değil, hastaların %15 kadarında gelişebilecek hipotansiyon/hipovolemik şok gibi durumlar için hazır bulundurulmalıdır (203,211,452). Belirtiler genellikle 6-12 saat içinde düzelir. BPİES hastalarına/ailelerine akut atak sırasında neler yapılması gerektiğini gösteren bir liste başvurdukları acildeki hekime vermeleri için hazırlanıp verilmelidir (543).

Kusmanın tedavisi ve dolayısıyla tedaviyi kolaylaştırmak için ondansetron verilebilir (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).

Ondansetronun (0,15-0,2 mg/kg/doz, i.v., veya i.m.) kusma tedavisi için yararlı olduğu yeni çalışmalarda gösterilmiştir (585-587). Ondansetron akut tedavide vakaların %81'inde kusmayı 15 dakika içinde durdururken, verilmeyen hastaların ancak %7'sinde durmuştur (586).

BPİES'in birincil tedavisi için tetikleyen besin(ler) elimine edilmelidir. (Kanıt düzeyi: II/III, Öneri düzeyi: C)

Kronik şeklinin tedavisini neden olan besinin eliminasyonu oluşturur. Sorumlu olan besin öğesi diyetten çıkarılmalı, aile/hasta eğitilmeli ve çıkarılan besin nedeniyle oluşabilecek besin öğesi eksiklikleri karşılanmalıdır. Sadece anne sütüyle beslenmenin teşviki ve anne sütüyle beslenme oranlarının artırılması hastalığın gelişmesini önleyecektir (çok az bebek anne sütünden geçen proteinlerle belirti vermiştir). Sadece emen bebeklerde, annenin tüketimi sonrasında reaksiyonların ortaya çıktığı gösterilen bir besin varsa anne diyetinden bu besin çıkarılmalıdır (203).

Formulaya bağımlı ise soya bazlı veya hidrolize (ileri derecede veya amino asit bazlı) formüllere geçilir. Kliniği ağır seyreden hastalarda, bazı vakaların ileri derecede hidrolize formulaya yanıt vermeyebileceği göz önüne alınarak, doğrudan amino asit bazlı ürünlerle başlamak

yerinde olur (211). Anne sütüne ek olarak formula alacaksa ileri derecede hidrolize/amino asit bazlı formula verilmelidir. Hastaların %60-90'ı ileri derecede hidrolize formulalara yanıt verir (203).

Keçi sütü dahil diğer hayvan sütleri kullanılmamalıdır, çapraz-reaksiyon sıktır. Kazara alerjen maruziyetinde intravenöz veya oral rehidrasyon, bazı vakalarda inotrop desteği gerekebilir (588). Akut şeklinde belirtiler saatler içinde düzelirken kronik şeklinde günler-haftalar alabilir.

Tetikleyen besinlerin tekrar verilmeye başlanması hekim kontrolü altında yapılmalıdır. (Kanıt düzeyi: IIb, Öneri düzeyi: B)

Ne zaman test edilmesi konusunda bir uzlaşı yoktur. Zamanı merkezden merkez değişmekle birlikte en son reaksiyondan 12-24 ay sonra olması önerilir (29). Besin yükleme testi yapılan hastaların %50'sinden fazlasında intravenöz sıvı, steroid veya ikisini birlikte kullanmak gerekir (452,589). Bu nedenle karşılaştırma hekim gözetiminde olmalıdır.

İnek sütü veya soya proteinine bağlı BPİES olan bebekler diğer besinlere karşı da BPİES tablosunda reaksiyon gösterebilirler (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)

İnek sütü alerjisi olan bebeklerin IgE aracılı olanlarında %14, IgE aracılı olmayanların %30-60 kadarında soya proteinine karşı da duyarlılık vardır (590). Diğer hayvan sütleri dahil 2 veya daha fazla besine reaksiyon gösterme oranları oldukça yüksektir. Bu nedenle yeni besinleri başlarken dikkatli olmalıdır (583).

Formula ile beslenen veya artık anne sütü alamayacak olan veya ek besine geçecek olan BPİESli çocuklara hipoalerjen formulalar verilmelidir (Kanıt düzeyi: IIa/IIb, Öneri düzeyi:B)

Bu durumlarda tercih ileri derecede hidrolize ürünler olmalıdır. İleri derecede hidrolize formula ile belirtiler 2 haftada düzelmezse amino asit bazlı formula gerekebilir. Başlangıçta anafilaksi, şiddetli sindirim sistemi kanaması, büyüme geriliği, şiddetli (ağır) egzama varsa veya anne sütü alırken belirtiler ortaya çıkmışsa ilk seçenek amino asit bazlı formula olmalıdır (200,569).

BPİES olan çocuklar büyümeleri açısından yakında izlenmelidir ve tamamlayıcı beslenmeye zamanında başlanmalıdır (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi:C)

İlk 6 ayda tamamlayıcı beslenmeye alerjenik özellikleri çok az olan sarı-turuncu sebze ve meyvelerle (havuç, kabak, bal kabağı gibi) başlanmalı ve daha sonra toleranslarına göre diğerleri eklenmelidir. Buğday, mısır gibi taneli ürünlerden, baklagillerden ve kümes hayvanlarından kaçınmalıdır. Bu ürünler altı aydan sonra dikkatli olarak başlanabilir. Ülkemizde kullanımı sık olmamakla birlikte sorumlu inek sütü ise soya ürünlerine, sorumlu soya ürünleri ise inek sütüne altı aydan sonra dikkatli olarak başlanabilir. On iki aylıktan sonra ise sorumlu besinlere başlarken dikkatli olmalı ve 12-18 ayda bir açık yüklemelerle hekim gözetimi altında tolerans kontrol edilmelidir. Diğer besinler de giderek artan çeşitlilik ve miktarlarda denenmelidir (203,211). Farklı tat ve yapıdaki besinlerin zamanında eklenmesi çocuğun tat-besin seçimi ve ileri yaşamdaki beslenme şeklini de etkileyecektir. Bölgesel ve kültürel farklılıklara göre sebzeler (patates, domates, fasulye sorun yaratabilir) ve meyveler (muz ve portakal sorun yaratabilir) ile başlanıp reaksiyona göre miktar ve çeşitlilik giderek artırılır (567).

Tolerans gelişme yaşı sorumlu olan besine göre ve ülkeden ülkeye farklılık gösterir (Kanıt düzeyi: II/II, Öneri düzeyi: B)

Seyir toplumdan topluma ve sorumlu besine göre değişkenlik gösterir (591). İnek sütünü çoğu (%70-94) olgu 3-5 yaşlarında tolere edebilmektedir (207,583). Soyaya karşı tolerans da 3 yaşına kadar %80 olguda gelişmektedir (436). Pirince karşı tolerans 3 yaşına kadar vakaların %87'sinde geliştiğini belirten çalışma olsa da (592), pirinç sorumlu ise olguların yarısı beş yaşına kadar iyileşmektedir. Balık ve yumurta sorumlu ise tolerans daha geç olmaktadır (199,207,592,593). Ülkemizde iki yaşına kadar olguların %60'ı (solit besine bağlı olanlarda %27,3, sıvı besine bağlı olanlarda %83,3) iyileşmektedir (31). İnek sütü alerjisi olanların %10-20'sinin dana etine, dana etine alerjisi olan çocukların ise %92'sinin inek sütü proteinine karşı duyarlı olabileceği akılda tutulmalıdır (594). Japonya'da yapılan bir çalışmada (595), tanı anındaki CRP düzeyi ile tolerans gelişimi arasında pozitif bir bağ olduğu belirtilmektedir.

BPİES olan çocuklarının duyarlılıklarının devam edip etmediği hastanın yaşına ve etken besine göre düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (Kanıt düzeyi: II/III, Öneri düzeyi: C).

Kontrol zamanı konusunda yeterli kanıt ve uzlaşı yoktur. Genel öneri son reaksiyondan 12-18 ay sonra yapılmasıdır. Yeniden karşılaştırmanın son reaksiyondan

12-18 ay sonra hastane koşullarında yapılması önerilir (203). Besine özgül IgE pozitifliği olanlarda daha dirençli seyir vardır. Tolerans testi öncesi çocukta bir intravenöz hattın açık olması önerilir. Bazı çocuklar hastalığın seyri sırasında IgE pozitif hale geçebileceğinden yükleme öncesinde deri prik testi (DPT) veya spesifik IgE bakılması önerilir (199,207,436,589,).

B-Eozinofilik gastrointestinal hastalıklarda (mikst/ karışık tip besin alerjileriyle oluşan reaksiyonlarda) beslenme ve izlem

Sindirim sisteminin eozinofilik hastalıkları üç grupta incelenebilir; eozinofilik özofajit (EoÖ), eozinofilik gastrit/gastroenterit, eozinofilik kolit. EoÖ en yaygın ve en iyi tanımlanmış olanı olup eozinofil infiltrasyon sadece özofagustadır. Eozinofilik infiltrasyon sadece midede ise eozinofilik gastrit, sadece kolonda ise eozinofilik kolit olarak adlandırılırken, iki veya daha fazla bölge etkilenmişse eozinofilik gastroenterit olarak adlandırılır (596).

1-Eozinofilik özofajit

Hem besin hem solunum kaynaklı (daha nadir) alerjenler EoÖ oluşturabilirler (596,597). IgE aracılı olmayan bir besin duyarlılığı olan çölyak hastalığı ile ilişkisi de sorgulanmış fakat doğrudan bir bağlantıları gösterilememiştir (598). Proton pompası inhibitör (PPİ) tedavisine yanıt veren tipini dışladığımızda tedavisi 3 ana başlıkta toplanabilir; diyet (eliminasyon) tedavisi (çocuk ve erişkinlerde etkilidir), farmakolojik tedavi ve cerrahi (dilatasyon, yaş arttıkça endikasyon artar) tedavi. Hastanın durumu, komplikasyonların varlığı ve yanıtlara göre bu tedaviler birlikte de uygulanabilir (596,599). Tedaviden amaç klinik belirtilerin ve eozinofilik infitrasyonun iyileştirilmesi, striktür/fibrozis gibi potansiyel komplikasyonların önlenmesi ve remisyonun sürdürülmesi, beslenme eksikliklerinin gelişmesinin önlenmesi ve tedavi edilmesi, tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi ve bu arada yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve sürdürülmesidir. Diyet tedavisinde üç yöntem vardır; elemental diyet, test sonuçlarına göre alerjene özgül dışlama diyeti ve yaygın besin alerjenlerinin dışlandığı empirik (çoklu besin eliminasyonu) diyet (449,599-602).

PPİ tedavisine yanıt veren özofageal eozinofili, EoÖnün bir alt tipidir ve PPİler EoÖ birincil tedavisinde kullanılabilir (Kanıt düzeyi: I/II, Öneri düzeyi: B).

Son yıllara kadar EoÖ tanısı için yapılan genel öneri tanı konulmadan önce 2 aylık PPİ tedavisi ile gastroözofageal reflü ve PPİ'a yanıt veren özofageal eozinofilinin ekarte edilmesiydi (166,599). Biyopside eozinofilik infiltrasyon saptanan hastaların %61'i klinik, %51'i histolojik olarak yanıt verir (199). Son yıllardaki çalışmalar PPİye yanıt veren özofageal eozinofilinin ayrı bir klinik tablo değil, EoÖnün bir alt tipi olduğu düşüncesini doğurmuştur. Prospektif bir çalışmada (603), erişkin hastalarda 40 mg/ gün esomeprazol 8 haftada hastaların %23'ünde remisyon sağlamıştır. Remisyon sağlamayanlar 6'lı eliminasyon diyeti ve PPİ veya topikal budesonid ile devam ettiklerinde diyet + PPİ grubunda remisyon oranı %52 iken steroid grubunda %92 bulunmuştur.

Esomeprazol ile flutikazon'un etkinliğini karşılaştıran 2 randomize-kontrollü araştırmada (604,605) PPİ etkinliği, 24 saatlik özofageal pH izlemi normal olmasına rağmen, %33 oranında bulunmuştur. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde (606), PPİ tedavisiyle olası EoÖ tanısı olan hastaların %50,5'inde histolojik, %60,8'inde ise semptomatik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. PPİ tedavisinin histolojik ve klinik remisyon sağlamada topikal steroidler kadar etkili olduğu görülmektedir. Bu bulgular PPİ-yanıt veren özofageal eozinofilinin EoÖ'nün bir alt tipi olduğunu desteklemekte ve diğer tedavilere geçmeden önce her hastada PPİ tedavisinin verilmesi gerektiğini desteklemektedir.

PPİ tedavisine yanıt veren hastalarda remisyonun sürdürülmesi için PPİ uzun süreli verilebilir (Kanıt düzeyi: II/III, Öneri düzeyi: C).

PPI'dan yarar gören hastalara uzun süreli PPİ verilmesi remisyonun sürdürülmesi için yararlı olabilir (143). Ortalama 26 ay izlenen 75 PPİ'ye yanıt veren EoÖ vakasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada (607), hastaların %73,3'ünün düşük doz PPİ ile histolojik remisyonu sürdürdüğü görülmüştür. Remisyonun sürdürülememesindeki en önemli etkenlerin CYP2C19 genotipi (PPİ hızlı metabolize ederler) ve rinokonjonktivit geçirilmesi olduğu görülmüştür. PPİ dozu artırıldığında tekrar remisyon sağlanmıştır. Prospektif bir çalışmada, 1 yıllık PPİ idame tedavisi ile çocuklarda da remisyonun devam oranı %78,6 bulunmuştur. Yine çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada (608), sadece PPİ idamesi ile yapılan ortalama 3 yıllık izlemde hastaların %68,4'ü, eozinofilik infiltrasyon devam etmesine rağmen, klinik olarak tam remisyondaydı ve diğerleri de başlangıca göre daha iyiydiler. Striktür gelişmesi, yiyecek takılması gibi komplikasyonlar da görülmemiştir.

EoÖ tedavisinde remisyon sağlanmasında sistemik steroidler etkilidir, ancak remisyonun sürdürülmesinde yan etkileri nedeniyle önerilmezler (Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: C)

Sistemik steroidlerin kısa süreli kullanımları (1-2 mg/kg/gün, en çok 40-60 mg/gün, 7-15 gün) çok etkili olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları tercih edilmez (601,609). Sistemik steroidler ancak çok hızlı yanıt istenen veya diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda önerilir ve hastaların %95'inde 1 hafta içinde klinik belirtilerde düzelme saptanabilir (142). Ancak, sistemik steroid tedavisi de kesildikten sonra relapsları önlemez.

EoÖ tedavisinde topikal steroidler hem çocuk hem erişkinlerde etkilidir (Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: A).

Topikal steroidler de sistemik steroid tedavisi kadar etkilidir ve yan etkileri daha azdır. Bu amaçla en sık kullanılan iki ürün flutikazon ve budesonid'dir. Bunların inhaler şekilleri, inhalasyon şeklinde değil ağıza püskürtülerek veya budesonid ampul bazı katkı maddeleri (elma püresi, bal ve ticari sakkaroz gibi ürünler gibi) ile visköz hale getirilip ağız yolundan kullanılırlar (601,610,611). İlacı aldıktan sonra 30 dakika süreyle hasta bir şey yememeli, içmemeli, dişlerini fırçalamamalı ve ağzını çalkalamamalıdır.

Flutikazon'un günde iki kez ölçülü doz inhaler ile doğrudan ağıza püskürtülmesi ve yutulması önerilir (601). Uygun kullanıldıklarında hastaların %80'inde etkilidirler ve remisyonun sürdürülmesinde de kullanılabilirler (612,613). Yanıt doza bağlı olarak artar (614,615). Daha yüksek (2 x 880 µg) dozu %65 yanıt oranına sahip iken doz 880 µg/güne (2 x 440 µg) azaltıldığında %50'ye kadar azalabilir (612,614).

Budesonid ile yapılan ilk çalışmalar vakaların yaklaşık %80'inde etkili olduğunu göstermiştir (613).Çalışmaların çoğunda visköz hale getirilerek kullanılmakla birlikte efervesan tabletler de etkindir (616). Çalışmalarda etkinliği doza bağlı olarak %27-100 arasında bildirilmiştir (602,616-618). Düşük dozu (0,35 mg/gün) plasebodan farklı etki göstermezken, 1,4 mg/gün ve 2,8 mg/gün dozlarında yanıt sırasıyla %52,5 ve %47,1 olarak bulunmuştur (616). Doz arttıkça özofageal kandidiazis riski artmaktadır.

Dellon ES ve arkadaşlarının son yayımlanan çalışmasında (619) yaşları 11-40 arasında değişen 93 EoÖ vakası plasebo veya budesonid oral süspansiyon ile günde 2 kez 2 mg (kahvaltı sonrası ve yatmazdan önce, 10 ml) 12 hafta süreyle tedavi edildiğinde semptomatik, histolojik ve endoskopik iyileşme tedavi grubunda istatistiksel olarak çok daha iyi bulunmuştur. İlaç grubunda histolojik yanıta etki eden değişkenler irdelendiğinde çocuğun düşük kilolu olması ve hastalık süresinin daha kısa olması olduğu görülmüştür.

Oral visköz budesonidin çocuklarda doz çalışması yoktur. Bir çalışmada boyu <150 cm olanlara 2 mg/gün, daha uzun olanlara 4 mg/gün verilmiştir (620). Bu dozda endoskopik remisyon 12 haftalık tedavi sonrası %88,9 iken, histolojik ve semptom skorlarında da anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak, ilaç kesildikten 24 hafta sonra yapılan endoskopik değerlendirmede relaps %58,3 oranında saptanmıştır. Bu dozlarda verilen budesonid, tedavi öncesi ve sonrası serum kortizol düzeylerinde bir farklılık yaratmamıştır.

Topikal steroidlerin etkinliğini değerlendiren ve 7 randomize-kontrollü çalışmayı içeren 3 meta-analizde (621-623), hem flutikazon hem budesonid plaseboya göre histolojik ve klinik remisyonu sağlamakta plaseboya göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Visköz budesonidin flutikazona göre daha etkili olmaya eğilimli olduğu da görünmüştür (606,623). Plasebo kontrollü 5 randomize-kontrollü çalışmayı kapsayan bir diğer meta-analizde (624) histolojik tam ve kısmi remisyon plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek iken, klinik belirtilerdeki iyileşme daha iyi olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çocuk hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde de sonuçlar benzerdir. Yeni yayımlanan retrospektif bir çalışmada (625) visköz budesonidin, flutikazondan daha etkili olduğu bildirilmiştir (histolojik remisyon %75'e karşılık %40).

Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımı remisyonun sürdürülmesinde etkilidir (Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: D).

Steroid tedavisi kesildikten sonra relaps hemen hemen kaçınılmazdır. Bu nedenle topikal steroidlerle uzun süreli idame tedavisi gündeme gelmiştir ve araştırmalar devam etmektedir. Erişkinlerde remisyonun sürdürülmesi için uzun süreli (50 hafta) topikal steroid (budesonid 0,5 mg/gün) tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış ve histolojik tam remisyon tedavi alanlarda %36 iken plasebo alanlarda %0 olarak saptanmıştır (626). Çocuklarda yapılan bir çalışmada (612), yüksek doz flutikazon ile remisyona giren

çocuklarda dozun yarıya düşürülmesi sonrası izlemlerinde %73'ü tam, %20'si kısmi remisyonda kalmıştır. Başlangıçta flutikazona dirençli olanlarda tedavi süresinin uzatılması ek bir yarar sağlamamıştır.

Uzun süreli remisyon idamesinde topikal steroidlerin etkinliği giderek azalır ve erişkinlerde yapılan bir çalışmada (627), medyan 11.7 ay sonra hastaların %61'inde histolojik yanıt kaybedilmektedir. İdame dönemimde doz azaltılanlarda aktivasyon daha fazla olma eğilimindedir. İzlem uzatıldığında 18.5 ayda hastaların %50'sinde, 29.6 ay sonra ise %75'inde steroide yanıt kaybolmaktadır.

Uzun süre (1 yıldan fazla) kullanıldıklarında büyümeyi duraklatma, osteopeni gibi yan etkileri gözlenir (602). Çocuklarda remisyonun sürdürülmesi için uzun süreli flutikazon kullanımı doza bağlı olarak (>440 µg/gün) %10 oranında adrenal baskılanmasına neden olabilir (628).

Elemental diyet çocuk ve erişkin hastaların %90 kadarında etkilidir (Kanıt düzeyi: I, Öneri düzeyi: C)

Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) kılavuzuna göre EoÖ tedavisinin temelini eliminasyon diyeti ve/veya topikal steroidler oluşturur (629).

Meta-analiz (449) ve prospektif çalışmaların (630,631) sonuçlarına göre elemental diyet çocuklarda ve erişkinlerde %90.8 oranında histolojik remisyon sağlar ve steroidler kadar etkilidir. Hidrolize ürünler elemental diyet kadar etkili değildir ve EoÖ tedavisinde önerilmezler (609,629). Özellikle 2-3 yaştan daha küçük çocuklarda sadece formula ile beslenme bu çocukların yeme becerilerinin ve tat alma duygularının körelmesine neden olabilir. Hem bu amaçla hem de elemental diyete uyumu artırmak için alerjik olunmadığı kesin bilinen 1-2 yiyecek (elma, tatlı patates gibi) diyete eklenebilir (599). Yapılan çalışmalarda diyet ürünleri için yapılan harcama, yiyeceği hazırlamak ve yemeğin çocuk tarafından bitirilip bitirilmemesi ebeveynler için stres oluşturmaktadır (632).

Elemental formulayı uzun süreli almak oldukça zordur. Bazı durumlarda nazogastrik tüp veya gastrostomi gerekebilir. Remisyon sağlandıktan sonra besinler peyderpey eklenebilir.

Besin alerjisi testine dayalı eliminasyon diyeti erişkin hastaların 1/3'ünden daha azında histolojik remisyon sağlar. Bu oran çocuklarda daha yüksek olabilir (Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: C).

Elemental diyete uyumun zor olması nedeniyle bir diğer yaklaşım alerji testleri sonucunda pozitif reaksiyon veren alerjenleri diyetten elimine etmektir. Böylelikle daha gevşek ve uyulabilecek bir diyet sağlanabilir. Bu amaçla spesifik IgE'den ziyade DPT ve yama testi daha uygundur (633). DPT, atopi yama testi sonuçlarına (634,635) veya en sık etken olan besinlerin elimine edilmesine (600) dayalı tedavilerin başarı oranı %5-80 arasında değişmektedir. Yanıttaki bu farklılıkları farklı klinik fenotiplerin varlığını desteklemektedir.

Çocuklarda DPT ile yama testi kombinasyonu ile belirlenen hedef eliminasyon testinin başarı oranı %53-65 arasındadır (630,633). Bu yöntemin inek sütü için negatif kestirim değeri %42 iken, diğer besinler için %92'ye kadar ulaşmaktadır ve uygulamada çocukların %77'sinde remisyon sağlamaktadır (633). Ancak, erişkinlerde yapılan çalışmalarda besin spesifik IgE veya DPT sonucuna göre yapılan besin eliminasyonuna yanıt azdır (636). Meta-analizlerde ise bu yaklaşımın ortalama yanıt oranı %45 civarındadır (449). Sonuç olarak bu yaklaşım henüz standardize edilmemiş ve geçerliliği kanıtlanmamıştır ve rutin kullanımı önerilmemektedir.

Empirik 6 besin eliminasyon testi erişkin ve çocukların yaklaşık 3/4'ünde etkilidir (Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: C).

Tedavinin başlangıcında altı yiyeceği (süt, buğday, yumurta, soya, kuru yemişler -fıstık, fındık, ceviz gibi- ve balık/kabuklu deniz ürünleri) dışlayan diyet empirik olarak başlanabilir ve erişkinlerde ve çocuklarda %70-74 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir (600). Altılı eliminasyon diyetinin çocukların çoğunda belirtilerin yanında histolojik iyileşme de sağladığı gösterilmiştir (600,637).

Yeni yayımlanan bir metaanalizde (638), histolojik yanıt oranları değerlendirildiğinde budesonid %76.8 ile en yüksek bulunurken bu oran flutikazon için %68.3 ve 6'lı besin eliminasyonu ile %69 bulunmuştur. Çalışmaların heterojen olması nedeniyle doğrudan bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte topikal steroid kadar etkili olduğu söylenebilir.

Diyet eliminasyonu ile klinik ve histolojik remisyon sağlandıktan sonra elimine edilen besinler diyete sırayla tek tek ve miktarları azar azar artırılarak sokulmalıdır. En alerjik olması muhtemel besinler (buğday, soya, kırmızı et, yumurta, süt, fıstık gibi) sona bırakılmalıdır. Bu yöntem

sorumlu besinin saptanmasında DPT'den daha duyarlı olabilir. Her ekten sonra hasta semptomlar açısından değerlendirilmeli ve endoskopi ile histolojik aktivasyon (çocuklarda pratik değildir) değerlendirilmelidir. Sadece semptom veya biyopsi almaksızın endoskopik görünüm yeterli değildir (599).

Bazı kişilerde solunum yoluyla alınan alerjenler belirtileri başlatabilir. Bu kişilerde henüz bir öneri olmamakla birlikte bu dönemlerde diyet ve/veya topikal steroidler geçici bir süre için başlanabilir.

Çocuk hastalarda empirik 4 besin eliminasyon testi hastaların yarısında remisyon sağlar (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D).

Çocuklarda dört (inek sütü, buğday, yumurta ve soya) besin eliminasyonu ile yapılan 8 haftalık bir çalışmada %64 oranında histolojik remisyon sağlanmıştır (639). Girişimsel dönemin sonunda besinler tek tek diyete eklenip her besin için 8 hafta gözlenerek ve her 8 haftanın sonunda endoskopi yapılarak değerlendirildiklerinde histolojik rekürrens inek sütünde %85, yumurtada %35, buğdayda %33 ve soyada %19 bulunmuştur. Hastaların %62'sinde sadece 1 besin aktivasyona neden oluyordu ve bunların %88'inden inek sütü sorumluydu. Kızlarda, birlikte astımı olanlarda remisyon istatistiksel olarak daha yüksek iken, buğday, yumurta ve soyaya karşı sIgE duyarlılığı saptananlarda daha düşük idi. Ancak, çoklu analizlerde ailede besin alerjisi olması ve pozitif sIgE varlığı yanıtsızlık ile ilişkili iken, astım varlığı veya cinsiyetin etkisi ortadan kalkmaktaydı (639).

Erişkin hastalarda endoskopik dilatasyon %75 kadar hastada, altta yatan özofageal inflamasyona etkisi olmaksızın, etkilidir ve güvenli bir işlemdir (Kanıt düzeyi: IIb, Öneri düzeyi: B).

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen özofagus darlıklarında dilatasyon gerekir (629). Darlık daha çok başlangıç ile tanı arasındaki sürenin uzun olduğu erişkin hastalarda görülmektedir. Dilatasyon tek başına kullanılmamalıdır, inflamasyon önlenmez ise tekrar fibrozis ve darlık gelişmesi kaçınılmazdır.

Dilatasyon buji veya balonlarla (endoskopi ile) yapılabilir. Amaç en az 15 mm, tercihen 18 mm özofagus çapı sağlamaktır (602). Çalışmalar daha çok erişkin hastalarla yapılmış olmakla birlikte çocuklarda da güvenli bir şekilde yapılabileceği, komplikasyon oranlarının düşük ve perforasyon gibi ağır komplikasyonların ise çok çok düşük olduğu bildirilmiştir (640,641). Çocuklarda ilk dilatasyonda istenen çapa ulaşılamazsa veya belirtiler sebat ederse veya tekrarlarsa gerekir. Yaşı küçük olanlarda dilatasyon tekrarı daha fazla gerekmektedir. Erişkinlerde dilatasyon sonrası etkinlik PPI desteği ile 2 yıl kadar sürmektedir (602). Dilatasyon ve topikal steroid tedavileri birlikte de kullanılabilir (640).

Kombine tedaviler daha etkili olabilir ve steroid dozunun düşürmeye yardımcı olabilir (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: D).

Çocuk hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada (642), alerji testi bazlı eliminasyon (DPT ve/veya yama testi pozitifliği) ile birlikte topikal kortikosteroid (1-2 mg/gün budesonid veya 88-440 μg flutikazon), yalnız topikal kortikosteroid ve yalnız alerji temelli eliminasyon tedavileri (3 ay süreli) karşılaştırıldığında klinik yanıt sırasıyla %91, %71 ve %64 bulunmuştur (p=0,06). Aynı sırayla histolojik remisyon ise %80, %50 ve %60 bulunmuştur. Bununla birlikte 3 aylık tedavi sonrası yapılan endoskopide biyopsi örneklerindeki medyan eozinofil sayıları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Kombine tedavi alan grupta steroid dozu tek steroid alanlara göre daha az olma eğilimindedir.

EoÖ doğal seyri komplikasyonludur ve tedavisiz bırakılmamalıdır (Kanıt düzeyi: III/IV, Öneri düzeyi: C).

EoÖ kronik ve tekrarlayan bir hastalık olarak kabul edilir ve çocuklukta tanı alan hastaların yakınmaları erişkin yaşta da devam eder, komplikasyonlarından dolayı doğal seyrine bırakmak etik değildir ve tedavi almak zorundadırlar (643). Tanısı geç konulan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada (584), tanısı 2 yıl geç konulanlarda özofagus striktürü %17 oranında iken 20 yıl gecikenlerde %71'e ulaşmaktadır. EoE doğal seyrine bakıldığında, bildirilen birkaç vaka dışında, kendiliğinden iyileşme yoktur. Kromolin sodyum veya lökotrien reseptör antagonistleri tedavide önerilmez. Benzer şekilde mevcut immünmodülatörlerin veya biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili kanıt yoktur ve önerilmezler.

Sonuç olarak, EoÖ tedavisinde ilk seçenek tedaviyi kesin olarak belirtmek mümkün değildir. PPİ'ler, diyet veya topikal steroidler ilk seçenek tedavi olarak verilebilir. Tedavi seçeneği hasta bazında yapılmalıdır, kendisiyle tartışılmalıdır ve tedavi planı zaman içinde değişebilir.

Hafif-orta şiddette hastalıkta topikal steroid veya sorumlu besine yönelik eliminasyon diyeti yeterli olabilirken daha ağır (özofagusta darlık, ağırlık kaybı, büyümede duraklama gibi) olan hastalarda oral steroid, özofageal dilatasyon ve elemental diyet verilebilir. Yanıt tedavi başlangıcından 6-12 hafta sonra kontrol edilmelidir.

2-Eozinofilik Gastroenterit/Gastrit

Özgül tanısal kriterleri olmamakla birlikte sindirim sisteminin herhangi bir kısmının (özofagustan anüse kadar) ve herhangi bir katmanının (mukoza, musküler tabaka, seroza veya tamamı) eozinofilik infiltrasyonu olarak tanımlanır. İzole özofagus tutulumu (EoÖ) ve izole kolon tutulumu (eozinofilik kolit) bu tanım dışındadır. Mikst tip besin alerjisi olarak kabul edilir, nedeni bilinmemektedir. İnsidansın en sık olduğu yaş grubu 30-50 yaş arasındadır, çocuklarda nadirdir. Veriler daha çok vaka ve vaka serileri şeklindedir.

Eozinofilik gastroenterit tedavisinde eliminasyon diyeti daha az etkilidir (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)

EoÖ'den farklı olarak diyete yanıt genellikle azdır, yarıdan fazlası diyete yanıt vermezler (165). Eliminasyon diyetine yanıt hastanın besin duyarlılık profiliyle korelasyon göstermez (644). Bu nedenle sorumlu besini saptamak zor olduğundan en sık sorumlu olan 6 besinin dışlanması önerilmektedir. Elemental diyet diğer bir seçenektir ve yanıt eozinofilik gastritte çok iyidir (644,645). Hafif vakalarda saptanabilen sorumlu besin öğelerinin eliminasyonuna yanıt olabilir (64). Diyet eliminasyonu kortikosteroid dozunun azaltılmasına yardımcı olabileceği gibi hastanın beslenme durumunun iyileşmesine de katkıda bulunur. Steroide yanıt olmadığında diyet eliminasyonu veya elemental diyet, montelukast, disodyum kromoglikat denenebilir (166).

İzole eozinofilik gastrit vakalarının %100'ü amino asit bazlı formulaya ve 7 besin eliminasyonuna yanıt verirken, empirik olarak 1-3 besin eliminasyonuna yanıt verme oranı %50'dir. Diyete toplam yanıt oranı %82 bulunmuştur (647). Diyete yanıt ile serum spesifik IgE pozitifliği arasında da bir bağ saptanmamıştır. Histolojik ve/veya klinik yanıt ile periferal eozinofili arasında da bir bağ bulunmamıştır. Hastaların çoğu birden fazla besine karşı duyarlıdır. Lucendo ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede (648) elemental diyet alan EGE vakalarında klinik remisyon %75'in üzerindedir, ancak histolojik remisyon konusunda bilgi yoktur. Diyet mukozal tutulum olanlarda daha etkilidir.

Kortikosteroid tedavisi diyet tedavisinden daha etkilidir (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).

Steroide yanıt daha yüksek orandadır. Diyet tedavisi uygulanamıyorsa ya da iyileşme sağlamamışsa kortikosteroidler en iyi seçenektir (649,650). Özellikle serozal tutulum olan hastalarda en iyi seçenektir. Prednisone 0,5-1,0 mg/kg/gün 2-14 gün içinde belirgin bir iyileşme sağlar. Klinik remisyon sağlandıktan sonra doz azaltılarak steroid birkaç hafta içinde kesilir. Bazı hastalar doz azaltılması aşamasında veya kesildikten sonra relaps olabilir (651. Bu hastalara remisyonu sürdürecek minimum dozla devam edilir. Bir seçenek de budesonid kullanmaktır; 9 mg/gün ile remisyon sağlanır ve 3-6 mg/gün dozla uzun süre izlenebilir (166,652,653). İleal tutulum olanlar kontrollü salınımlı budesonid kullanabilirler. Flutikazon da topikal etkili bir steroid olmakla birlikte sadece inhaler şekilleri vardır ve sindirim sisteminin ileri bölgelerine yeterli dozda ulaşması zordur. Diyete yanıtta olduğu gibi eozinofilik gastritin steroide yanıtı gastroenterite göre daha iyidir. Diyet daha geç etki ettiği için başlangıçta rahatsız edici belirtileri hızla iyileştirmek için steroid (0,5-1,0 mg/kg/gün, 5-14 gün) tercih edilir ve remisyonu sağlamada oldukça etkilidir (596). Remisyon sağlandıktan sonra doz zamanla azaltılarak uzun süreli tedavi için topikal etkili steroidlerle yapılır (652).

Mast hücresi stabilize ediciler ve interlökin antagonistleri de tedavide kullanılan ajanlardır (165). Mast hücre stabilizatörleri, lökotrien reseptör antagonistleri kortikosteroidlerle birlikte kullanan çalışmalar vardır (646). Anti-interlökin 5 (reslizumab) gastrik ve periferal eozinofiliyi azaltmada ve tedavide oldukça etkilidir (654). Anti-IgE (omalizumab) etkisizdir.

Eozinofilik gastroenteritlerin doğal seyri ve tedaviye yanıtları değişiktir (Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: NR).

Hastaların onüç yıl izlendiği bir çalışmada 3 farklı şekil tanımlanmıştır (651); 1-Bir kez alevlenme ve sonrasında relaps olmayanlar, 2-Arada sindirim sistemi belirtilerinin ve periferal eozinofilinin olmadığı en az 2 ayrı atağın olduğu, 3-En az 6 yıl süren ve arada klinik iyileşme olmayan sürekli şekilde olanlar. Aynı çalışmada kendiliğinden remisyona giren hasta olmadığı ve başlangıç periferal eozinofil sayısı yüksek olanlarda yanıtın daha düşük olduğu görülmüştür.

Kendiliğinden iyileşme ve tedaviye yanıt tutulum yeri ve histolojik katmanına göre değişir; %40'a varan oranlarda kendiliğinden iyileşme de bildirilmiştir (651,655). Serozal tipin %42'sinde tedavi sonrası relaps görülmezken hastaların %37'si relapslarla (musküler tipte daha sık) ve %10-21'i kronik/dirençli (mukozal tipte daha sık) seyreder (651,655). Tanı anında yüksek periferal eozinofil sayısı relaps riskini artırır. Yaş küçüldükçe de relaps sıklığı artmaktadır (166). Obstrüksiyon olduğunda tedavisi dilatasyon veya cerrahidir (656).

3-Eozinofilik kolit

Burada bebeklerde görülen infantil form dışındaki, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde görülen primer eozinofilik kolitli hastaların tedavisinden kısaca bahsedilecektir. Yayınların çoğu vaka sunumları şeklinde olup tedavisi konusunda oluşturulmuş öneriler yoktur. Etiyolojisi bilinmemektedir; idiopatik, besin alerjisi veya diğer inflamatuvar olaylara bağlı olabilir.

Bebeklik döneminde besin eliminasyonu tedavinin temelini oluştururken büyüklerde oral steroid tedavisi gerekir ve steroid kesildikten sonra relapslar sıktır (652). Besin eliminasyonuna yanıt %20 gibi düşük olabilir. Steroid tedavisine yanıt %80 kadardır ve yanıt verenlerin %27 kadarı steroid kesildikten sonra tekrarlayabilir.

D5. BESİN ALERJİLERİNDE BÜYÜME VE GELİŞMENİN TAKİBİ

Besin alerjileri sıklıkla büyüme, gelişme, beyin gelişimi ve kemik mineralizasyonu için en önemli dönem olan yaşamın ilk 2 yılında gelişir (15). Besin alerjisine neden olan gıdaların büyük kısmı büyüyen çocuk için gerekli olan esansiyel nütrientleri sağlar (657). Bu nedenle, besin alerjili çocuklar, özellikle süt alerjisi olanlar yetersiz büyüme ve nütrient alımı için risk altındadır (547,658).

Besin alerjisi ve büyüme

Beslenme yeterliliğinin tek başına göstergesi olmasa da, çocuklarda büyüme yeterli enerji ve protein alımının önemli sonucudur. Vücut ağırlığı, enerji alımının duyarlı ölçütüdür ve beslenme yetersizliklerinden büyümeden daha kısa sürede etkilenir. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi sonuçlarına göre ailelerin bildirdiği süt alerjisi olan çocukların ortalama vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi ve adipozitenin göstergesi triseps deri kalınlığı sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır, benzer bulgu diğer besin alerjili çocuklarda gözlenmemiştir (548). İki yaşından büyük hekim tanılı süt alerjili çocukların, sağlıklı kontrollere göre boyunun daha kısa ve vücut ağırlıklarının daha az olduğu gösterilmiştir (659). Meyer ve arkadaşları 3 ve daha fazla besin eliminasyonu yapılan çocukların %10'unda vücut ağırlığının, %14.2'sinde boyun -2 Z skorundan düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu durum elimine edilen besinin cinsi ile ilişkili bulunmamıştır (660). İki ve daha fazla besine alerjisi olan çocukların da bir besine alerjisi olanlardan daha kısa olduğu saptanmıştır (658). Süt alerjisi ile izlenen 2 yaşından büyük çocukların dahil edildiği bir çalışmada süt diyeti açıldıktan sonraki 1 yıl içinde hastaların uzama hızlarının artığı gösterilmiştir (661).

Flammarion ve arkadaşları besin alerjili çocukların büyük bölümünün vücut ağırlığı ve boylarının normal sınırlarda, enerji, protein ve kalsiyum alımları benzer olmasına rağmen yaşıtlarına göre daha küçük ve hafif olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca büyüme, astım varlığı, inhale veya topikal kortikosteroid kullanımından etkilenmemiştir (662). *HealthNuts* toplum bazlı kohort çalışmasında, 1 yaşında atopik dermatiti ve besin alerjisi olan çocukların vücut ağırlığı (51.3 ve 58.3 persentil) ve boyları (48.4 ve 53.4 persentil) sağlıklılardan daha düşüktür. Bu eğilim, sadece persistan atopik dermatiti ve besin alerjisi olan çocuklarda 4 yaşında da devam etmiştir (663). Besin alerjili çocuklarda büyümenin etkilenmesi daha çok diyet eliminasyonu ile ilişkilendirilse de alerjik inflamasyon, ebeveynlerin endişeleri, ısrarlı besleme tutumu gibi faktörler de katkıda bulunuyor olabilir (Şekil 7) (Tablo 56) (551,660,664,665). Besin alerjili çocuklar, alerjik oldukları besinler dışında da daha az çeşit ile beslenmeye meyillidirler (666). Bazen besin alerjili eliminasyon diyeti alan çocuklarda obezite de gelişebilir (660).

Besin alerjisi ve nutrisyonel riskler

Beslenme, sağlığı korumak, geliştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmek için vücudun gereksinimi olan besin öğelerini yeterli miktarlarda ve uygun zamanlarda almak için bilinçli yapılması gereken davranıştır. Sağlıklı ve dengeli beslenme için makronütrientler ve mikronütrientlerin önerilen miktarlarda alınması gereklidir.

Makronütrientler, protein, karbonhidratlar ve yağlar gibi enerji sağlayan nütrientlerdir. Süt, yumurta gibi besinler protein ve yağın önemli kaynaklarıdır. Proteini eksik diyetler, büyüme yetersizliği ve protein eksikliği ilişkili morbidite ile sonuçlanır. Alerjen eliminasyon diyetinde olan çocuklarda Kwashiorkor bildirilmiş (667),

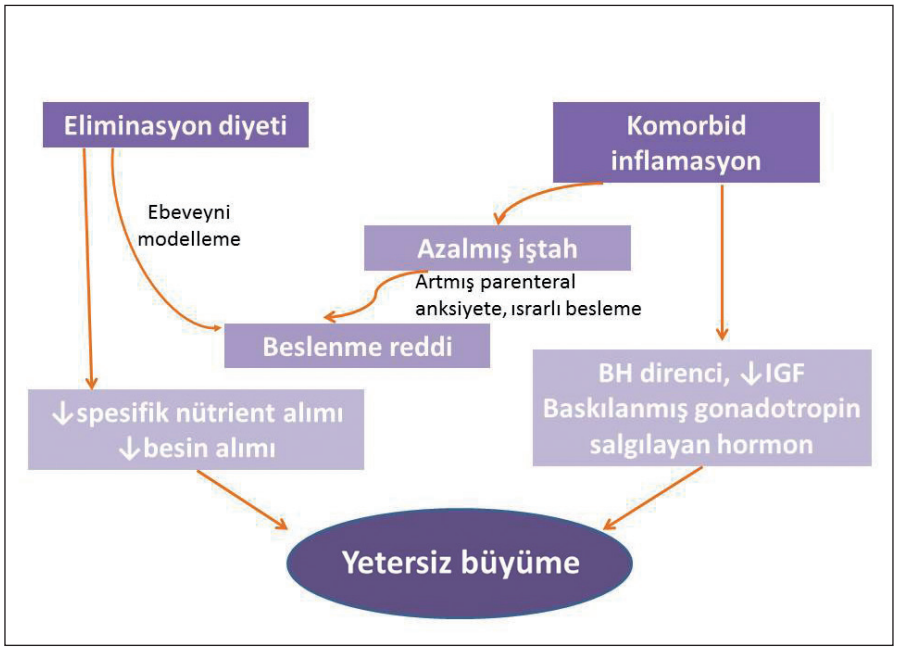
pirinç ve ve pirinç sütü ile beslenen besin alerjili çocuklarda da görülmüştür (668,669). Çocukluk çağında günlük enerji gereksiniminin %45-65'i kompleks karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Buğday kompleks karbonhidrattır ve önemli enerji kaynağıdır. Sebze ve meyveler de karbonhidrat kaynağı olsa da tahıllar tiamin, niasin, riboflavin, demir ve folik asit gibi mikronütrientleri sağlar (550).

Mikronütrientler, vitamin, mineral ve eser elementleri kapsar. Besin eliminasyon diyetleri ile vitamin ve mineral eksiklikleri bildirilmiştir. Besin alerjisi olan atopik dermatitli hastaların dahil edildiği çalışmada süt alerjili hastaların günlük kalsiyum, çinko ve riboflavin; yumurta alerjili olanların vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin ve kolesterol; buğday alerjililerin kalsiyum, fosfor, demir, potasyum, çinko, riboflavin, pridoksin ve niasin ve et alerjili hastaların demir alımlarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (670). Özellikle süt alerjisi olan hastalar yeterli D vitamini ile desteklenmiyor ise nütrisyonel rikets için risk altındadır, bu konuda daha çok vaka raporları bulunmaktadır (671-673). Vaka raporu olarak hipoalerjik formula kullanan süt alerjili bebeklerde biotin ve karnitin eksiliğinin de olabileceği bildirilmiştir (674).

Non-IgE aracılı gastrointestinal besin alerjili 110 çocuğun besin günlükleri incelendiğinde %29'unun vitamin ve/veya mineral desteği aldığı bulunmuştur. Hipoalerjik formula kullanan daha az çocuk vitamin/mineral desteği almakta; destek almayan çocukların %60'ının Vit D alımı yetersiz; sıklıkla çinko, kalsiyum ve selenyum alımları da az olarak saptanmıştır (675).

Tablo 56. Besin alerjisinde büyüme yetersizliği için risk faktörleri

Tanıda gecikme
Erken yaşta başlangıç
Çoklu besin alerjisi
Persistan intestinal inflamasyon
Yüksek besin değeri olan besinlerin (süt, yumurta, vb) diyetten çıkarılması
Diyet tedavisi ile uyumsuzluk
Çok fazla kısıtlama
Diğer atopik veya kronik hastalıkların bulunması



Şekil 7. Besin alerjisinde büyümeyi etkileyen faktörler.

Mead asitinin total yağ asidlerine oranının %0.21'i geçmesi esansiyel yağ asiti eksikliğinin dolaylı yoldan göstergesidir. Dörtyüz çocuğun mead asit seviyeleri ölçülmüş; mead asit oranı yüksek saptanan 32 çocuğun 23'ünde (%74) besin alerjisi tanısı olduğu saptanmıştır. Esansiyal yağ eksikliği olan ve olmayan besin alerjili çocukların beslenme profilleri benzer olsa da eksiklik olan çocuklarda deri semptomları, kusma ve ishal daha sık rapor edilmiştir. Omega-3, omega-6 yağ asitleri ve alfa linoleik asit önemli yağ asitleridir. Yağlı balıklar, kivi, kuruyemişler, yumurta, süt ve keten tohumu önemli omega-3; kuruyemiş, tohumlar, yumurta, tahıllar ve kümes hayvanları omega-6 kaynaklarıdır (676).

Besin alerjisi ile takip edilen çocukların beslenmesinin değerlendirilmesinde diyetisyenin yeri önemlidir. Diyetisyen değerlendirmesinin etkisinin incelendiği bir çalışmada, besin alerjili çocukların daha az enerji, protein, kalsiyum ve çinko aldığı gösterilmiş, diyetisyen izlemi ile 6. ayda enerji, karbonhidrat, protein, demir, kalsiyum ve çinko alımlarının önemli düzeyde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca antropometrik ölçümlerde de iyileşme gözlenmiştir (677). Süt ve/veya buğday eliminasyonu yapılan 8 aylık izlem çalışmasında yakın hekim ve diyetisyen kontrolü ve gerekli besin destekleri yapıldığında büyümenin ve hemoglobin, kalsiyum, magnezyum, demir, çinko, albümin gibi nutrisyonel parametrelerin etkilenmediği saptanmıştır (678). Süt eliminasyon diyeti yapan, diyetisyen kontrolünde olan başka bir grup hastanın günlük ihtiyaçlarından fazla protein, kalsiyum, demir, selenyum, çinko ve vitamin A, C ve E aldığı gösterilmiş; sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında makro- ve mikronütrient alımları arasındaki farkın her zaman aynı olmadığı saptanmıştır. Süt eliminasyonu diyeti yapanlarda selenyum, sağlıklı çocuklarda C vitamini alımı daha fazla bulunmuştur (679).

Gastrointestinal besin alerjilerinde de yeterli enerji ve protein alımı, hipoalerjik formulaların kullanımı, vitamin ve mineral desteği ile elimine edilen besinlerin cinsinden ve çokluğundan bağımsız olarak büyüme parametrelerinde iyileşme saptanmıştır (680). Besin proteinlerinin tetiklediği gastrointestinal besin alerjili çocuklarda hidrolize formulalar mikronütrient alımına katkıda bulunurlar. Formula kullanmayan ve vitamin-mineral desteği almayan çocukların özellikle vitamin D ve çinko eksikliği açısından risk altında olduğu bildirilmiştir (566).

Beslenme ve büyümenin değerlendirilmesi

Besin alerjili çocuklarda diyet konsültasyonu ve büyümenin düzenli izlemi önerilir (119). Antropometrik ölçümlerinin; vücut, ağırlığı, boy ve baş çevresinin ölçümü ve persentil çizelgesi ile değerlendirilmesi gerekir. Erişkin çağda yetersiz kalori, protein ve nütrient alımı kilo kaybı, kas veya subkutan yağ kaybı ve fonksiyonlarda azalma ile sonuçlanabilir (681). Çocukluk çağında büyüme izleminin planlaması şu şekilde yapılabilir:

- İlk 1 yılda 1, 2, 4, 6, 9 aylık
- İkinci yılda 12, 15, 18, 24 ve 30 aylık
- Üç yaşından itibaren her yıl

Sağlıklı büyüyen çocuklarda beslenmenin değerlendirilmesi her yıl en az 1 kez yapılır (599). Yetersiz beslenmenin ilk göstergesi boya göre vücut ağırlığının daha düşük olmasıdır (682). Boyu, vücut ağırlığı 5 persentilin altında olanlar veya 1 yılda 2 veya daha fazla persentil kaybeden çocuklar beslenme açısından risk altındadır ve beslenme değerlendirmesine gereksinim duyarlar (665). Büyüme izleminin hassas göstergesi büyüme hızıdır; birim zamanda boyda uzama ile ifade edilir. Büyüme hızında yavaşlama (bir önceki yıla göre >2 cm/yıl azalma) beslenme değerlendirmesine ihtiyaç olduğunu gösteren nütrisyonel risk göstergecidir (683). Beslenmenin düzenlenmesi ile büyüme hızında "yakalama" da etkin bir izlem parametresi olduğunu gösterir (684).

Diyetin nütrisyonel kalitesini değerlendirmek için 3 günlük besin günlüğü tutulması yararlıdır (566,658). Besin günlüklerinin Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS)® gibi yöntemler ile analizi ayrıntılı olarak makronütrient ve mikronütrient alımı konusunda bilgi verecektir (685).

Laboratuvar değerlendirmesi; beslenme hikayesi ve fizik muayenede beslenme yetersizliğinden şüphe edilirse nütrisyonel eksiklikleri göstermek için laboratuvar testleri yapılabilir. Test olarak tam kan sayımı, metabolik panel (albümin, total protein, elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin) ve prealbumini içerebilir. Gerekirse 25 hidroksi vitamin D, demir parametreleri, lipid profili, çinko, vitamin B12, selenyum ve folat düzeyleri de bakılabilir. Laboratuvar değerlendirmesinin sıklığı bireysel olarak değerlendirilmeli; beslenme önerilerine uyma, gerekli destek tedavilerinin kullanımına vb bağlı olarak karar verilmelidir (599).

D6. BESİN ALERJİSİNDE İMMÜNOTERAPİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

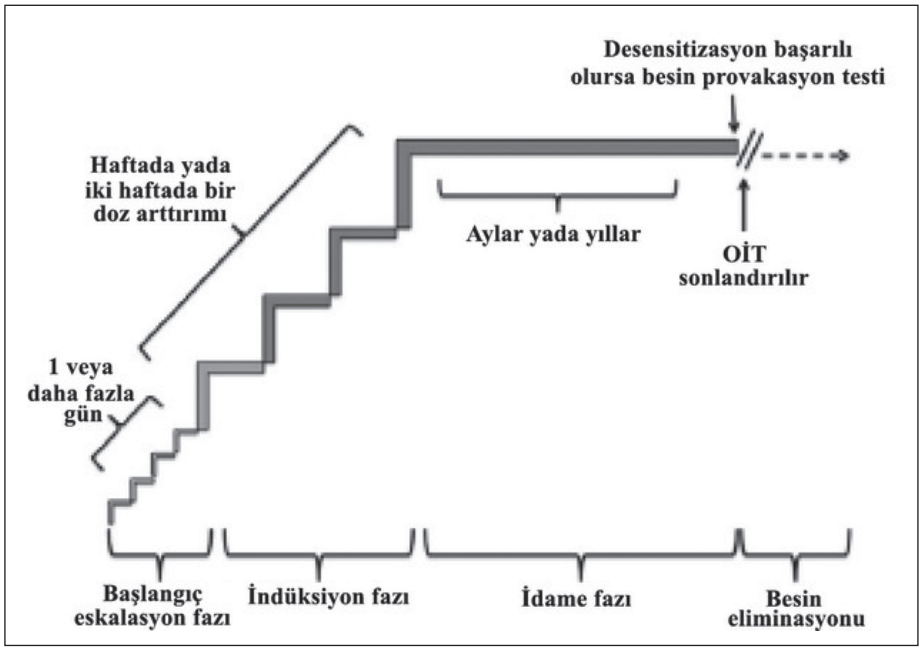
Alerjen immünoterapi, IgE-ilişkili besin alerjilerinde, immünolojik değişiklikler meydana getirerek sorunsuz olarak besin maddesinin tüketilmesini sağlamak amacıyla, alerjenin günlük tüketilen doza ulaşılana kadar belirli zaman aralıkları ile yavaşça artan dozlarla uygulanmasını içeren bir tedavi yöntemidir. 1900'lerin başlarından beri alerjen immünoterapi alerjik rinit ve astım için uygulanmaktadır (468,686-691). Besinlerle oral immünoterapi (OİT) ilk kez 1908 yılında yumurta ile anafilaksi geliştiren bir çocukta tanımlanmıştır. Bu ilk başarılı OİT'ten sonra 1980'li yıllara kadar yeni OİT çalışmaları yayınlanmamıştır. 2000'lerde ise bu konuya ilgi artmıştır, özellikle son 5 yıl içinde çok büyük bir kısmı çocuklarda yapılmış olan özellikle süt, yumurta ve yer fıstığı için OİT çalışmaları hızlanmıştır (687,692,693). Besin alerjisinde immünoterapi çalışmaları oral, subligual ve epikutan yol üzerinde yoğunlaşmıştır.

Oral İmmünoterapi

Oral besin immünoterapisi, oral yükleme testi testleri ile IgE-bağımlı immün yanıtla oluştuğu kanıtlanmış ve genellikle 4-5 yaşına kadar doğal tolerans gelişmemiş ve laboratuvar ve klinik bulguları ile tolerans gelişmesi öngörülmeyen hastalarda uygulanmaktadır. Uluslararası rehberler ve sistematik gözden geçirmelerde sabit önerilen doz ve süre protokolü yoktur (468,686,687). Uygulayan araştırıcılara göre değişmek üzere OİT protokolleri aylar ya da yıllar süresince alerjen besinin doğal haliyle veya bir besin aracıyla birlikte artan dozlarda (miligram, gram) uygulanmasını içermektedir (13,686). Amaç tolerans sağlamaktır. Oral immünoterapi özellikle son 10 yılda süt, yumurta ve yer fıstığı başta olmak üzere birçok besin için uygulanmıştır. Protokoller uygulayan gruba göre değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak üç ana fazdan oluşmaktadır (Şekil 8) (686).

1. Eskalasyon (hızlı yükselme) fazı: Başlangıç dozunun belirlenmesi için 1-2 gün uygulanan fazdır. Düşük dozlarla başlanarak tolere edilebilen doza ulaşılana kadar 30 dk aralarla doz artırılır. Hasta, evde alabileceği güvenli dozu belirlemek amacıyla, ertesi gün en son tolere edilen dozu almak için çağırılır.
2. İndüksiyon fazı: Bu fazda dozlar haftada bir veya iki haftada bir hedeflenen günlük doza yani idame doza kadar artırılır. Bu fazın sonunda desensitizasyon gelişmiş olur. Hasta bu dozu düzenli olarak almaya devam ettiği sürece reaksiyon beklenmez.
3. İdame fazı: İndüksiyon fazının sonunda ulaşılan doz günlük olarak aylar veya yıllar boyunca verilir.

İzlemde hastaya çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi uygulanır. Test negatif bulunursa hastaya 4-12 hafta eliminasyon yaptırılır ve test tekrarlanır. Hasta hâlâ alması gereken miktar besini alabiliyorsa



Şekil 8. Oral İmmünoterapi Protokolü.

tolerans gelişmiş demektir. Yayınlanmış OİT çalışmaları göstermektedir ki hastaların %10'u inatçı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bırakmaktadır. Hastaların %60-80'ninde desensitizasyon sağlanmaktadır (687). Desensitizasyon gelişen bu hastaların yarısında da tolerans gelişmektedir. Genelde tam tolerans sağlanamasa bile, kazara alımlar sonrasındaki anafilaksi gelişiminin engellenmesi OIT'in en önemli başarısıdır (694). İdame fazı bitip düzenli besin alımı sonlandırıldıktan sonra, venom ve aeroalerjen subkutan immünoterapi (SKİT)'de olduğu gibi günaşırı, haftada 2-3 kez veya daha uzun aralarla (süt ve yumurta için 1-2 hafta) besinin verilmesinin bu sorunu çözebileceği de vurgulanmıştır (687).

Tedavi süresinde OİT -ilişkili yan etkiler oluşabilmektedir. Çoğu epinefrin kullanılmasını gerektiren hafif veya orta ağırlıktaki yan etkilerdir, ancak hiç ölüm bildirilmemiştir (13,468). Her fazda görülebilmekle birlikte en sık hızlı doz yükseltme fazındadır. Egzersiz, banyo yapma, ateşli hastalık varlığı, pre-menstrüel dönem ve analjezik alımı yan etki sıklığını arttırmaktadır. Eozinofilik özofajit (%2.7 sıklıkta) ve enterokolit uzun dönem yan etkiler olarak bildirilmektedir (13,687). Oral immünoterapi ile birlikte antihistamin, lökotrien reseptör antagonistleri, probiyotikler ve omalizumab gibi adjuvan tedavilerin kullanılmasının yan etkileri azaltarak tedavi başarısını arttırdığı gösterilmiştir (686,692).

Oral immünoterapi çalışmaları genellikle tek besin ile yapılmaktadır. Ancak biz biliyoruz ki çoklu besin alerjisi oranı %30 civarındadır. Susam, süt, yumurta ve fındık alerjisi de olan yerfıstığı alerjili çocuklarda yapılan çoklu OİT'in başarılı ve rölatif olarak tekli immünoterapiye göre daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (686).

İmmünolojik Mekanizmalar

Oral tolerans ilk kez yenen, arada bir yenen veya uzun aradan sonra tekrar yenen besin maddesinin hiçbir yan etki görülmeden yenebilmesidir. Hiçbir immünolojik yanıt oluşmadan tüketilir. Sürekli veya kısa aralıklarla yenildiğinde reaksiyon oluşmazken; uzun aralıklarla (süreler 2-4 hafta veya daha fazla) alındığında klinik bulgu oluşması desensitizasyon olarak tanımlanır. Egzersiz, viral enfeksiyonlar, yorgunluk, açlık, menstrüasyon gibi durumlarda desensitize hastalarda reaksiyon gelişebilirken; tolerans gelişmiş hastalarda böyle bir etkilenme yoktur (13,686,694).

Oral immünoterapi, oral tolerans yolaklarını etkileyerek, doğal toleransa benzer bir immünolojik yanıt oluşturmayı hedefleyen bir tedavi şeklidir. Mekanizma halen tam açıklanabilmiş değildir. Aktive olan bağırsak mukozal dendritik hücrelerin, dokuda ve dolaşımda bulunan efektör hücrelerin immünmodülasyonu ile alerjik cevabı etkilediği bilinmektedir. IgE yanıtının modülasyonu OİT'te önemli bir immünolojik değişikliktir. İlk immünolojik değişiklik bazofil aktivasyon testinde CD63 ve CD203c ekspresyonunda azalma, histamin salınımında azalma ve deri prik testlerinde gerileme ile birlikte bazofil ve mast hücre reaktivitelerinde azalma şeklinde gözlenmektedir (Tablo 56). Yapılan OİT çalışmaları Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13'de belirgin azalma olduğunu gösterirken aynı zamanda serum besin-spesifik IgE düzeylerinde de düşme saptanmıştır. Serum ve salgısal IgG4 ve IgA düzeyleri ile Treg hücrelerde, özellikle de alerjen-spesifik forkhead box P3 (FoxP3) Treg hücrelerde belirgin artış gösterilmiştir (695,696). Fare modellerinde de lamina propriada IL-10 ve TGF-β üreten Treg hücrelerin arttığı gözlenmiştir. Sonuçta OİT de başlangıçtaki bazofil ve mast hücre baskılanması ile zamanla Th1 ve Treg hücre aktivasyonu ve sonuçta Th2 hücre yanıtı baskılanması olmaktadır (Tablo 57). Son çalışmalarda gösterilen oral immünoterapi sırasında alerjen spesifik hafıza B hücrelerinin artışı ve affinite matürasyonu, bu hücrelerin tolerans gelişiminde potansiyel bir rolleri olduğunu düşündürürken; hücresel ve humoral immünolojik

Tablo 57: Besin spesifik oral immünoterapide immün yanıtlar

Faktörler		İmmünolojik değişiklik
Humoral	Besin spesik-IgE	Tedavi bitiminde geçici yükselme ve sonra düşme
	Besin spesifik-IgG	Tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra yükselme
	Besin spesifik -IgG4	Tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra yükselme
Hücresel	Mast hücre	Deri prik testi endürasyon çapında gerileme
	Bazofil	Bazofil aktivasyon testinde CD63 ve CD203 hücre espresyonunda gerileme Spontan histamin salınım düzeyinde gerileme
	Lenfosit	IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-13 üretiminde azalma IL-10 ve TGF-ß üretiminde artma foxP3+ T hücre sayısında artış

yanıtın birlikte olduğunu düşündürmektedir (696). Oral immünoterapi sürecinde indüklenen IgG antikorları, IgE ilişkili hipersensitiviteyi önlemek için immünglobulin G için B hücre reseptör olan FcγRII reseptörlerinin inhibitörü gibi davranırlar (697). Dentritik hücrelerden IL-10 ve interferon gama (IFN-gama) salgılanması artarken IL-6 salgılanması azalır (37,467).

Oral immünoterapide immün değişim Şekil 9'da görülmektedir (4, 5,10).

Kalıcı oral toleransta Treg hücrelerin gelişiminin arttırılması ile Th2 yanıtının baskılanıp antijene-spesifik T hücre delesyonu ve anerjisinin gelişmesi, desensitizasyonda ise mast hücre ve bazofil reaktivitesinde azalma, besin–spesifik IgE düzeylerinde azalma, besin-spesifik IgG4 ve IgA düzeylerinde artış olmaktadır. Oral immünoterapide hem tolerans hem de desensitizasyon immün yanıtları görülmektedir (Tablo 57) (692).

Son yapılan çalışmalar, aeroalerjen immünoterapide olduğu gibi (tedavinin üç yıldan beş yıla uzatılması) uygulanan dozların değiştirilmesi ve idame fazının süresinin uzatılmasının, OİT'in etkinliğini arttırıp yanıtın tolerans yönüne kaydırdığını göstermektedir. İdame fazının uzamasıyla blokan antikorlar ile IgE ilişkili alerjen sunumunun engellenmesi, Th1 yanıtının arttırarak Th2 yanıtının baskılanması ve Treg hücre fonksiyonlarının arttırılması ile kısa idame fazı ile yapılan OİT'e göre daha başarılı ve doğal toleransa benzer immün yanıt gelişebilecektir. Düşük doz alerjen ve uzun süreli idame fazı uygulamaları ile süt, yumurta ve yerfıstığı alerjisinde yan etkilerin azalıp, uzun süreli toleransın geliştirilebildiği bildirilmiştir (695).

Sublingual İmmünoterapi

Sublingual immünoterapi (SLİT) alerjen ekstratlarının düşük dozlarla (mikrogram, miligram) başlanarak dilin altına damlatılıp iki dakika bekledikten sonra yutulması esasına dayanır. SLİT protokolleri genel olarak iki fazdan oluşur (695):

1. İndüksiyon Fazı: Oral immünoterapiye benzer şekilde düşük dozdan başlanarak haftalık veya iki haftalık doz artımları ile belirlenmiş idame dozuna ulaşıldığı fazdır.

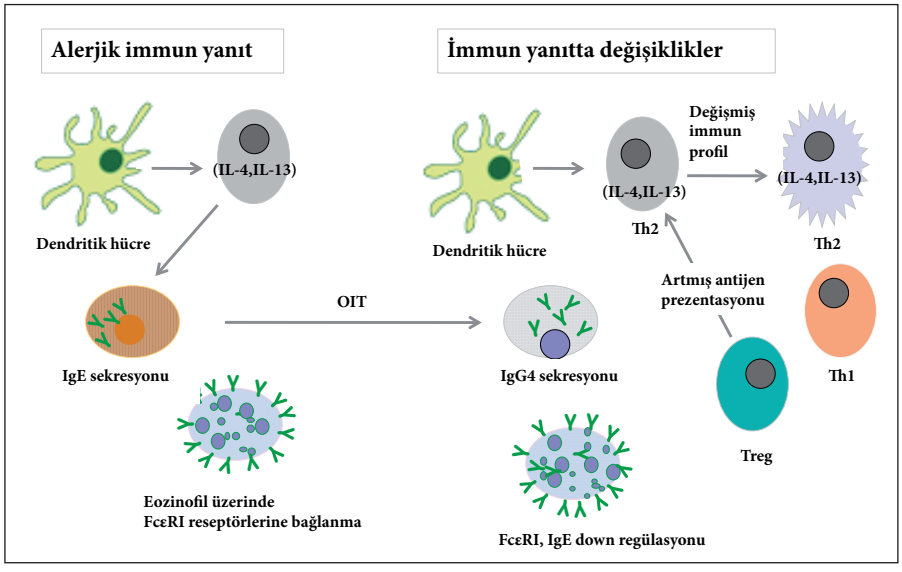
2. İdame Fazı: İdame dozun aylar veya yıllar süresince uygulandığı idame fazıdır.

Oral immünoterapiden farklı olarak başlangıç eskalasyon fazı yoktur. SLİT'te uygulanan alerjen dozları OİT'e göre yaklaşık 1000 kat daha düşüktür.

İlk kez 2003'te kivi ile tekrarlayan anafilaksi öyküsü olan bir hastada 5 yıl süreyle uygulanmıştır. 4 aylık eliminasyon sonrasında uygulanan besin yükleme testinde tolerans geliştiği gözlenmiştir. Daha sonra yer fıstığı, fındık, şeftali, inek sütü ile SLİT denenmiştir (468,687,695).

Genel olarak SLİT ve OİT'i karşılaştıran çalışmalara bakıldığı zaman SLİT'in daha güvenli OİT'in ise belirgin olarak daha etkin olduğu belirtilmektedir (687,692,696,697).

Hipotetik olarak SLİT'de, karaciğerden geçişte metabolize olmadan direkt kana geçiş olması yöntemin



Şekil 9. Oral immünoterapide T ve B hücre cevaplarında (IgE ve IgG4) ve bazofil aktivasyonunda değişiklikler.

üstünlüğü olarak bildirilmektedir. Mukozal dendritik hücreler oral mukozada proinflamatuvar ve tolerojenik immün yanıt oluşturma yönünde etkilidir. Burundaki denditik hücreler alerjik yanıtı uyarırken, SLİT'de de oral dendritik hücrelerin daha çok regulatuar immün yanıt oluşturarak alerjen-spesifik tolerans indüksiyonu yaptığı düşünülmektedir (698).

Epikutan İmmünoterapi

Epikutan immünoterapi (EPİT), alerjen içeren yamanın deri yüzeyine uygulanması esasına dayanır. İnek sütü alerjisinin tedavisiyle ilgili çift kör plasebo kontrollü 3 aylık bir pilot çalışmada haftada 3 kez 48 saatlik uygulanan aktif madde olarak 1 mg süt tozu içeren yamalar kullanılmıştır. Yan etkiler uygulanan bölgede lokal eritem ve egzama olarak gözlenmiştir. Yer fıstığı için devam etmekte olan 54 çocuk hastada uygulanan bir EPİT çalışmasında 18. ayda %67 oranında desensitizasyon gözlendiği belirtilmektedir. OİT ve SLİT'e göre daha noninvaziv ve sistemik yan etkiler açısından daha güvenlidir. Epikutan immünoterapi ile ilgili güvenlik ve etkinlik çalışmaları devam etmektedir (687,700). Epikutan immünoterapide epidermisteki langerhans hügreleri tarafından yakalanan alerjenler bir grup dendritik hücre tarafından sitotoksik T hücre ilişkili antijen 4 ekspresyonunu artırırlar. Daha sonra bu dendritik hücreler lenf nodlarına göç ederler ve efektör hücre yanıtını baskılarlar. Spesifik IgG2a düzeyleri artarken, IgE/IgG2a oranı azalır (686,701). Ancak SLİT ve OİT'e göre düşük dozlarda uygulanabilmesi, yüksek dozlara çıkılamaması yöntemin zayıf yönleridir (688,701).

Tablo 58'de farklı immünoterapi uygulamalarının karşılaştırılmaları gösterilmiştir.

Subkutan immünoterapi (SKİT): Çevresel alerjenler ve venom için uygulanan en eski yöntem olan SKİT besin alerjilerinde de kullanılmıştır. Yer fıstığının subkutan uygulanması ile etkin bir desensitizasyon oluşturulabilmiştir. Başlangıç ve idame fazlarında gelişen sistemik yan etkiler nedeniyle SKİT için immünojenitesi devam eden ama yan etkisi olmayan hipoalerjenik gıda alerjen molekülleri geliştirilme çalışmaları başlatılmıştır. Balık (rekombinan parvalbumin) ve yerfıstığı (HAL-MPE1) için geliştirilen rekombinan proteinler çalışma aşamasındadır (686).

Besin alerjisinde immünoterapi etkinliğini arttırıp yan etkileri azaltmak için immünojenik etkileri devam edip alerjik etkileri azaltılmış peptid immünoterapi ve rekombinan proteinler ile immünoterapi için klinik ve laboratuvar aşamasındaki çalışmalar umut vaad etmektedir (686).

Omalizumab

Kullanımı

Omalizumab (anti-IgE) mast hücrelerindeki Fc-epsilon-R1 reseptörlerinin ekspresyonunu azaltıp serbest IgE'yi bağlayan monoklonal insan anti-IgE antikorudur. IgE'nin mast hücreler ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli reseptörlerine bağlanmasını önler. Yer fıstığı alerjisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda, IgE için humanize IgG1 monoklonal antikoru olan talizumab (TNX-901) ve anti-IgE'nin, 450 mg dozda verildiğinde 2-4 haftada oral yükleme testi eşik dozunu belirgin düşürdüğü saptanmıştır. Güvenli bir tedavi şeklidir ancak kullanıldığı sürece nonspesifik geçici bir desensitizasyon oluşturmaktadır.

Oral immünoterapi sürecinde anafilaksi dahil çeşitli sistemik reaksiyonların gelişmesi sonucunda prosedürün uygulanmasında kısıtlamalar olması nedeniyle son yıllarda bazı çalışmalarda OİT omalizumab ile kombine olarak uygulanmıştır. Kombine uygulama (eş zamanlı veya 4 ay omalizumab ardından OİT) inek sütü ve yerfıstığı alerjisi olan hastalarda yan etkileri azaltıp tedavi başarısını arttırmaktadır (363,687,702,703).

Tablo 58: Alerjen immünoterapi uygulamalarının karşılaştırılması

	OİT	SLİT	EPİT
Günlük doz protein	300-4000 mg	2-7 mg	50-500µg
Yan etki	Gastrointestinal, oral (sistemik)	Oral (lokal)	Deri (lokal)
Desensitizasyon	Yüksek etki	Orta etki	Araştırma aşamasında
Uzun dönem tolerans	Değişken	Araştırma aşamasında	Bilinmiyor
İmmün modülasyon	Anlamlı	Var	Farelerde var, insanlarda araştırma aşamasında

Sonuç olarak besin alerjisi olan çocuklarda immünoterapi etkili bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır; fakat her zaman tolerans şeklinde tam yanıtsızlık sağlanamamaktadır. OİT sürecinde hafiften, adrenalin gerektiren ağır reaksiyonlara kadar çeşitli sistemik reaksiyonlar gözlenebilir (Tablo 59). Ağır besin alerjisi olan çocuklarda, hasta besin maddesini günlük miktarlarda tüketemese bile, en azından kazara alımlarda anafilaksi gelişimini engellemek için, düşük doz OİT, SLİT, EPİT alternatif olarak tercih edilebilir. Omalizumabın OİT ile birlikte kullanımı ile ilgili çalışmalar prosedürün daha güvenli uygulanması açısından umut vericidir.

D7. BESİN ALERJİLERİNDE İZLEM

Besin alerjilerinde temel tedavi alerjiye neden olan besinin diyetten çıkartılmasıdır **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)** (15). Bu hem IgE aracılı, hem mikst, hem de non-IgE aracılı besin alerjileri için geçerlidir. Ancak eliminasyon diyetleri çocuklarda vitamin, mineral, beslenme eksiklerine, büyüme gelişme geriliğine yol açabilir. Örneğin inek sütü protein alerjisi olanda kalsiyum ve D vitamini eksikliği gelişebilir; çoklu besin alerjisi olanlarda yeterli protein ve yağ tüketimi sağlanamayabilir. Eliminasyon diyeti yeterli miktarda protein, kalori, eser elementler ve vitaminleri kapsayacak şekilde dengeli olmalıdır. Bu nedenle çoklu besin alerjisi olan, büyümesi iyi olmayan hastaların beslenmesinin diyetisyen eşliğinde düzenlenmesi ve izlenmesi önerilir (4,13,15,119,134,425,455,457,470,514,704,705) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

İzlem:

Çocukta büyüme yeterli enerji ve proteinin alındığını gösteren hassas bir belirteçtir. Kronik nütrisyonel eksiklik büyümenin yanı sıra çocukta okul performansını etkileyebilir; kemik yaşında gecikme, enfeksiyonlara eğilime neden olabilir. Mikronütrient eksiklikleri kısa vadede büyümeye yansımayabilir. Bu yüzden nütrisyon odaklı fizik muayene, gerekli olduğunda biyokimyasal incelemeler, beslenme günlüğü (örneğin 3 günlük), varsa kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir. Enerji, protein, esansiyel yağ asitlerinde ve mikronütrientlerde (C vitamini, alfa tokoferol, beta karoten, çinko, selenyum) eksiklik atopik dermatitli çocuklarda deri onarımını bozabilir (706).

Besin alerjisi olan çocukların büyümeleri izlenmelidir. Poliklinik kontrollerinde düzenli aralıklarla kilo ve boy büyüme eğrilerine kaydedilmeli, büyümede duraklama olan veya iyi kilo almayan çocukların beslenmeleri tekrar gözden geçirilmeli, gerekirse diyetisyen ile birlikte izlenmelidir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).** Ana besinlerden olan inek sütü, buğday alerjisi olan çocuklar, iki veya daha fazla besine alerjisi olan çocuklar beslenme açısından yakın takip edilmelidir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Eliminasyon diyetindeki çocuklara yılda bir kez medikal gözlem altında oral yükleme testi yapılarak besine tolerans gelişip gelişmediği kontrol edilmesi uygundur (4,13,15,119,134,425) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Ancak kaza ile alerjik besinle karşılaşmada çocukta semptomlar gelişmişse besin yükleme testi pozitif kabul edilip test 6 ay-1 yıl sonraya ertelenir; asemptomatik kalanlarda ise oral yükleme testi erkene alınabilir (4,13,15,119,134,425,455,457,470,514,704,705) **(Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi: D)**. Oral yükleme testi çok şüpheli durumlar dışında açık olarak yapılabilir.

Besin alerjisi olan çocukta alerjisi olan besin dışındaki diğer besinlere başlangıç, alerjisi olmayan çocuklarda olduğu gibi olmalıdır. Önce kabak, havuç gibi en az alerjik olan sebzeler, elma, armut gibi meyveler diyete eklenir.

Tablo 59: Oral immünoterapi uygulamasında önemli uyarılar

Deneyimli merkezlerde konunun uzmanı olan kişilerce yapılmalıdır.
Uygulayıcı OİT etkinliği ve yan etkileri için bilgi sahibi olup tedavi edebilmelidir.
Başlangıçta mutlak oral yükleme testi yapılmalı ve IgE-ilişkili besin alerjisi olduğu ve tolerans gelişmediği kanıtlanmalıdır.
Hasta 4-5 yaşında olmalı ve tolerans gelişmeyebileceği öngörülmelidir.
Ebeveynler ve yaşı uygunsa hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır.
Acil tedavi önlemleri için mutlaka önlem alınmış ortam ve ilaç ve gereçler sağlanmış olmalıdır.
Halen rutin kullanımda olan bir tedavi seçeneği değildir, seçilmiş olgularda deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

IgE aracılı olan besin alerjileri

IgE aracılı besin alerjilerinde hastaların izleminde alerji DPT ve sIgE değerleri yardımcıdır. Alerjiye en sık neden olan inek sütü, yumurta, fındık, yer fıstığı gibi besinlerde DPT ve sIgE için ortalama eşik değerler belirlenmiştir (Tablo 31) (134,424,707,708). Bu değerlerin sensitiviteleri daha yüksek (%70- 90), spesifiteleri daha düşüktür (%50-70) (15). Eşik değerlerin göz önüne alınması besin yükleme testlerinde gelişebilecek olası reaksiyonların öngörülmesinde yardımcı olabilir. Besin yükleme testleri anafilaksi geliştiğinde müdahalenin yapılabileceği koşullarda ve ortamlarda yapılmalıdır. Altı-12 ay aralıklarla bakılan spesifik IgE düzeylerinde ve deri prik testi çapında azalma saptanması besine karşı tolerans gelişmesi lehinedir (134,424,707,708).

Non-IgE aracılı besin alerjileri

Non-IgE tipi geç tip besin alerjilerinde besine karşı tolerans gelişip gelişmediğini gösterecek güvenilir herhangi bir laboratuvar belirteci yoktur. Ancak non-IgE aracılı besin alerjilerinde tolerans IgE aracılı olanlara göre daha çabuk gelişir (4,13,15,119,134,425). Gastrointestinal semptomlarla giden bu tip besin alerjilerinde klinik gidişe göre 3-12 ay aralıklarla oral yükleme testinin yapılması uygundur. Daha ciddi bir tablo olan besin proteini ilişkili enterokolit sendromunda (BPİES) 12-18 ay aralıklarla oral yükleme testi önerilmektedir (199). Özellikle BPİES gibi durumlarda besin yükleme testinin damar yolu açılarak, gerekli önlemler alınarak mutlaka hastane koşullarında yapılması gereklidir. Alerjik proktokolit tablosu ile gelenlerde diyet açma aileye anlatılarak kademeli olarak evde açılabilir **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Mikst tip besin alerjileri

Genellikle egzama şeklinde veya gastrointestinal semptomlarla ortaya çıkarlar. Miks tip besin alerjilerinde IgE aracılı reaksiyon da söz konusu olduğundan eliminasyon diyetinden sonra ani ve ciddi reaksiyonlar gelişebilir, bu açıdan besin yükleme sırasında dikkatli olunmalıdır, test sonrasında gözlem 72 saat sürdürülmelidir. Eğer çocukta herhangi bir semptom gelişmediyse çocuk günlük bir porsiyon besini almaya devam etmelidir. İnek sütü protein alerjisinde veya yumurta alerjisinde önce kek gibi fırınlanmış ürünlerle diyet açma denenmelidir (4,13,15,119,134,425).

İnek sütü protein alerjisi

İnek sütü protein alerjisi (İSPA) olan çocukların beslenmeleri protein, enerji, kalsiyum (Ca), D vitamini ve diğer mikronütrientler açısından kontrol edilmelidir (Tablo 49) (455,457,470,514,704,705). Özellikle süt ve sütlü ürünler kalsiyumun ana kaynağıdır. Bebeklerde 0-1 yaş arası kalsiyum kaynağı anne sütü, anne sütü yoksa yerine kullanılan formül sütlerdir. İlk 1 yaş için anne sütü ile beslenen bebeklerde kalsiyum desteği gerekmez. Ancak eliminasyon diyeti yapan ve emziren anneye günlük 1000 mg Ca desteği yapılmalıdır. Bir yaştan sonra kalsiyum ana kaynağı süt ve süt kaynaklı ürünlerdir ki günlük alınan Ca'un %70-80'ini oluştururlar. Bir bardak (240 mL) süt veya bir kase yoğurt ortalama 300 mg kalsiyum içerir. Kalsiyum içeren bitkisel kaynaklar yeşil yapraklı sebzeler ve baklagiller, fındık türleridir (Tablo 60) (455). Ancak yeşil sebzelerin içerdikleri oksalatlar Ca emilimlerini azaltır; günlük Ca ihtiyacını karşılamaları için çok fazla miktarlarda tüketilmeleri gerekir. İki yaştan büyük çocuklara günlük yeterli miktarda Ca sağlandığında (600-800 mg) inek sütünün yerine bir şey koymak gerekmez. Bebeklerde günlük Ca tüketimi yetersizse dışarıdan bebeğe Ca desteğinin verilmesi önerilir.

Tablo 60. Bazı besinlerin kalsiyum (mg/100 g besin) içerikleri

Badem	240
Fındık	140
Antep fıstığı	110
Ceviz	94
Susam	670
Tahin	680
Haşlanmış nohut	46
Haşlanmış barbunya	71
Konserve fasulye	53
Esmer ekmek	186
Beyaz ekmek	177
Brokoli	56
Lahana	52
Kereviz	45
Bamya	160
Kuru kayısı	73
Kuru incir	250
Tofu	510
Yumurta sarısı	130

İSPA olan çocuklarda oral yükleme testi yıllık olarak sIgE ve DPT izlenerek yapılabilir. İSPA olan çocuklarda öncelikle fırınlanmış sütlü ürünlere tolerans geliştiğinden diyeti açmak için yapılan oral yükleme testlerinde başlangıçta taze süt yerine kek gibi fırınlanmış ürünleri kullanmak uygundur **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)** (134,455,457,470,514,704,705) Besin yükleme testinde asemptomatik kalan çocuk 72 saat izlenmeli, diyet kademeli olarak açılmalıdır. Örneğin kek, çok az miktarda (<1 gr) süt içeren bisküvi, sonrasında margarin, tereyağı içerenler, daha sonra pişmiş peynir (pizza), yoğurt verilebilir. Süt proteinini en fazla içeren peynir, pişirilmemiş sütlü ürünler en son aşamaya bırakılabilir (455).

Yumurta alerjisi

Yumurta protein, B12 vitamini, riboflavin, pantoteik asid, biotin, selenyum içerir. Yumurta iyi bir protein kaynağı olmakla birlikte günlük diyetin önemli bir kısmını oluşturmaz; içerdikleri diğer gıdalar ile yerine konulabilir. İSPA olduğundaki gibi diyet açarken önce fırınlanmış yumurta ile yükleme testi yapmak uygundur; bazı çocuklar fırınlanmış yumurtayı tolere edebilmektedir, veya tolerans önce fırınlanmış yumurtaya gelişmektedir (706,709).

Buğday alerjisi

Buğday ana karbonhidrat ve enerji kaynaklarındandır; tiamin, niasin, riboflavin, demir ve folat gibi mikronütrientleri içerir. Tam buğday lif açısından zengindir. Bir yaş üstü çocuklarda 4 porsiyon buğday içeren gıdalar günlük karbonhidrat, demir, tiamin, riboflavin ve niasin gereksiniminin %50'sini karşılar, ek olarak B6 ve magnezyum açısından da iyi bir kaynaktır. Buğday eliminasyonunda nütrisyonel açıdan dikkatli olunmalıdır. Buğday yerine pirinç, mısır unu kullanılabilir. Yulaf, çavdar gibi tahıl türevleriyle çapraz reaksiyon olup olmadığı kontrol edildikten sonra kullanılabilir (706).

D8. BESİN ALERJİLERİNDE PSİKO-SOSYAL SORUNLAR VE YAŞAM KALİTESİ

Besin Alerjisinin Yaşam Kalitesine Etkisi

Alerji benzeri yakınmaları olan okul çağı çocuklarında, genel yaşam kalitesinin hem fiziksel hem de sosyal fonksiyonları ve duygudurum gibi mental sağlık ile ilgili yaşam kalitesi komponentlerinde bozulma olduğu rapor edilmektedir (710). İnsülin bağımlı diyabetes mellitusu olan olgularla karşılaştırıldığında besin alerjisi olan çocuklarda yaşam kalitesinin daha fazla bozulduğu ve ölüm korkusu ile anksiyetelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (711) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Özellikle kız çocuklarda besin alerjisi olduğunu bildirenlerin, vücut ağrısı ve genel sağlık gibi yaşam kalitesinin fiziksel komponentlerinde ve sosyal fonksiyon gibi yaşam kalitesinin mental komponentinde, diğer alerjik semptomları olanlara göre bozulmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (710,712). Ancak besin alerjisi olmayan kardeşleri ile karşılaştırıldığında erkek çocuklarda anksiyete düzeyleri benzerken, besin alerjisi olan kız çocukları kardeşlerine göre çok daha fazla anksiyete yaşamaktadırlar ve yaşam kaliteleri daha kötüdür (712). Besin alerjisi olan çocuklarda yaşam kalitesinin fiziksel komponentini etkileyen faktörler arasında alerjik olunan besin sayısı, eşlik eden astım ve alerjik rinit gibi hastalık sayısı ve erkek cinsiyet yer alır. Besin alerjisi olan erkeklerde kızlara göre yaşam kalitesi daha bozuktur. Yaşam kalitesinin psikososyal komponentlerine baktığımızda ise, besin alerjisi olan kardeş varlığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini görüyoruz (713,714). Ancak daha ağır sistemik reaksiyonu olan çocuklar ve alerjik hastalığı olan kardeş ya da annesi bulunan çocukların yaşam kalitesi daha olumsuz etkilenmektedir (714) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Besin alerjisinin sadece semptomları ya da tedavisi değil izlem sürecinde gerekli olan besin yükleme testleri de yaşam kalitesini etkilemektedir. Fıstık alerjisi olup izlemde besin yükleme testi yapılması gereken çocuklarda, sonuç pozitif çıksa bile, izleyen günlerde yaşam kalitesinin olumlu yönde etkilendiği gözlenmiştir (715).

Yaşam kalitesi değerlendirmeleri özellikle küçük çocuklar için sıklıkla ebeveynleri tarafından yapılmaktadır. Ancak ebeveynlerin çocukların yaşam kalitesini kendilerine göre daha olumlu değerlendirme eğilimleri vardır. Özellikle daha küçük çocukların, kendi besin alerjisi ilişkisi yaşam kalitesi değerlendirmeleri, ebeveynlerinin değerlendirmelerine göre anlamlı olarak daha kötüdür (716). Bu nedenle, yaşam kalitesi değerlendirmelerinde mümkün olduğunca yaşa ve anlama kapasitesine uygun, çocuğun kendi yanıtlayacağı anketlerin kullanılması önerilmelidir **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

Bu çocukların birbirleri ile iletişimini arttıracak aktivitelerin planlanması yaşam kalitelerini olumlu etkilemektedir. Besin alerjileri nedeniyle ailelerinden ayrı bir aktivite planlamaları sorunlu olabilen, bazıları

hiç ailelerinden ayrı tatile gitmemiş olan besin alerjili çocuklar için organize edilen tatil kampının, tüm olgularda hem sosyal hem de besin alerjisi ilişkili yaşam kalitesinde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (717). Bu nedenle, besin alerjisi olan çocukların birbirleri ile iletişimini arttıracak sosyal organizasyonların planlanması yaşam kalitelerini olumlu etkileyecektir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

Besin Alerjisinin Psikososyal Gelişime Etkisi

Besin alerjisi, çocukların hem yaş hem de hastalık ilişkili psikolojik gelişimsel sürecini etkiler. Özellikle besin tanımlamaları, kendi kimliklerini tanımlarken besin alerjileri ile korele etmeleri, yaşıtları ile ilişkilerine etkilerini tanımlayabilmeleri, psikolojik etkilenim boyutunda öne çıkan komponentlerdir. Özellikle otonominin kazanıldığı dönemde, besin alerjisinin yaşamlarına getirdiği ebeveyn kontrolü bu çocukları etkilemektedir (718).

Besin alerjisinin psikolojik stresi ile başa çıkmak için geliştirilen en önemli mekanizma "kaçınma mekanizması"dır. Kaçınma, hem risk oluşturan durumlardan kaçınma hem de kendini kötü hissettiren durumlardan kaçınma şeklinde ortaya çıkabilmektedir (718). Benzer şekilde kişiler arası bağlanma yanıtlarında bozukluk, yakınlıktan kaçınma reaksiyonu gibi ilişki paternleri geliştirmektedir, bu nedenle, bu çocukların bağlanmada bozukluk açısından da değerlendirilmesi önerilebilir (719) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Besin Alerjisinin Ebeveynlerin Yaşam Kalitesine Etkisi

Aile içinde besin alerjisi olan bir çocuğun varlığı ebeveynlerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Alerjisi olan çocuk sayısı arttıkça, ebeveynin hem kendi ihtiyaçları için gerek duyduğu zaman, hem de aile aktiviteleri anlamında yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Özellikle çocukta olan gastrointestinal semptomlar bu olumsuz etkilenmenin boyutunu arttırmaktadır (713). Besin alerjili çocuğu olan ebeveynlerin yaşam kalitesinin bir başka belirleyicisi de etraftan gördükleri destektir; ancak bundan daha önemli olan bir belirleyici yaşadıkları olumsuz yaklaşımdır. Etraftan gördükleri destek yaşam kalitesinin daha yüksek olmasını sağlarken, olumsuz yaklaşımlar yaşam kalitesini bozmaktadır. Çocuklarında olan besin alerjisi nedeniyle yaşadıkları zorlukları paylaşabilen; bu konuda çevrelerinden anlayış görmenin yanında stresle baş etmeleri konusunda yararlı öneriler alan ebeveynlerin stres düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (720). Sadece hastalık değil, izlemde gereken besin yükleme testleri de çocuklar gibi ailelerin yaşam kalitesini etkilemektedir; test günü anneler endişeli olduklarını bildirmekle birlikte, besin yükleme testi yapılarak besin alerjisinin devam ettiğinin ya da tolerans geliştiğinin kesinleştirilmesi, ilerleyen günlerde yaşam kalitelerini olumlu etkilemektedir (715) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Tek tek ebeveynlerle görüşüldüğünde özellikle tanı sonrasında adaptasyon, risk ile yaşamanın sorumluluğu ve alerjinin sosyal yönlerinin psikososyal açıdan önemli komponentler olduğu ortaya çıkmıştır. Besin alerjisinin ebeveynler üzerine psikososyal etkisi çocukta olan diğer kronik hastalıklara benzer; ebeveynin hastalıkla baş etmesi ve endişesi konusunda destek alması önemlidir (721) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Anne ve baba karşılaştırıldığında, anneler kendi yaşam kalitelerini daha kötü olarak değerlendirmektedir ve anksiyete düzeyleri daha yüksektir. Anne ve babalar arasındaki bu fark, aile içinde stres kaynağı olabilmektedir. Anneler, besin alerjisi olan çocuklarının yaşam kalitesinin, çocukların kendilerinin bildirdiğinden daha kötü olduklarına inanmaktadırlar (712) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Ailelerin besin alerjisi tedavisindeki yeterliliği, anksiyete düzeyleri ve psikososyal etkilenimleri incelendiğinde farklı şemalar ortaya çıkar. Bir grupta aile ve çocuğun tedavi ve reaksiyonlara müdahale konusunda yetkinliğinin yüksek olduğu, endişe düzeylerinin ortalama olduğu gözlenmiş ve dengeli grup olarak sınırlanmışlardır. Bir grupta ise, tedavi ve reaksiyonlara müdahale konusunda yetkinliğinin yüksek olmasına karşın endişe düzeyinin çok yüksek olduğu görülmüştür. Bir başka grupta ise tedavi ve reaksiyonlara müdahale konusunda yetkinliğinin düşük, anksiyete düzeyinin de düşük olduğu görülmüştür. Bu adaptasyon mekanizmalarından yaşam kalitesinin anksiyete düzeyi yüksek olan gruplarda daha çok bozulduğu, son grupta en az etkilendiği gösterilmiştir. Besin alerjisine verilen tüm bu psikososyal yanıtlar farklı adaptasyon mekanizmalarına işaret etmektedir ve bunlar besin alerjisi nedeniyle izleme alınan çocukların tedavi süresinde gözetilmelidir. Besin alerjisinin etkin tedavisine katkıda bulunabilmek ve psikososyal adaptasyon arasında bir dengenin oturtulması gereklidir (722) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Besin alerjisi için yapılan oral immünoterapi, tedavi sonuçlanmadan, yani henüz besin maddesine kalıcı tolerans oluşmadan bile, ebeveyn yaşam kalitesinde olumlu değişime neden olmaktadır (723) **(Kanıt düzeyi: I)**. Bu olumlu değişimin 10 yaşından daha büyük olan ve dörtten fazla besine alerjisi olan çocukların ebeveynlerinde daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında solunum yolu yakınması olan çocukların ebeveynlerinde yaşam kalitesindeki iyileşme daha düşük olmuştur (724) **(Kanıt düzeyi: III)**.

Ölçekler

Besin alerjisinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere beş adet ölçek bulunmaktadır. Bunların üç tanesi hastanın kendisine yönelik anketlerdir: Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ) (Besin Alerjisi Yaşam Kalite Anketi) çocuklar için, ergenler için ve erişkinler için olmak üzere. İki anket ise ebeveynlere yöneliktir: ilk 12 yaşındaki çocukların ve 13-17 yaş arası çocukların ebeveynleri için olmak üzere (16).

FAQLQ-CF, 8-12 yaşları arasında besin alerjisi olan çocukların yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilmiş, 1-7 arasında Likert skala üzerinden yanıtlanan, 24 sorudan oluşan bir ankettir. Geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olan bu kısa anket klinik araştırmalarda kullanılabilir (726).

FAQLQ-TF, 13-17 yaş arasında besin alerjisi olan çocuklar için geliştirilmiş, 1-7 arasında Likert skala üzerinden yanıtlanan, 28 sorudan oluşan ve yapısal geçerliliği ve iç tutarlığı gösterilmiş bir ankettir (727).

İlk 12 yaştaki çocukların yaşam kalitesini değerlendirmek için ebeveynler tarafından doldurulan FAQLQ-PF, üç temel alt puandan oluşur: genel duygusal etki, besin anksiyetesi, sosyal ve diyet kısıtlamaları. Toplam puan, bu üç alt puanın ortalaması alınarak hesaplanır. Bu anket zaman içindeki değişikliklere duyarlıdır, besin alerjisi olanlar için gerçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Minimal değişim kesme noktası 0.5 olarak belirlenmiştir (728).

FAQLQ-PB, besin alerjisi olan çocuk sahibi olmanın ebeveynin yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen 17 soru ve iki ek beklenti sorusundan oluşan bir ankettir. Geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olup tedavi yanıtı araştırmalarında kullanılabilir (729).

Besin alerjisi semptomlarının psikolojik etkilerini ölçmeyi amaçlayarak geliştirilen "Scale of psychosocial factors in food allergy" (SPS-FA) dokuz sorudan oluşan, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş bir ölçektir. Yaşam kalitesi, kriz ve sosyal etkiler olmak üzere üç temel alt etkiyi ölçmeyi hedefler. Ölçekte alınan daha yüksek puan, hasta ve bakıcının psikososyal olarak, besin alerjisi semptomlarından daha çok etkilendiğini gösterir (730).

Yaşam kalitesi dışında, çocuk ve ebeveynlerin besin alerjisi tedavisindeki yetkinlikleri, adaptasyon mekanizmaları, endişe yanıtlarını değerlendirmek için "Food Allergy Management and Adaptation Scale" (FAMAS) adında tedavi bilgisi ve anksiyete ile ilgili 12 farklı alt puanı olan ve alt gruplarının her biri dokuz puan üzerinden değerlendirilen bir ölçek geliştirilmiştir. Ancak bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği için ileri çalışmalar henüz tamamlanmamıştır (731).

Sonuç:

Besin alerjisi olan çocuklar ve onların birincil bakıcılarında hem psikososyal durum hem de yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Özellikle psikososyal gelişim sürecindeki çocuklarda bu etkilenim daha belirgin ve daha uzun süreli etkilere sahip olabilir. Bu nedenle belirli aralıklarla hem besin alerjisi olan çocukların hem de birincil bakıcıların psikososyal destek gereksinimi olup olmadığı açısından değerlendirilmeleri önerilebilir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

E. BESİN KATKI MADDELERİ ALERJİSİ

Besin katkı maddeleri; besinlerin tadını, rengini, yapısını ve kalitesini geliştirmek için besinlere ilave edilen, başlıca renk ve tat verici, kıvam arttırıcı, emülgatör, stabilizatör etkili, antioksidan ve koruyucu etkili hayvan veya bitkilerden hazırlanan doğal maddelerle kimyasal olarak geliştirilen yapay maddeleri kapsamaktadır (119).

Besin katkı maddelerinin kronik spontan ürtiker, atopik egzama, astım gibi kronik alerjik hastalıklarla ilişkisini araştıran az sayıda çalışma yanı sıra bazı besin katkı maddelerinin anafilaksiye yol açtığını ortaya koyan vaka sunumları bulunmaktadır (119). Ayrıca katkı maddelerinin hipotansiyon, karın ağrısı ve ishal gibi kesin bir hastalıkla ilişkilendirilmeyen semptomlara yol açabildiği ve daha çok hafif deri belirtilerine neden olduğu bildirilmiştir (732-734). Psödoalerjik reaksiyonlar özellikle kronik ürtiker, tekrarlayan anjiyoödem atakları yaşayan hastalarda ya da

alerjik olmayan astımlılarda görülmektedir. Ayrıca atopik dermatit belirtilerinin ise psödoalerjenlerle kötüleştiği öne sürülmüşse de bu tartışmalı bir durumdur (735).

Prevalans

Besinlerin içindeki katkı maddelerinin çeşitliliği yanı sıra çok değişken semptomlara neden olmaları ve bu belirtilerin hastalıklarla ilişkilendirilememesi, basit standart tanı metotlarının belirlenmemiş olması gibi nedenlerle besin katkı maddelerine bağlı alerjinin prevalansı bilinmemektedir. Besin katkı maddeleri yaygın kullanılmalarına rağmen genel toplumda istenmeyen reaksiyonlara %0.01-0.2, atopiklerde ise %2-7 sıklıkta neden olmaktadır (736,737). Çocuklarda besin katkı maddelerine bağlı reaksiyon prevalansı %1-2, atopik çocuklarda ise açık yükleme testi ile %7, ÇKPKBYT ile %2 olarak saptanmıştır (119,738). Erişkinlerde ÇKPKBYT testi ile besin katkı maddelerine bağlı psödoalerjik reaksiyonlar %0,2 olarak bulunmuştur (269). Ülkemizde besin katkı madde alerjisinin prevalansı genel erişkin popülasyonda anket ve ÇKPKBYT yöntemiyle araştırılmış ve %0.04 (5/11816) sıklıkta bulunmuştur (270).

Besin katkı maddelerine karşı alerjik belirtiler belirli risk gruplarında daha çok bildirilmektedir. Kronik spontan ürtikerli erişkin hastalarda ise besin katkı maddelerine karşı duyarlılık ÇKPKBYT ile araştırılmış ve %1'in altında saptanmıştır (739). Bu oran hastaların kullanmakta olduğu ilaçların kesildiği ve tek kör yükleme testinin kullanıldığı çalışmalarda yanlış olarak daha yüksek bildirilmiştir (740). Sülfite duyarlı astım, astımlı hastaların %5'inden azında görülebilen bir durumdur (741). Özellikle steroide bağımlı astımda, belirgin havayolu aşırı duyarlılığı olanlarda sülfit duyarlılığı riski daha fazladır (741-743).

Besin katkı madde alerjisinin mekanizması

Alerjik reaksiyonlar IgE aracılı, IgE'den bağımsız ya da her ikisinin birlikte rol aldığı reaksiyonlar şeklinde gelişir (733). Alerjik reaksiyonların çoğunda IgE dışı yolakların önemli olduğu çok çeşitli mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir (744). Özellikle besin katkı maddeleri, immünolojik mekanizmaların rol oynamadığı, yapısal değişikliklere ve toksik etkilere bağlı olmayan alerjik belirtileri taklit edebilen besin intoleransı reaksiyonlarına, diğer adıyla 'psödoalerjik reaksiyonlara' neden olabilirler (735,745). Bu reaksiyonlarda histamin metabolizmasındaki değişikliklerin rol oynadığı öne sürülmüştür (735).

IgE aracılı mekanizmayı açıklamak amacıyla hazırlanan fare modelinde toleransta rol oynayan dendritik hücrelerin göçü, maruz kalınan katkı maddelerinin dozu ve çeşitliliği ile orantılı şekilde etkilenmiş, oral toleransın azalmasıyla IgE aracılı alerjik reaksiyonların geliştiği gösterilmiştir (746). Besin katkı maddelerine bağlı IgE aracılı reaksiyonlar bazı doğal katkı maddelerine karşı spesifik IgE oluşumuyla gelişmektedir. Ancak çoğu sentetik katkı maddesi ise hapten olarak rol oynayıp taşıyıcı proteine bağlanmaktadır (747).

Besin katkı madde alerjisinde tanısal testler

Besin katkı maddelerine bağlı alerjide tanı, klinik tablo ve maruz kalınan katkı maddelerinin çeşitliliği nedeniyle hastalardan anamnezin zor alınması, güvenilir tanı koydurucu deri testleri ve kan testlerinin yokluğu ve yükleme testlerinin standart olmaması gibi nedenlerle oldukça karmaşık olabilmektedir (733).

Anamnezde dikkat edilecek noktalardan biri hastalarda birbiriyle ilişkisiz birden fazla besine bağlı semptomların gelişmesi ve hastaların evde hazırlanan besinleri rahatça tüketebilirken hazır gıdalarda şikâyet yaşamasıdır (737). Öncelikle temel besin maddeleri, kaza ile maruziyetler de göz önünde tutularak dışlanmalıdır. Besin paketlerinin içeriği iyi bir şekilde incelenmeli, gerekirse üretici firma ile kontakt kurulmalı ya da söz konusu besinin içeriği bir laboratuvarda araştırılmalıdır (744) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).** Fizik muayene, semptomların değerlendirilmesi ve özellikle ayırıcı tanının yapılabilmesi için önemlidir.

Deri prik testleri, besin alerjenlerinden ticarî ekstreler hazırlanırken proteinlerin enzimatik yıkıma uğraması ve besin katkı maddelerine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarında IgE aracılı mekanizmaların daha az rol oynaması nedeniyle tanıda daha az yardımcıdır (748) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Ancak özellikle karmin, annatto, safran, mannitol gibi bazı doğal katkı maddelerinde deri testleri ve in vitro testler faydalı olabilmektedir (733). Besinlere bağlı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını araştırmak amacıyla kullanılan atopi yama testi, bir çalışmada atopik egzaması olan çocuklarda besin katkı maddelerinin rol oynadığını göstermiştir (749) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

BAT, özellikle kronik spontan ürtikeri olan hastalarda kullanılmakta olunan antihistamin gibi ilaçların kesilmeksizin yaşadıkları alerjik belirtilerin besin katkı

maddeleriyle ilişkisini araştıran, besin yükleme testine alternatif olabilecek bir tanı yöntemidir. Semptomları besin katkı maddeleriyle ilişkili olduğu düşünülen kronik spontan ürtikerli hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünde BAT ile test edilen 15 katkı maddesinden en az birine karşı pozitif yanıt saptanmıştır (750) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**. Ancak sonuçlar besin yükleme testi ile karşılaştırıldığında BAT'ın yalancı negatif sonuç verebileceği gösterilmiştir (751) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Tanıda en önemli yöntem, katkı maddesinden fakir bir beslenmeyi takiben yapılan besin yükleme testidir. Bu yöntem akut ürtiker gibi kesin durumlarda yol gösterici olurken kronik ürtiker gibi ataklar halinde seyredebilen durumlarda ise daha az bilgi verir (752). Bu durum kronik ürtikerin aktif ya da sessiz olduğu dönemlerde yükleme testlerinin farklı sonuç verebilmesiyle açıklanmaktadır.

ÇKPKBYT altın standart kabul edilen bir tanı metodudur. Yükleme testi sayısını azaltmak için ilk olarak katkı maddeleri karışım halinde verilmeli, test pozitif saptandığında şüpheli katkı maddeleri tek tek uygulanmalıdır. Literatürdeki ÇKPKBYT metotları birbirinden oldukça farklıdır ve uluslararası kabul edilen tek bir metot henüz bulunmamaktadır. İdeal yöntemin katkı maddelerinin birikici ve sinerjistik etkileri nedeniyle bireylerin günlük hayatta maruz kaldıkları katkı maddesi yelpazesini ve miktarlarını göz önünde tutması gerekmektedir (733) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Kronik spontan ürtikerli hastalarda psödoalerjenden fakir diyet ile düzelmeyi takiben hastaların en az 48 saat kadar kısa etkili antihistaminleri, bir hafta kadar ikinci kuşak antihistaminleri, üç hafta kadar ise sistemik steroidleri kesilmeli ve semptomsuz bir dönemde hastaya gerekli bilgilendirme yapılıp onam alındıktan sonra yükleme testine başlanmalıdır (735) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. 24 saat ya da daha kısa süreyle antihistaminlerin kesilmesi ise yalancı pozitif sonuçlara neden olabildiğinden tercih edilmemelidir. Bir diğer yöntem ise antihistaminlerin kronik ürtikeri kontrol eden en düşük etkin dozda devam edilmesidir. Yükleme testi açlığı takiben sabah saatlerinde uygulanmalıdır (752).

Yükleme testi belirli bir psödoalerjenden şüphelenilmiyorsa ilk gün katkı maddelerinden, biyolojik aminlerden ve doğal aromalardan oluşan psödoalerjenden zengin açık bir diyet şeklinde uygulanır. Belirtiler başlamamışsa ikinci gün aynı diyete devam edilir. Bu tür bir yükleme testi hastalarda sistemik reaksiyonlara yol açabilir ve 16 ile 24 saat sürebilir. Hastaların ürtiker, anjiyoödem gibi objektif semptomları tedavi edildikten sonra katkı maddeleri karışım halinde kapsül içinde ÇKPKBYT şeklinde hastaya verilmelidir. Eğer bu yöntemle hastalarda semptom gelişirse katkı maddeleri tek tek ÇKPKBYT şeklinde provoke edilmelidir. Eğer anamnezdeki reaksiyon astım ya da anafilaksi gibi ciddi bir klinik tablo ise ÇKPKBPT, katkı maddelerinin karışım hali yerine tek tek titre edilerek verilmesiyle yapılır (735) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**.

Yükleme testine reaksiyona yol açtığı bilinen en düşük dozdan bir logaritmik doz daha düşük doz ile başlanmalıdır. Eğer reaksiyona yol açan doz bilinmiyorsa hastanın öyküsünde tükettiği tahmini miktar hesaplanarak verilecek doz belirlenmelidir. Tipik olarak iki kat artan dozlar 30-60 dakika aralarla verilmelidir (752).

Semptomların geç başlaması nedeniyle her bir katkı maddesi ayrı günde test edilmelidir. Psödoalerjenden zengin diyetle reaksiyon yaşayan ancak karışım halinde ÇKPKBPT'de belirti gelişmeyen hastalara her üç günde bir semptom oluşuncaya kadar yasaklı besinler tek tek yedirilmeli ve bireysel olarak her hastada semptoma yol açan besin bulunmalıdır. Plasebo dozları, aktif dozlarla eşit dozlar halinde ya da seyrek objektif semptomu gelişen, korku faktörünün rol oynamadığı hastalarda bir plasebo, dört aktif doz şeklinde ayarlanmalıdır. Plaseboyla reaksiyon yaşayan hastalarda plasebo dozları arttırılmalıdır (735) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Çok sayıda plasebo dozu rastgele şekilde yükleme testi sırasında uygulanırsa çalışma sonucunun güvenirliğinin arttığı kabul edilir (24). Egzersize bağlı psödoalerjik reaksiyon yaşayan hastalarda ise oral yükleme testini takiben 45-60 dakikalık egzersiz yapılmalıdır (735) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)**. Plasebo kontrollü yükleme testi negatif sonuçlandığında tanının doğrulanması için besin katkı maddesini içeren açık bir öğün yedirilmelidir (752).

Ürtiker lezyonlarının değerlendirilmesinde tüm vücudun 'dokuzlar kuralı'na göre bölgelere ayrılıp skorlanması önerilmektedir (753). Eğer kronik spontan ürtikerli hastalarda belirli katkı maddelerinden şüpheleniliyorsa önce bu katkılarla yükleme testi yapılmalı, klinik belirtiler oluşmaz ise takip eden iki gün boyunca psödoalerjenden zengin diyet verilmelidir (735) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).**

Astımlı hastalarda ise yükleme testi öncesinde astım kontrolü sağlanmış olmalı ve FEV1>1.5 L ya da >%70 ölçülmelidir. Hastalar yükleme testi günü kullanmakta oldukları inhale ya da oral beta-agonist ilaçlara, antikolinerjiklere ara vermelidirler. İnhale salmeterol en az 24 saat kadar, birinci kuşak antihistaminler 24-72 saat kadar kullanılmamalı, kromonlar 48 saat önceden ve ikinci kuşak antihistaminler ise bir hafta kadar önceden kesilmelidir. Yükleme testi sırasında pozitif yanıt FEV1 değerinin bazale göre en az %20 kadar düştüğü değerdir (752).

Sülfite duyarlı astımlı hastalarda genellikle kurutulmuş meyve ya da şarap ile reaksiyon öyküsü bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi olabilir (742). Tanı konulması gerekli olduğunda bu reaksiyonlar IgE aracılı olmadığından tanıda deri testlerinin yararlı olmadığı düşünülerek besin yükleme testi kullanılır. ÇKPKBYT testinde sülfit dışındaki besin katkı maddelerinin astım semptomlarına yol açmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle astımlı hastalarda sülfit dışındaki besin katkı maddeleriyle yükleme testleri ya da bunlardan kaçınma önerilmemektedir (754-756). Sülfit ile yükleme testleri ise standart değildir. Bu amaçla metabisülfit, nötral ya da asidik solüsyon halinde veya daha tercih edilen bir yöntem olarak kapsül içinde verilebilir (757).

Psödoalerjenden fakir diyet, özellikle gastroduodenal permeabilitesi artmış kronik spontan ürtikerli hastalarda semptomların katkı maddeleriyle ilişkisini ortaya koymak için tanı amacıyla kullanılmıştır. Kronik spontan ürtikerli hastalarda dört haftalık psödoalerjenden yoksun diyet önerilir. Bu diyetle belirtileri düzelmeyen hastalara beş ile yedi gün boyunca oligoalerjenik diyet verilebilir (735) **(Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).** Ancak psödoalerjenden fakir beslenmenin gerçek hayatta dengeli beslenmeyi bozabileceği ve bu nedenle uygulanmasının zor olduğu gözlenmiştir (754). Çalışmalarda dört haftalık diyetin beslenme bozukluğuna yol açmadığı ileri sürülmüştür (735).

Besin katkı maddesi alerjisinde tedavi

Besin katkı maddelerine bağlı alerjinin kanıtlandığı hastalarda tedavi alerji hekimi ve diyetisyen gözetiminde başlıca söz konusu katkı maddesinin tüketilmemesini sağlamaktır. Ortalama üç ile beş haftalık bir diyet döneminde hastanın semptomlarının düzelmesi tanıyı destekler. Katkı maddeleriyle yapılan bir seri yükleme testinde semptomların gelişmesi ise tanıyı koydurur. Bu hastalar sadece içeriğini bildikleri ev yapımı gıdaları tüketmeli ve tüm katkı maddeli ticarî gıdaları diyetlerinden çıkarmalıdır (733).

Ürtiker, kaşıntı, rinit gibi hafif semptomların tedavisinde antihistaminler faydalıdır. Günlük antihistamin profilaksisi ya da katkı maddesi öncesinde premedikasyon olarak tüketilen antihistaminler, bazı hastalarda söz konusu katkı maddelerini sorunsuz tüketebilmelerini sağlayabilir (758). Astımı olan hastaların katkı maddelerine bağlı semptomları alevleniyorsa inhalerlerini kullanmaları tavsiye edilmelidir. Katkı maddesine bağlı anafilaksi tarif eden hastalar ise yanlarında mutlaka adrenalin oto-enjektör ve durumu bildirir bir kart ya da künye taşımalı ve acil durumda ne yapmaları konusunda eğitilmelidirler (759). Katkı maddeleriyle desensitizasyon ise hiç bildirilmemektedir (733).

Katkı maddelerinin kronik ürtikere neden olduğunu gösteren veriler ikna edici olmadığı için kronik spontan ürtikerli hastaların katkı maddesi içeren besinleri öğünlerinden çıkarmaları rutin olarak önerilmemektedir (739,760) **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

Sülfitler, sülfitlere bağlı daha önce reaksiyon geçirmiş olan astımlı hastalarda yasaklanmalıdır. Tüm astımlı hastaların sülfit içeren besinleri diyetlerinden çıkarması ise önerilmemektedir. Sülfitler astımı tetiklediği kanıtlanmış tek besin katkı maddesidir **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 1986 yılında taze meyvelerde ve patates dışındaki sebzelerde sülfit kullanımını yasaklamıştır. Ayrıca içeriğinde 10 ppm'den fazla sülfit bulunan paketli gıdaların ve alkollü içeceklerin üzerinde sülfit miktarının belirtilmesi gerekmektedir (752).

Annato ve karminin anafilaksiye yol açtığı bildirilmektedir. Besin katkı maddelerine bağlı istenmeyen etkiler tarif eden hastalarda karmin ve annato boyalarına karşı duyarlılık araştırılmalıdır. Ayrıca erythritol, guar sakızı, psylium, carrageenan, lupine, pectin, gelatin, mycoprotein ve bazı baharatlara bağlı anafilaksi bildirilmiştir (752). Sebebi açıklanamayan anafilakside doğal besin katkı maddeleri, baharatlar araştırılmalıdır. **(Kanıt düzeyi: II, Öneri düzeyi: B)**. Beslenme sırasında sebebi açıklanamayan anafilaksi durumunda besinlerin içinde bulunan doğal besin katkı maddeleri akla getirilmelidir (119) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C).**

Alerjik belirtilerle besin katkı maddeleri arasında bir ilişki göstermeyen çalışmalara rağmen ÇKPKBYT uygulanmış vaka bildirilerinde belirli katkı maddelerine bağlı alerjik reaksiyonlar tespit edilmiştir. Monosodyum glutamat ile geç anjiyoödem, BHA/BHT ve aspartam ile ürtiker tespit edilmiştir (752). Klinisyenler tanı testleri uygulanıncaya kadar katkı maddelerine bağlı reaksiyon geçirmesi muhtemel hastalarda kaçınma yöntemleri uygulayabilir (119) **(Kanıt düzeyi: III, Öneri düzeyi: C)**.

KAYNAKLAR

1. Vickery BP, Burks W. Oral immunotherapy for food allergy. Cur Opin Pediatr 2010;22:765-770.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-836.
3. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am 2006;90:97-127.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126:S1-58.
5. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy 1995;50:623-635.
6. Wood R. Advances in Food Allergy in 2015. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1541-1547.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125: S116-25.
8. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2007;120:638-646.
9. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol 2010;126:798-806.
10. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban school children in the eastern Black Sea region of Turkey. Clin Exp Allergy 2009;39:1027-1035.
11. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol 2016;169:171-180.
12. Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. Immunol Allergy Clin N Am 2012;32:35-50.
13. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. Allergol Int 2017;66:248-264.
14. Bock SA, Sampson HA. Evaluation of Food Allergy In: Pediatric Allergy: Principles and Practice 3rd Edition. eds Leung D, Szefler S, Bonilla F, Akdis C, Sampson H. China, Elsevier 2016: 371-376.
15. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-1025.
16. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:76-86.
17. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. Scand J Immunol 2009;70:505-515.
18. Brugman S, Perdijk O, van Neerven RJ, Savelkoul HF. Mucosal Immune Development in Early Life: Setting the Stage. Arch Immunol Ther Exp 2015;63:251-268.
19. Kiyono H, Fukuyama S. NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol 2004;4:699-710.
20. Bienenstock J, McDermott MR. Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues. Immunol Rev 2005;206:22-31.
21. Zuercher AW, Coffin SE, Thurnheer MC, Fundova P, Cebra JJ. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses. J Immunol 2002;168:1796-803.
22. Prakken BJ, van der Zee R, Anderton SM, van Kooten PJ, Kuis W, van Eden W. Peptide-induced nasal tolerance for a mycobacterial heat shock protein 60 T cell epitope in rats suppresses both adjuvant arthritis and nonmicrobially induced experimental arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:3284-3289.
23. Bienenstock J, Johnston N, Perey DY. Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. Lab Invest 1973;28:686-692.
24. Sminia T, van der Brugge-Gamelkoorn GJ, Jeurissen SH. Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). Crit Rev Immunol 1989;9:119-150.
25. Randall TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function. Adv Immunol 2010;107:187-241.
26. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. Eur J Pharmacol 2011;668:S16-32.
27. Jones RM, Neish AS. Recognition of bacterial pathogens and mucosal immunity. Cell Microbiol 2011;13:670-676

28. Qiu J, Zhou L. Aryl hydrocarbon receptor promotes RORγt^{+} group 3 ILCs and controls intestinal immunity and inflammation. Semin Immunopathol 2013;35:657-670
29. Rath E, Berger E, Messlik A, Nunes T, Liu B, Kim SC, et al. Induction of dsRNA-activated protein kinase links mitochondrial unfolded protein response to the pathogenesis of intestinal inflammation. Gut. 2012;61:1269-1278.
30. Araki K, Ellebedy AH, Ahmed R. TOR in the immune system. Curr Opin Cell Biol 2011;23:707-15.
31. Qiu J, Heller JJ, Guo X, Chen ZM, Fish K, Fu YX, et al., The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells. Immunity 2012;36:92-104.
32. Suzuki K, Fagarasan S. Diverse regulatory pathways for IgA synthesis in the gut. Mucosal Immunol 2009;2:468-471.
33. Cerutti A, Cols M, Gentile M, Cassis L, Barra CM, He B, et al. Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. Ann N Y Acad Sci 2011;1238:132-144.
34. Morrow AL, Rangel JM. Rangel. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. Semin Pediatr Infect Dis 2004;15:221-228.
35. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:207-213.
36. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. Pediatr Clin North Am 2015;62:1523-1529 .
37. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:576-84; quiz 585-586.
38. Castro-Sánchez P, Martín-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. Br J Nutr 2013;109:S3-11.
39. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. Curr Biol 2013;23:R389-400.
40. Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective. Immunol Rev 2015;268:139-159.
41. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. Benef Microbes 2010;1:367-82.
42. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming Pediatr Res 2011;69:465-472.
43. Maslak İC, Başaran AE, Bingöl A. Türkiye Klinikleri, Besin Alerjileri özel sayısı 2016;12:1.
44. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-819.
45. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:234-240.
46. Mari A. Importance of databases in experimental and clinical allergology. IntArch Allergy Immunol 2005; 138: 88–96.
47. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergenin plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. Int Arch Allergy Immunol 2000; 122: 20-32.
48. Lin J, Sampson HA. The role of immunoglobulin E-binding epitopes in the characterization of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:357e63.
49. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. Allergol Int. 2015;64:332-343.
50. Moreno FJ. Gastrointestinal digestion of food allergens: effect on their allergenicity. Biomed Pharmacother 2007;61:50-60.
51. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1301-8; quiz 1309-1310.
52. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. Allergol Int 2009;58:485-491.
53. Andersen MB, Hall S, Dragsted LO. Identification of european allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. Clin Rev Allergy Immunol 2011;41:4-19.
54. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, Nowak-Wegrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. Allergy 2010;65: 283-289.
55. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. Clin Exp Allergy 2010;40:1561-70.
56. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. J Allergy Clin Immunol 2008;122:977-983.
57. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. Allergy 2007;62:758-765.
58. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:583-588.
59. Martos G, Lopez-Exposito I, Bencharitiwong R, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Mechanisms underlying differential food allergy response to heated egg. J Allergy Clin Immunol 2011;127:990-997.
60. Wal JM. Bovine milk allergenicity. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:S2-11.
61. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. Allergy 2008;63: 882-90.
62. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1191-1194.

63. Bleumink E, Young E. Identification of the atopic allergen in cow's milk. Int Arch Allergy Appl Immunol 1968;34:521-543.
64. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2001;31:1599-1606.
65. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol 2011;128:125-131.
66. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, Giuffrida MG, et al. Antigenic determinants of bovine serum albumin. Int Arch Allergy Immunol 2001;126:188-195.
67. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1315-1321.
68. Salcedo G, Quirce S, Diaz-Perales A. Wheat allergens associated with Baker's asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:81-92;quiz 94.
69. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. Clin Exp Allergy 2008;38:1712-1726.
70. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 1995;96:341-351.
71. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:594-602.
72. Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T. Identification of a major peanut allergen, Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. J Allergy Clin Immunol 1991;88:172-179.
73. Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, Charlop-Powers Z, Grishina G, Yoo S, et al. The major allergen from peanut, Ara h 1, is a ligand of DC-SIGN. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S87.
74. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. Clin Exp Allergy 2004;34: 583-590.
75. Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, West CM, Sampson HA, Burks AW, et al. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. J Clin Invest 1999;103:535-542.
76. Kleber-Janke T, Crameri R, Scheurer S, Vieths S, Becker WM. Patient-tailored cloning of allergens by phage display: peanut (Arachis hypogaea) profilin, a food allergen derived from a rare mRNA. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2001;756:295-305.
77. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1410-1417.
78. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:270-275.
79. Masilamani M, Commins S, Shreffler W. Determinants of food allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2012;32:11-33.
80. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1- related PR-10 protein in soybean, SAM22. J Allergy Clin Immunol 2002;110:797-804.
81. Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka A, Söderström L, et al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. J Allergy Clin Immunol 2011;128:673-675.
82. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. Acta Paediatr Scand 1992;71:815-819.
83. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, Ojeda I, Munoz FM, Esteban MM. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. Allergy 1995;50:257-261.
84. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. J Allergy Clin Immunol 2004;114:159-165.
85. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, Keller W, Sperr WR, Valent P, et al. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. J Immunol 2002;168:4576-4584.
86. Mondoulet L, Paty E, Drumare MF, Ah-Leung S, Scheinmann P, Willemot RM, et al. Influence of thermal processing on the allergenicity of peanut proteins. J Agric Food Chem 2005;53:4547-4553.
87. Van Do T, Hordvik I, Endresen C, Elsayed S. The major allergen (parvalbumin) of codfish is encoded by at least two isotypic genes: cDNA cloning, expression and antibody binding of the recombinant allergens. Mol Immunol 2003;39:595-602.
88. Perez-Gordo M, Lin J, Bardina L, Pastor-Vargas C, Cases B, Vivanco F, et al. Epitope mapping of atlantic salmon major allergen by peptide microarray immunoassay. Int Arc Allergy A Imm 2011;157:31-40.
89. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:270-277.
90. Lopata AL, O'Herir RE, Lehrer SB. Shellfish allergy. Clin Exp Allergy 2010;40: 850-858.
91. Audicana MT, Kennedy MW Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hyersensitivity. Clin Microbiol Rev 2008;21:360-379.
92. Sicherer SH. Clinical implications of crossreactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001;108:881-890.
93. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. J Allergy Clin Immunol 2004;113:821-30.

94. Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC. Identification of a crossreactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. Int Arch Allergy Immunol 1994;105:56-61.
95. Nowak-Wegrzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to foods. In; Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'hehir RE. Middleton's Allergy Principles and Practice, Saunders Elsevier, Canada,(8th ed) 2014;2:1310-1339.
96. Cengizlier R. Besin alerjisinde tanı; klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2016;12:8-13.
97. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. N Engl J Med. 2008;358:28-35.
98. Shreffler WG, Lencer DA, Bardina L, Sampson HA. IgE and IgG4 epitope mapping by microarray immunoassay reveals the diversity of immune response to the peanut allergen, Ara h 2. J Allergy Clin Immunol 2005;116:893-899.
99. Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, Nowak-Wegrzyn A, Shreffler WG, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:695-702.
100. Reimann HJ, Ring J, Ultsch B, Wendt P. Intragastral provocation under endoscopic control (IPEC) in food allergy: mast cell and histamine changes in gastric mucosa. Clin Allergy 1985;15:195-202.
101. Buisseret PD, Youlten LF, Heinzelmann DI, Lessof MH. Prostaglandin-synthesis inhibitors in prophylaxis of food intolerance. Lancet 1978;1:906-908.
102. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:214-219.
103. Untersmayr E, Vestergaard H, Malling HJ, Jensen LB, Platzer MH, Boltz-Nitulescu G, et al. Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy. J Allergy Clin Immunol 2007;119:711-717.
104. Tam JS. Cutaneous Manifestation of Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37:217-231.
105. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. Allergy 2009;64:1023-1029.
106. Özdemir Ö. Çocuklarda besin alerjisinin değişik klinik görünümleri. Asthma Allergy Immunol 2014;12:70-82.
107. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561-567.
108. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics 1987;79:683-688.
109. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:59-64.
110. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med. 1992;327:380-384.
111. Doğru M, Bostancı İ, Özmen S, Giniş T, Şenol HD. Çocuk Alerji Kliniği'nde İzlenen Anafilaksili Olguların Özellikleri. J Curr Pediatr 2017;15:12-18.
112. Mısırlıoğlu ED, Vezir E, Toyran M, Capanoğlu M, Güvenir H, Civelek E, et al. Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy. Allergy Asthma Proc 2017;38:38-43.
113. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:191-193.
114. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1016-1018.
115. Ünsel M, Ardeniz Ö, Gökmen NM. Erişkin yaşta başlayan yumurta alerjisi. Asthma Allergy Immunol 2013;11:128-130.
116. Şenbaba E, Çatal F, Topal E. Karaciğer transplantasyonu sonrası yumurtaya karşı gelişen anafilaksi: olgu sunumu. Asthma Allergy Immunol 2014;12:180-182.
117. Esquivel A, Buss WW. Anaphylaxis Conundrum: A Trojan Horse Phenomenon. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:325-329.
118. Feldweg AM. Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:283-8.
119. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food Allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-1025.
120. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. Clin Exper Allergy 2011;41:1001-1011.
121. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. World J Methodol 2015;5:31-50.
122. Skypala IJ, Bull S, Deegan K, Gruffydd-Jones K, Holmes S, Small I, et al. The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy: a survey of UK adults aged 18-75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. Clin Exp Allergy 2013;43:928-940.
123. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. Allergy 2015;70:1079-1090.
124. Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:162-170.
125. Ma S, Sicherer SC, Nowark-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen food allergy syndrome in allegry practice. J Allergy Clin Immunol 2003;112:784-788.
126. Saunders S, Platt MP. Oral allergy syndrome. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2015;23:230-234.

127. Bird JA, Lack G, Pery TT. Clinical management of food allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:1-11.

128. Mari A, Ballmer-Weber BK, Weith S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. Cur Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:267-73.

129. Asero R. Plant food allergies: a suggested approach to allergen resolved diagnosis in the clinical practice by identifying easily accesable sensitization markers. Int Arch Allergy Immunol 2005;138:1-11.

130. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1403-1406.

131. Gao Q, Ren YX, Liu YG, Ma L, Gu XH, Zhang WX, et al. Allergic march of Chinese children with infantil allergic symptoms: a prospective multi-center study. World J Pediatr 2017;13:335-340.

132. Lee S. IgE mediated food allergies in children: prevalence, triggers and management. Korean J Pediatr 2017;60:99-105.

133. Sampson HA, Burks AW. Adverse reactions to foods. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER es. Middleton's Allergy Principles&Practice, 7.ed. Mosby Elsevier 2009;2:1139-1167

134. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2014;133:291-307.

135. Simpson SI, Somerfield SD, Wilson JD, Hillas JL. A double-blind study for the diagnosis of cows' milk allergy. NZ Med J 1980;92:457-459.

136. Zhou H, Dai C, Pan J. Pediatric asthma and food allergy. Indian J Pediatr 2017;84:585-590.

137. Oehling A, García B, Santos F, Córdoba H, Diéguez I, Fernández M, et al. Food allergy as a cause rhinitis and/or asthma. J Invest Allergol Clin Immunol 1992;2:78-83.

138. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thevenin F. Asthma caused by food allergy. Rev Med Interne 1996;17:551-557.

139. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hyereosinophlic disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:357-75.

140. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD,et al. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. Gut 2015;64:1236-47.

141. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al, Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20 .

142. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta G, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013;108:679-92.

143. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5:335-358.

144. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TRJ. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci 1993;38:109-116.

145. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, Debruyn JC. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;57:72-80.

146. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. Am J Gastroenterol 2007;102:2627-2632.

147. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. Gastroenterology 2008;134:1316-1321.

148. Sugnanam KKN, Collins JT, Smith PK, Connor F, Lewindon P, Cleghorn G, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. Allergy 2007;52:1257-1260.

149. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 2007;133:1342-63.

150. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE mediated allergic airway diseases. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1090-1092.

151. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. Curr Opin Immunol 2010;22:795-799.

152. Malhotra N, Levine J. Eosinophilic Esophagitis: An Autoimmune Esophageal Disorder. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2014;44:335-340 .

153. Blanchard C, Simon D, Schoepfer A, Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: unclear roles of IgE and eosinophils. J Intern Med 2017;281:448-457.

154. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. N Eng J Med 2015;373:1640-1648.

155. Rodrigues M, Amico MF, Patino FR, Barbieri D, Daniao AO, Sipahi AM. Clinical manifestations, treatment and outcomes of childen and adolescents with eosinophilic esophagitis.: J Pediatr (Rio J) 2013;89:197-203.

156. Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. Pediatrics 2010;126:e672-7.

157. Muir AB, Merves J, Liacouras CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2016;26:187-200.

158. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2009;104:716-721.

159. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:393-399.

160. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. Gastroenterol Clin North Am. 2014; 43:257-268.

161. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. Pediatr Radiol 2010;40:714-719.

162. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al, Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for esosinophilic gastrointestinal disease in the United States. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:300-306.

163. Chehade M, Magid M, Mofidi S, Nowak-WErgrzyn A. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical coure and long term follow-up J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:516-521.

164. Talley NJ, Shorter RG, Philips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990;31:54-58.

165. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes and resourse utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. Dig Liver Dis 2015;47:197-201.

166. Abou Rached A, El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. World J Gastrointestinal Pharmacology Therapeutics 2016;7:513-523.

167. Novembre E, de MM, Vierucci A. Foods and respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 1988;81:1059-1065.

168. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1076-1080.

169. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113:925-931.

170. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. J Pediatr 1989;115:23-27.

171. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. J Pediatr 1988;113:447-451.

172. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. Clin Exp Allergy 2015;45:255-264.

173. Burks W. Skin manifestations of food allergy. Pediatrics 2003;111:1617-1624.

174. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V; EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. Clin Exp Allergy 2008;38:161-168.

175. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. Arch Dermatol 1992;128:187-192.

176. Schloss O. Allergy to common foods. Trans Am Pediatr Soc 1915;27:62-68.

177. Talbot F. Eczema in childhood. Med Clin North Am 1918;1:985-996.

178. Blackfan K. A consideration of certain aspects of protein hypersensitiveness in children. Am J Med Sci 1920;160:341-350.

179. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. J Allergy Clin Immunol 2010;125:16-29 e1-11; quiz 30-1.

180. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. J Clin Invest 1994;94:870-6.

181. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1996;98:225-231.

182. Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-1494.

183. 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;55:281-5.

184. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. J Clin Invest 2004;113:651-657.

185. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:417-423.

186. Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. Gastroenterology 2007;132:1705-1717.

187. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2005;115:636-638.

188. Zitnik SE, Ruschendorf F, Muller S, Sengler C, Lee YA, Griffioen RW, et al. IL13 variants are associated with total serum IgE and early sensitization to food allergens in children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:551-555.

189. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. Lancet 1978;1:401-403.

190. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:13-19.
191. Wilson S, Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings, IV: absorption of unaltered egg protein in infants. Am J Dis Child 1935;50:49-54.
192. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. N Engl J Med 1984;311:372-376.
193. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:27-31.
194. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. N Engl J Med 1989;321:228-232.
195. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, Leung DY. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. J Clin Invest 1995;95:913-918.
196. Feuille E, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis and Enteropathy. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:50.
197. Uzuner N. Ölmez D., Babayiğit A. Gıda ile oluşan gastrointestinal sistem aşırı duyarlılık Reaksiyonları. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18:214-221.
198. Galip N, Hocaoğlu AB. Besin alerjilerinde tedavi; diyetin düzenlenmesi ve tolerans kontrolü. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2016;12:66-72.
199. Nowak -Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1114-1124.
200. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:22-6.
201. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:S58-60.
202. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. Hum Pathol. 1993;24:668-674.
203. Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015;36:172-184.
204. Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S, Dahlman-Höglund A, Hanson L LA, Magnusson O, et al. Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:879-887.
205. Sampson HA. Infantile colic and food allergy: fact or fiction? J Pediatr1989; 115:583-584
206. Majamaa H, Miettinen A, Laine S, Isolauri E. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor-alpha as non-invasive indicators of food allergy. Clin Exp Allergy 1996;26:181-187.
207. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. J Allergy Clin Immunol 2011;127:647-653
208. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. J Allergy Clin Immunol 2014;134:382-389.
209. Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. Mod Pathol 1990;3:5-10.
210. Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, Karttunen TJ, Mäki M. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. J Pediatr 2001;139:797-803.
211. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:6-17.
212. Bourrain JL. Occupational contact urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:39-46.
213. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:209-214.
214. Fisher AA. Contact urticaria from handling meats and fowl. Cutis 1982;30:726.
215. Fasano MB. Dermatologic food allergy. Pediatr Ann 2006;35:727-731.
216. Nicholson PJ, Llewellyn D, English JS; Guidelines Development Group. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. Contact Dermatitis 2010;63:177-186.
217. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. Allergy 2014;69:159-167.
218. Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. Rev Environ Health 2014;29: 195-206.
219. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. Australas J Dermatol 2008;49:1-11.
220. Amado A, Jacob SE. Contact dermatitis caused by foods. Actas Dermosifiliogr 2007;98:452-8.
221. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (Allium sativum L.): Adverse Effects and Drug Interactions in Humans. Mol Nutr Food Res 2007;51:1386-1397.
222. Bajaj AJ, Saraswat A. Systemic contact dermatitis. Int J Derm Venerol Leprol 2006;72:99-102.
223. Kaaber K, Sjolin KE, Menne T. Elbow Eruptions in Nickel and Chromate Dermatitis. Contact Dermatitis 1983;9:213-216.

224. Fonacier et al. Contact Dermatitis: A Practice Parameter Update 2015. J Allergy Clın Immunol Pract 2015;3:1-38
225. Mislankar M, Zirwas MJ. Low-nickel diet scoring system for systemic nickel allergy. Dermatitis 2013;24:190-198.
226. Templet J, John Patrick Welsh, Carrie Ann Cusack. Childhood Dermatitis Herpetiformis: A Case Report and Review of the Literature Cutis 2007;80:473-476.
227. Caproni M, Antiga, LE, Fabbri M.P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:633-638.
228. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. J Invest Allergol Clin Immunol 2006;16:268-270.
229. Kosann MK. Dermatitis herpetiformis. Dermatol Online J 2001;9:8.
230. Talarico DF, Metro DG. Presentation of dapsone-induced methemoglobinemia in a patient status post-bowel transplant. J Clin Anesthesia 2005;17:568-570.
231. Lee I, Barton TD, Goral S, Doyle AM, Bloom RD, Chojnowski D, et al. Complications related to dapsone use for Pneumocystis Jirovecii Pneumonia Prophylaxis in solid organs transplant recipients. Am J Transplantation 2005;5:2791-2795.
232. Damodar S, Viswabandya D, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults a report of 90 patients. Eur J Hematol 2005;75:328-331.
233. Alves-Rodrigues EN, Ribeiro LC, Dioz Silva M, Takiuchi A, Fontes CJ. Dapsone syndrome with acute renal failure during leprosy treatment: case-report. Am J Kidney Dis 2005;46:51-53.
234. Chalioulias K, Mayer E, Darvay A, Antcliff R. Anterior ischaemic optic neuropathy associated with dapsone. Eye 2006;20:943-945.
235. Bergmann MM, Caubet J-C, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:22-28.
236. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B et. al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:729-747.
237. Leung DY, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine 7th Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. McGraw Hill Medical, NewYork, 2008:146-158.
238. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103:282-289.
239. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2012;42:352-62.
240. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. Dermatology 1994;189:41-46.
241. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:383-96.
242. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1993;186:23-31.
243. Mohajeri S, Newman SA. Review of evidence for dietary influences on atopic dermatitis. Skin Therapy Lett 2014;19:5-7.
244. Eigenmann P, Sicherer S, Borkowski T, Cohen B, Sampson H. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998;101:E8.
245. Ring et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1045-1060.
246. Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C et al. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2007;24:1-6.
247. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. J Allergy Clin Immunol 2003;112:667-674.
248. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Dermatology 2007;214:61-67.
249. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van HO, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. BMJ 2003;326:1367.
250. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. Allergy 2009;64:276-278.
251. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006;61:969-987.
252. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. Clin Dermatol 2003;21:193-200.
253. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol 200;144:507-513.
254. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. Br J Dermatol 2006;154:579-585.

255. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. Exp Dermatol 2008;17:953-957.

256. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Br J Dermatol 2003;148:1212-1221.

257. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, et al. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema. Dermatology 1999;199:231-236.

258. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD003871.

259. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? Front Biosci 2009;14:4921-4931.

260. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:277-283.

261. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. Allergy 2006;61:202-205.

262. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema. Clin Exp Allergy 1992;22:440-446.

263. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, Minardi A, Scarcia G, Coradduzza G, et al. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. Allergol Immunopathol 2000;28:54-62.

264. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2007;120:164-170.

265. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. J Allergy Clin Immunol 2013;13:295-299.

266. Rance´ F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:279-284.

267. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M, et al.; Food Allergy Study Group (ATI) of the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. Clin Mol Allergy 2015;13:27.

268. Namork E, Fæste CK, Stensby BA, Egaas E, Løvik M. Severe allergic reactions to food in Norway: a ten-year survey of cases reported to the food allergy register. Int J Environ Res Public Health 2011;8:3144-155.

269. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. Allergy 2004;59:338-345.

270. Gelincik A, Büyüköztürk S, Gül H, Işik E, Işsever H, Ozşeker F, et al. Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. Clin Exp Allergy 2008;38:1333-1341.

271. Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yüksel H, Boz AB, Sekerel BE. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. Allergol Immunopathol 2013;41:387-396.

272. Patelis A, Gunnbjörnsdottir M, Borres MP, Burney P, Gislason T, Torén K, et al. Natural history of perceived food hypersensitivity and IgE sensitisation to food allergens in a cohort of adults. PLoS One 2014;9: e85333.

273. Soller L, Ben Shoshan M, Harrington DW, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. J Allergy Clin Immunol 2012;130:986-8.

274. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakoğlu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:96-100.

275. Paşaoğlu G, Mungan D, Misirligil Z. Allergy to hazelnut in adults: a two-step study. Allergol Immunopathol 2012;40:288-294.

276. Rolla G, Mietta S, Raie A, Bussolino C, Nebiolo F, Galimberti M, et al. Incidence of food anaphylaxis in Piemonte region (Italy): data from registry of Center for Severe Allergic Reactions. Intern Emerg Med 2013;8:615-620.

277. Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in Asia: how does it compare? Asia Pac Allergy 2013;3:3-14.

278. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane F, Joseph L, St Pierre Y, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1327-1335.

279. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. J Allergy Clin Immunol 2013;132:393-399.

280. Klemans RJB, Knol EF, Michelsen-Huisman A, Pasmans SGMA, de Kruijf-Broekman W, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Components in soy allergy diagnostics: Gly m 2S albumin has the best diagnostic value in adults. Allergy 2013;68:1396-402.

281. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, Lidholm J, Andersson K, Oberhofer H, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1134-1141.

282. Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer- Weber B, et al. Kiwi fruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. J Allergy Clin Immunol 2013;131:164-171.

283. Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-a-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1286-1293.

284. Drouet M, Lauret MG, Sabbah A. The pork-cat syndrome: effect of sensitization to cats on sensitization to pork meat. A propos of a case. Allerg Immunol 1994;26:305–306.

285. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. Allergy 2012;67:699-704.

286. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TAE, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-a-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1334-1342.

287. Hamsten C, Tran T-AT, Starkhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TAE, et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1431-1434.

288. Ballmer-Weber BK. Food allergy in adolescence and adulthood. Chem Immunol Allergy 2015;101:51-58.

289. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO–ARIA–GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J 2013;6:17.

290. Asero R. In patients with LTP syndrome food-specific IgE show a predictable hierarchical order. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2014;46:142-146.

291. Lack G. Update on risk factors for food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1187-1197.

292. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. Genes Immun 2002;3:220-224.

293. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, Mashimo Y, Arima T, Matsuura T, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta 1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:716-721.

294. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. J Allergy Clin Immunol 2004;113:489-495.

295. Dreskin SC, Ayars A, Jin Y, Atkins D, Leo HL, Song B. Association of genetic variants of Cd14 with peanut allergy and elevated IgE levels in peanut allergic individuals. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:170-172.

296. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Lossof- function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:661-667.

297. Kaae J, Menn T, Thyssen JP. Severe occupational protein contact dermatitis caused by fish in 2 patients with filaggrin mutations. Contact Dermatitis 2013;68:314-320.

298. Yu HS, Tu HP, Hong CH, Lee CH. Lifetime Increased Risk of Adult Onset Atopic Dermatitis in Adolescent and Adult Patients with Food Allergy. Int J Mol Sci 2016;27:18.

299. Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Food hypersensitivity in patients with seasonal rhinitis in Ankara. Allergol Immunopathol 2005;33:86-92.

300. Sahin-Yilmaz A, Nocon CC, Corey JP. Immunoglobulin E-mediated food allergies among adults with allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143:379-385.

301. Vester L, Thyssen JP, Menne T, Johanse JD. Occupational food-related hand dermatoses seen over a 10-year period. Contact Dermatitis 2012;66:264-270.

302. Asero R, Mistrello G, Amato S, Roncarolo D, Martinelli A, Zaccarini M. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein; is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:118-121.

303. Hilger C, Swiontek K, Hentges F, Donnay C, de Blay F, Pauli G. Occupational inhalant allergy to pork followed by food allergy to pork and chicken: sensitization to hemoglobin and serum albumin. Int Arch Allergy Immunol 2010;151:173-178.

304. Slack MA, Ogbogu PU, Phillips G, Platts-Mills TA, Erwin EA. Serum vitamin D levels in a cohort of adult and pediatric patients with eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:45-50.

305. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. Allergy 2009;64:840-848.

306. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1163-1169.

307. Luo X, Xiang J, Dong X, Cai F, Suo J, Wang Z, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study. BMC Public Health 2013;13:12.

308. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. Allergy 2012;67:1316-1318.

309. Bakos N, Schöll I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. Immunol Lett 2006;107:15-21.

310. Matsuo H, Kaneko S, Tsujino Y, Honda S, Kohno K, Takahashi H, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on serum allergen levels after wheat ingestion. J Dermatol Sci 2009;53:241-243.

311. Fukunaga A, Shimizu H, TanakaM, Kikuzawa A, TsujimotoM, Sekimukai A, et al. Limited influence of aspirin intake onmast cell activation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis: comparison using skin prick and histamine release tests. Acta Derm Venereol 2012;92:480-483.

312. TenBrook Jr JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN, et al. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. J Allergy Clin Immunol 2004;113:977-982.

313. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nut in patients referred to a specialist center. J Allergy Clin Immunol 2008;121:632-638.

314. Pali-Schöll I, Herzog R, Wallmann J, Szalai K, Brunner R, Lukschal A, et al. Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. Clin Exp Allergy 2010;40:1091-1098.

315. Untersmayr E, Bakos N, Scholl I, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. FASEB J 2005;19:656-658.

316. Needham JM, Nicholas SK, Davis CM. Food allergies developing after solid organ transplant. Pediatr Transplant 2015;19:827-835.

317. Obayashi N, Suzuki M, Yokokura T, Naritaka N, Nakano S, Ohtsuka Y, et al. Management of tacrolimus-associated food allergy after liver transplantation. Pediatr Int 2015;57:1205-1207.

318. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Podlecka D, Stelmach W, Polańska K, et al. The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. Allergy Asthma Proc 2015;36:72-78.

319. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. Br J Dermatol 2004;151:898-902.

320. Park HW, Park CH, Park SH, Park JY, Park HS, Yang HJ, et al. Dermatologic adverse reactions to 7 common food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1059-1061.

321. Jones SM. The spectrum of allergic reactions to foods. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Malden: Wiley-Blackwell; 2008;4:101-109.

322. Maulitz RM, Paratt DS, Scoocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. J Allergy Clin Immunol 1979;63:433-434.

323. Hompes S, Dölle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. Clin Transl Allergy 2013;3:38.

324. Baek CH, Bae YJ, Cho YS, Moon HB, Kim TB. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in the celery-mugwort-birch-spice syndrome. Allergy 2010;65:792-793.

325. Fiedler EM, Zuberbier T, Worm M: A combination of wheat flour, ethanol and food additives inducing FDEIA. Allergy 2002;57:1090-1091.

326. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Ohnuma S, Ikezawa Z: The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exerciseinduced anaphylaxis (FEIAn): a case report of FEI An with simultaneous intake of wheat and umeboshi. J Allergy Clin Immunol 2001; 7:1100-1105.

327. Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2011;127:531-533.

328. Arena A. Anaphylaxis to apple: is fasting a risk factor for LTP-allergic patients? Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010;42:155-158.

329. Ebo DG, Swerts S, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, Jorens PG, et al. New food allergies in a European non-Mediterranean region: is Cannabis sativa to blame? Int Arch Allergy Immunol 2013;161:220-228.

330. Sterzik V, Drendel V, Will M, Bohnert M. Suicide of a man with known allergy to fish protein by ingesting tinned fish. Forensic Sci Int 2012;221:4-6.

331. Staikuniene J, Staneviciute J, Adamonis K, Serapinas D. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis following laparoscopic adjustable gastric banding procedure associated with Helicobacter pylori infection. Eat Weight Disord 2014;19:267-270 .

332. Mekkel G, Barta Z, Ress Z, Gyimesi E, Sipka S, Zeher M. Increased IgEtype antibody response to food allergens in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases. Orv Hetil 2005;146:797-802.

333. Uz E, Türkay C, Aytac S, Bavbek N. Risk factors for irritable bowel syndrome in Turkish population: role of food allergy. J Clin Gastroenterol 2007;41:380-383.

334. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37:153-164.

335. Pfeffer I, Fischer J, Biedermann T. Acetylsalicylic acid dependent anaphylaxis to carrots in a patient with mastocytosis. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9:230-231.

336. Wright BL, Walkner M, Vickery BP, Gupta RS. Clinical Management of Food Allergy. Pediatr Clin North Am 2015;62:1409-1424.

337. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2014;134:108-115.

338. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. Med J Aust 2009;190:510-511.

339. Apostolovic D, Tran TA, Starkhammar M, Sánchez-Vidaurre S, Hamsten C, Van Hage M. The red meat allergy syndrome in Sweden. Allergo J Int 2016;25:49-54.

340. Smith PK, Nilius B. Transient receptor potentials (TRPs) and anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:93-100.

341. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. J Appl Physiol 1997;82:571-6.

342. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2005;35:461-466.

343. Peroni DG, Piacentini GL, Piazza M, Cametti E, Boner AL. Combined cetirizinemontelukast preventive treatment for food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:272-273.

344. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. Pediatr Clin North Am 2015;62:1463-1477.

345. Zubrinich C, Hew M, O'Hehir R. Egg provoked food protein-induced enterocolitis-like syndrome in an adult. Clin Case Rep 2016;4:899-901.

346. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. Gastroenterology 2015;148:1120-1131.

347. Braga M, Quecchia C, Perotta C, Timpini A, Maccarinelli K, Di Tommaso L, et al. Systemic nickel allergy syndrome: nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis. Int J Immunopathol Pharmacol 2013;26:707-716.

348. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, et al. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:983-988.

349. Vlieg-Boerstra BJ, van de Weg WE, van der Heide S, Dubois AE. Where to prick the apple for skin testing? Allergy 2013;68:1196-1198.

350. Commins SP, Platts-Mills TA. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:72-77.

351. Gomez F, Aranda A, Campo P, Diaz-Perales A, Blanca-Lopez N, Perkins J, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. PLoS One 2014;9:e107304.

352. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollenassociated food allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 2003;33:607-614.

353. Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, et al. Allergen induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol 2008;146:47e53.

354. Semizzi M, Senna G, Crivellaro M, Rapacioli G, Passalacqua G, Canonica WG, et al. A double-blind, placebo-controlled study on the diagnostic accuracy of an electrodermal test in allergic subjects. Clin Exp Allergy 2002;32:928-932.

355. Garrow JS. Kinesiology and food allergy. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1573-1574.

356. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. N Engl J Med 1990;323:429-33.

357. Terr AI. The cytotoxic test. West J Med. 1983;139:702-3.

358. Kulis M, Wright BL, Jones SM, Burks AW. Diagnosis, management, and investigational therapies for food allergies. Gastroenterology 2015;148:1132-1142.

359. Fisher HR, Du TG, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. Arch Dis Child 2011;96:259.

360. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgEmediated cow's milk allergy: asystematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2012; 42:363-374.

361. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr 2014;111:12-22.

362. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. J Allergy Clin Immunol 2011;127:640-646 e1.

363. Nadeau KC, Scheider LC, Hoyte L, Borras I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1622-4.

364. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.

365. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005;35:268-73.

366. Federly TJ, Jones BL, Dai H, Dinakar C. Interpretation of food specific immunglobulin E levels in the context of total IgE. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:20-4.

367. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. J Allergy Clin Immunol 2001;107:185-90.

368. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:222-4.e1-4.

369. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:304-349.

370. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, Yilmaz EA, Yavuz ST, Soyer O, et al. Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:265-272.

371. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:434-438.

372. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Tuncer A, Yilmaz EA, Cavkaytar O, et al. Role of specific IgE in predicting the clinical course of lentil allergy in children. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:382-388.

373. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Birben E, Tuncer A, Yakarisik S, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:284-289.

374. Arık Yılmaz E, Saçkesen C. Besin alerjilerinde tanı yöntemleri. Çocukluk çağında Alerji Astım İmmünoloji. Şekerel BE (ed) (Ada Basın Yayın Ltd Şti) s.667-80.

375. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. J Allergy Clin Immunol 2013;132:874-880.

376. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:58-63.

377. Wood RA, Sicherer SH, Burks AW, Grishin A, Henning AK, Lindblad R, et al. A phase 1 study of heat/phenol-killed, E. coli-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. Allergy 2013;68:803-808.

378. Schussler E, Kattan J. Allergen Component Testing in the Diagnosis of Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:55.

379. Skamstrup Hansen K, Poulsen LK. Component resolved testing for allergic sensitization. Curr Allergy Asthma Rep 2010;10:340-348.

380. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:110-117.

381. Tallar MT, Grayson MH. Component-resolved allergen testing: The new frontier. World J Transl Med 2015;4:44-50.

382. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy 2010;40:1442-1460.

383. Borres MP, Maruyama N, Sato S, Ebisawa M. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. Allergol Int 2016;65:378-387.

384. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. Allergy 2008;63:1521-1528.

385. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:342-7, 347.e1-2.

386. Nowak-Wegrzyn A, Moraro A. Cow's milk allergy. In EAACI Molecular Allergology User's guide. S. 157-65 (European Academy of Allergy and clinical Immunology, 2016).

387. Kuitunen M, Englund H, Remes S, Movérare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to α-lactalbumin, β-lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. Allergy 2015;70:955-962.

388. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Okada Y, Ogura K, Ebisawa M. A Single-Center, Case-Control Study of Low-Dose-Induction Oral Immunotherapy with Cow's Milk. Int Arch Allergy Immunol 2015;168:131-137.

389. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. J Agric Food Chem.2008;56:4874-4900.

390. Amo A, Rodríguez-Pérez R, Blanco J, Villota J, Juste S, Moneo I, et al. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. J Agric Food Chem 2010;58:7453-7457.

391. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albümin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. Allergy 2001;56:754-62.

392. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. J Allergy Clin Immunol 1997;100:171-176.

393. Benhamou Senouf AH, Borres MP, Eigenmann PA. Native and denatured egg white protein IgE tests discriminate hen's egg allergic from egg-tolerant children. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:12-17.

394. Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? Clin Exp Allergy 2005;35:247-249.

395. Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. Allergy 2008;63:1536-1542.

396. Palosua K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, et al. Omega-5 gliadin is a majör allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. J Allergy Clin Immunol 2001;108:634-638.

397. Makela MJ, Ericksson C, Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, et al. Wheat allergy in children-new tools for diagnositics. Clin Exp Allergy 2014;44:1420-1430.

398. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, Touraev A, Niggemann B, Mari A, et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. Allergy 2009;64:1030-7.

399. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:e421-428.

400. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Otten HG, Pasmans SG, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:632-638.

401. van Wijk F, Hartgring S, Koppelman SJ, Pieters R, Knippels LM. Mixed antibody and T cell responses to peanut and the peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 and Ara h 6 in an oral sensitization model. Clin Exp Allergy 2004;34:1422-1428.

402. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. J Allergy Clin Immunol 2010;125:191-197.

403. Klemans RJ, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2. Allergy 2014;69:1112-1124.

404. Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1056-1063.

405. Kleine-Tebbe, Beyer K, Ebisawa M. Peanut allergy. EAACI Molecular Allergology User's guide. s.235-44 (European Academy of Allergy and clinical Immunology, 2016).

406. Asarnoj A, Glaumann S, Elfström L, Lilja G, Lidholm J, Nilsson C, et al. Anaphylaxis to peanut in a patient predominantly sensitized to Ara h 6. Int Arch Allergy Immunol 2012;159:209-12.

407. van der Valk JPM, Schreurs MWJ, El Bouch R, Arends NJT, de Jong NW. Mono-sensitisation to peanut component Ara h 6: a case series of five children and literature review. Eur J Pediatr 2016;175:1227-1234.

408. Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Östblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. J Allergy Clin Immunol 2012;130:468-472.

409. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:75-82.

410. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quaratino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. J Allergy Clin Immunol 2009;124:771-778.

411. Lauer I, Dueringer N, Pokoj S, Rehm S, Zoccatelli G, Reese G, et al. The non-specific lipid transfer protein, Ara h 9, is an important allergen in peanut. Clin Exp Allergy 2009;39:1427-1437.

412. Movérare R, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, van Hage M, Poorafshar M, et al. Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. Int Arch Allergy Immunol 2011;156:282-90.

413. Tuano KS, Davis CM. Utility of Component-Resolved Diagnostics in Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:32.

414. Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. Allergy 2015;70:90-98.

415. Kattan JD, Sicherer SH, Sampson HA. Clinical reactivity to hazelnut may be better identified by component testing than traditional testing methods. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:633-634.

416. Knol E, Wickman M. Tree nut and seed allergy. EAACI Molecular Allergology User's guide. S. 246-254. (European Academy of Allergy and clinical Immunology, 2016).

417. Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, Rossi GA, Tosca MA. Walnut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. Immunol Lett 2014;161:138-9.

418. Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, Cabanos C, Borres MP, Movérare R, et al. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i 1 improves the diagnosis of sesame allergy. Clin Exp Allergy 2016;46:163-171.

419. Lopata AL, Kamath SD. Allergy to crustacean and mollusks (shellfish). EAACI Molecular Allergology User's guide. s.181-91. (European Academy of Allergy and clinical Immunology, 2016).

420. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guénard L, Rancé F, Kanny G, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:52-4.

421. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prik tests. J Allergy Clin Immunol 1996;97:596-601.

422. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy 1997;52:1031-1035.

423. Bock SA. In vivo and in vitro diagnositc methods in the evaluation of food allergy. James JM, Burks AW, Eigenmann P (eds). In Food Allergy (Elsevier Health Sciences)175-184.

424. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. Clin Exp Allergy 2000;30:1540-6.

425. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-920.

426. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol 2009;123:S365-383.

427. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1260-1274.

428. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema. Arch Dis Child 1984;59:983-6.

429. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. Allergy 2006;61:370-374.

430. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2004;59:690-697.

431. Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, Rogers A, Coutts J, Ballmer-Weber BK, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. Allergy 2012;67:107-113.

432. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo controlled food challenges in children. Allergy 2007;62:905-912.

433. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? Allergy 2010;65:2-6.

434. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy 2007;62:723-728.

435. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2010;30:289-307.

436. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics 2009:123; e459-464.

437. Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Manifestations, diagnosis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Ann 2013;42:135-140.

438. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev- Jensen C: The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2004;51: 556-562.

439. Zapatero Remon L, Alonso Lebrero E, Martin Fernandez E, Martinez Molero MI. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. Allergol Immunopathol 2005;33:312-316.

440. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:351-355.

441. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:274-278.

442. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. Allergy 2007;62:738-743.

443. Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, D'Alfonso Y, Marcheggiano A, Federici T, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. BMC Gastroenterol 2011;11:82.

444. Edwards K, Martinez B. Atopy patch testing for foods: A review of the literature. Allergy and Asthma Proceedings 2014;35:435-443.

445. Boonyaviwat O, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Visitsunthorn N. Role of atopy patch test for diagnosis of food allergy-related gastrointestinal symptoms in children. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:737-741.

446. Visitsunthorn N, Chatpornvorarux S, Pacharn P, Jirapongsananuruk O. Atopy patch test in children with atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;117:668-673.

447. Vaneckova J, Bukac J. Atopy patch test in examination of food allergy in patients suffering from atopic dermatitis. Food Agricult Immunol 2017;28:44-48.

448. Aceves SS. Food Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis: What the Gastroenterologist Needs to Know. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1216-1223.

449. Arias A´, Gonza´lez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639-1648.

450. Meyer RSC, Shah N. A review on the diagnosis and management of food induced gastrointestinal allergies. Curr Allergy Clin Immunol 2012:25;10-17.

451. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:S61-66.

452. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1111-1126.

453. Serafini S, Bergmann MM, Nowak- Wegrzyn A, Eigenmann PA, Caubet JC. A case of food protein-induced enterocolitis syndrome to mushrooms challenging currently used diagnostic criteria. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:135-137.

454. Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. Allergol Int 2016;65:388-395.

455. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nsaaser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2014;44:642-672.

456. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo M, Brockow K, Fernandez-Rivas M, et al. Anaphylaxis: guideline from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2014;69:1026-1045.

457. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines.World Allergy Organ J 2010;3:57-161.

458. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orii T. Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. J Allergy Clin Immunol 1993;91:668-679.

459. Alonso A, Seoane MA, Iraneta SG, Scavini LM, Rodriguez SM. A citrus fruit-exclusion diet in sensitive patients and its influence on specific antibodies. J Investig Allergol Clin Immunol 1994;4:146-148.

460. Chen JL, Bahna SL. Spice allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:191-199.

461. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? Pediatr Allergy Immunol 2013;24:627-632.

462. Türkiye Ulusal Allerji ve İmmünoloji Derneği web sayfası. www.aid.org.tr (son erişim:Eylül 2017)

463. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. World Allergy Organ J 2016;9:35.

464. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics.World Allergy Organ J 2015;8:4.

465. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2012;42:1643-1653.

466. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:512-520.

467. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. J Allergy Clin Immunol 2014;133:318-323.

468. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:1133-1147.

469. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy 2007;37:808-822.

470. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:221-229.

471. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review ofpublished peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:291-307.

472. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:78-82.

473. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1448-1454.

474. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:196-203.

475. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. J Pediatr 2012;161:482-487.

476. Savage JH, Matsui E, Skripak JM, Wood R. The natural history of egg allergy.J Allergy Clin Immunology 2007;120:1413-1417.

477. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1172-1177.

478. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol 2014;133:492-499.

479. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol 2013;131:805-12.

480. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015;70:963-972.

481. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol 2014;133:485-91.

482. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1257-1266.

483. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1087-1093.

484. Savage JH, Kaeding A, Matsui E, Wood R. The natural history of soy allergy.J Allergy Clin Immunol 2010;125:683-686.

485. Keet C, Matsui E, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood R. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:410-415.

486. http://cofargroup.org

487. Machinena-Spera A, Giner-Muñoz MT, Alvaro-Lozano M, Iniesta-Benedicto R, Lozano-Blasco J, Piquer-Gibert M, et al. Can total IgE/specific IgE ratio predict tolerance in cow's milk allergic children? Pediatr Allergy Immunol 2014;25:823-826.

488. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy:hypothesis-generating observations. J Allergy Clin Immunol 2008;122:414-415.

489. Okada Y, Yanagida N, Sato S, Ebisawa M Heated egg yolk challenge predicts the natural course of hen's egg allergy: a retrospective study. World Allergy Organ J 2016;9:3.

490. Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Jiménez-Feijoo R, Lozano J, Giner MT, Alsina L, Martín-Mateos MA, Plaza AM. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. Clin Exp Allergy 2014;44:579-588.

491. Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. J Allergy Clin Immunol 2008;121:731-736.

492. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014;69:590-601.

493. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar S, Muraro A et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014;69:581-589.

494. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD006474.

495. Kull I, Bergstrom A, Melen E, Lilja G, van HM, Pershagen G et al. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1299-1304.

496. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van HM, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1013-1019.

497. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:320-327.

498. Høst A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Acta Paediatr Scand 1988;77:663-670.

499. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. BMJ 1990;300:837-840.

500. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. J Allergy Clin Immunol 1989;84:72-89.

501. Zeiger RS, Heller S, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized controlled study of food allergen avoidance. Pediatr Allergy Immunol 1992;3:110-127.

502. Zeiger RS, Heller RS. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1179-1190.

503. Odelram H, Vanto T, Jacobsen L, Kjellman N-IM. Whey hydrolysate compared with cow's milk based formula for weaning at about 6 months of age in high allergy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. Allergy 1996;51:192-195.

504. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). J Allergy Clin Immunol 2008;121:1442-1447.

505. Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double blind trial. J Allergy Clin Immunol 2003;111:533-540.

506. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015;372:803-813.

507. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al; EAT Study Team. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. N Engl J Med 2016;374:1733-1743.

508. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;389:276-286.

509. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016;316:1181-1192.

510. Abrams EM, Greenhawt M, Fleischer DM, Chan ES. Early Solid Food Introduction: Role in Food Allergy Prevention and Implications for Breastfeeding. J Pediatr 2017;184:13-18.

511. Fiocchi A, Brozek J, Schüemann H, Bahna SL, Andrea von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:1-125.

512. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. Allergy Asthma Proc 2011;32:47-55.

513. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadii S, Aly GS, Miqdady MS, Shaaban SY, et al. Middle East Consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2014;17:61-73

514. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. Turk J Pediatr 2016;58:1-11.

515. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy G, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy 2008; 63: 354-359.

516. Institute of Medicine. Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide. 2nd ed. Washington, DC: Institute of Medicine; 1992

517. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food, European Food Safety and Authority Februrary 2006.

518. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;8180-8184.

519. Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:251-258.

520. Pereira PC. Nutritional composition and its role in human health. Nutrition 2014;30:619-627.

521. ASCIA Health Professional Information Paper, Nutritional management of food allergy. September 2013.

522. Turck D. Cow's milk and goat milk. World Rev Nutr Diet. 2013;108: 56-62.

523. Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Langström H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. Br J Nutr 2005;94:565-574.

524. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:13-23.

525. Leonard SA, NowaK-Wegrzyn AH. Baked milk and egg diets for milk and egg allergy management Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:147-159.

526. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugue'P, Brathwaite PN, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. Clin Exp Allergy 2010;40:1116-1129.

527. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of maternal egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. Clin Exp Allergy 2008;38:1186-1191.

528. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Borres MP, Ebisawa M. Safety and feasibility of heated egg yolk challenge for children with egg allergies. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:348-354.

529. Alvaro M, García-Paba MB, Giner MT, Piquer M, Domínguez O, Lozano J, et al. Tolerance to egg proteins in egg-sensitized infants without previous consumption. Allergy 2014;69:1350-6.

530. Mansouri M, Poyrpak Z, Mozafari H, Abdollah Gorji F, Shokouhi Shoormasti R. Follow-up of the wheat allergy in children; consequences and outgrowing the allergy. Iran J Allergy Asthma Immunol 2012;11:157-163.

531. Jarvinen-Seppo KM. Grain allergy: Clinical features, diagnosis, and management. www.uptodate.com (son erişim Eylül 2017)

532. Lee S. IgE-mediated food allergy in children: prevalance, triggers, and management. Korean J Peditr 2017;60:99-105.

533. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. Lancet 2013;382:1656-1664.

534. Lake AM, Whitington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. J Pediatr 1982;101:906-910.

535. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. Pediatrics 2006;117:e760-8.

536. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:360-367.

537. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:S87-94.

538. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:99-110.

539. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:112-25.

540. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaclioglu C, Kocabas CN. Characteristics and prognosis of allergic proctocolitis in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:69-73.

541. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsutomo K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. Curr Alllergy Asthma Rep 2012;12:297-303.

542. Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. Curr Opin Pediatr 2012;24:739-745.

543. Nowak-Wegrzyn A, Jarocka-Cryta E, Moschione Castro APB. Food protein-induced enterocolitis syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol 2017;27:1-18.

544. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Charron T. Fish is a major trigger of solid food protein induced enterocolitis syndrome in Spanish children. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:621-623.

545. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2017;38:54-62.

546. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. Pediatric Allergy Immunol 2013;24:212-221.

547. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:307-314.

548. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1466-1468.

549. Robbins KA, Guerrrşo AL, Hauck SA, Henry BJ, Keet CA, Brereton NH, et al. Growth and Nutrition in children with food allergy requiring amino acid-based nutritional formulas. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1463-1466

550. Mehta H Groetch M, Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allegy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:275-279.

551. Venter C, Mazzocchi A, Maslin K, Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:220-226.

552. Groetch M, Henry M, Feuling MB, Kim J. Guidance for the nutrition management of gastrointestinal allergy in pediatrics. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:323-331.

553. Sekerel BE. İnek Sütü Protein Alerjisinde Rasyonel Formula Kullanımı. In: Sekerel BE. A'dan Z'ye İnek Sütü Protein Alerjisi 2016 Ankamat Basım, Ankara, ISBN 9786058310902.

554. İskit, Alper B. Akılcı ilaç kullanımı. Sted 2006. 15.7:4-5.

555. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of cow's milk protein allergy. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2014;17:1-5.

556. Sicherer SH, Allen K, Lack G, et al. Critical Issues in Food Allergy: A National Academies Consensus Report. Pediatrics 2017;140:e20170194.

557. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. Nutrients.2017;9:E731.

558. Sekerel BE, Seyhun O. Expert panel on practice patterns in the management of cow's milk protein allergy and associated economic burden of disease on health service in Turkey. J Med Econ 2017;20:923-930.

559. Yuce A, Dalgic B, Cullu Cokugras F, Cokugras H, Kansu A, Alptekin Sarioglu A, et al. Cow's milk protein allergy awareness and practice among Turkish pediatricians: A questionnaire-survey. Turk J Pediatr (baskıda).

560. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008;121:183-191.

561. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr 2015;174:141-150.

562. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Kangwanpornsiri C, Wongarn R, Tirapongporn H, Chotipanang K, et al. Improved Tolerance to a New Amino Acid-Based Formula by Infants with Cow's Milk Protein Allergy. Nutr Clin Pract 2016. pii:0884533616639108.

563. Allen KJ, Turner PJ, Pawankar R, Taylor S, Sicherer S, Lack G, et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: Are we ready for a global framework? World Allergy Organ J 2014;30:7-10.

564. Gendel SM. Comparison of international food allergen labeling regulations. Regul Toxicol Pharmacol 2012;63:279-285.

565. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, Panepinto JA, Foong RM, Bryon M, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. World Allergy Organ J 2017;10:8.

566. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Shah N. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy - micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? Clin Transl Allergy 2014;4:31.

567. Venter C, Groetch M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14:255-262.

568. Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. Am J Gastroenterol. 2008;103:2605-2612.

569. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:16-22.

570. Szajewska H, Gawronska A, Wos H, Banaszkiewicz A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lack of effect of Lactobacillus GG in breast-fed infants with rectal bleeding: a pilot double-blind randomized controlled trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:247-251.

571. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. Postgrad Med J 2001;77:252-254.

572. Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, et al. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:403-408.

573. Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food proteininduced proctocolitis? Eur J Pediatr 2012;171:845-849.

574. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila). 2016;55:1054-1063.

575. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. J Pediatr 1997;131:741-744.

576. Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. J Pediatr 1995;126:163-170.

577. Martin VJ, Shreffler WG, Yuan Q. Presumed Allergic Proctocolitis Resolves with Probiotic Monotherapy: A Report of 4 Cases. Am J Case Rep 2016;17:621-624.

578. Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant-an uncommon entity. J Allergy Clin Immunol 2012;129:873.

579. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:317-22.

580. Vandenplas Y, Plaskie K. Safety and adequacy of an optimized formula for pediatric patients with cow's milk-sensitive enteropathy. Minerva Pediatr 2010;62:339-45.

581.Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. Arch Dis Child 1975;50:351-356.

582.Kabuki T, Joh K. Extensively hydrolyzed formula (MA-mi) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. Allergol Int 2007;56:473-476.

583.Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:343-349.

584. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. J Allergy Clin Immunol 2017;pii: S0091-6749(17)30588-2.

585. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1219-1220.

586. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:137-139.

587. Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, Cerchiara G, Lee E, Campbell D, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. Allergy 2017;72:545-551.

588. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:3-25.

589. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food proteininduced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. Clin Exp Allergy 2012;42:1257-1265.

590. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr 2002;140:219-224.

591. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:411-1418.

592. Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:486-488.

593. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. Pediatrics 2003;111:829-835.

594. Martelli A, De Chiara, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:38-43.

595. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T. Prognosis of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. Pediatr Int 2017;59:855-860.

596. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:58.

597. Chehade M, Aceves SS, Furuta GT, Fleischer DM. Food allergy and eosinophilic esophagitis: what do we do? J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:25-32.

598. Ari A, Morgenstern S, Chodick G, Matar M, Silbermintz A, Assa A, et al. Oesophageal eosinophilia in children with coeliac disease. Arch Dis Child 2017;102:825-829.

599. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boerstra B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:312-324.

600. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1097-1102.

601. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:165-173.

602. Moawad FJ, Cheng E, Schoepfer A, Al-Haddad S, Bellizzi AM, Dawson H, et al. Eosinophilic esophagitis: current perspectives from diagnosis to management. Ann N Y Acad Sci. 2016;1380:204-217.

603.Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:985-993.

604. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RK. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. Am J Gastroenterol 2013;108:366-372.

605. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci 2010;55:1313-1319.

606. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:13-22.

607. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. Am J Gastroenterol. 2015;110:1567-1575.

608. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:704-710.

609. Levine J, Lai J, Edelman M, Schuval SJ. Conservative long-term treatment of children with eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;108:363-366.

610. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:380-385.

611. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2010;139:418-429.

612. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2010;139:1526-1537.

613. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, et al.Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014;147:324-333.

614. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. Am J Gastroenterol 2007:102:2271-9; quiz 80.

615. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2006;131:1381-1391.

616. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:66-76.

617. Miehlke S, P Hruz, M Vieth, Bussmann C, von Armin U, Bajbouj M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut 2016;65:390-399.

618. Aceves SS, Newbury RO,Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. J. Clin Gastroenterol.2007;41:252-256.

619. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I; MP-101-06 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2017;152:776-786.

620. Oliva S, Rossetti D, Papoff P, Tiberti A, Rossi P, Isoldi S, et al. A New Formulation of Oral Viscous Budesonide in Treating Paediatric Eosinophilic Oesophagitis: A Pilot Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:218-224.

621. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:797-806.

622. Chuang MY, Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Wong GR, Cock C, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Gastroenterol 2015;6:e82.

623. Tan ND, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis. J Dig Dis 2015;16:431-442.

624. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:1111-1119.

625. Fable JM, Fernandez M, Goodine S, Lerer T, Sayej WN. Retrospective Comparison of Fluticasone Propionate and Oral Viscous Budesonide in Children with Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 (baskıda).

626. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:400-409.

627. Eluri S, Runge TM, Hansen J, Kochar B, Reed CC, Robey BS, et al. Diminishing Effectiveness of Long-Term Maintenance Topical Steroid Therapy in PPI Non-Responsive Eosinophilic Esophagitis. Clin Transl Gastroenterol 2017;8:e97.

628. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. J Pediatr 2016;170:240-245.

629. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al; ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:107-118.

630. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1570-1578.

631. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am J Gastroenterol 2003;98:777-782.

632. Case C, Furuta GT, Atkins D, Pan Z, Robinson J. Diet and Stress in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(:281-284.

633. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012;130:461-467.

634. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2002:109:363-368.

635. Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2005:5:86-90.

636. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology 2013;145:1230-6.e1-2.

637. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:145-149.

638. Cotton CC, Eluri S, Wolf WA, Dellon ES. Six-Food Elimination Diet and Topical Steroids are Effective for Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Regression. Dig Dis Sci 2017 8BASKIDA)

639. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017:S1542-3565.

640. Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE. Dilation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:701-706.

641. Dougherty M, Runge TM, Eluri S, Dellon ES. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2017;86:581-591.

642. Constantine G, Seth N, Chokshi N, Minard CG, Guffey D, Olive AP, et al. Combination Steroid and Test-based Food Elimination for Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:933-938.

643. Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, Spergel JM, Yang YX, Falk GW. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:114-121.

644. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course, and Response to Therapy. Am J Gastroenterol 2014;109:1277-1285.

645. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, Lepage G, Chad Z, Bouthillier L, et al. Elemental diet improves steroiddependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:81-85.

646. Zhang M, Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:64-72.

647. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. Am J Gastroenterol 2014;109:1277-1285.

648. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Redondo O, Tenias JM. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:56-64.

649. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J. Allergy Clin Immunol 2004;113:11-28.

650. Hogan SP, Rothenberg ME, Forbes E, Smart VE, Matthaei KI, Foster PS. Chemokines in eosinophilassociated gastrointestin al disorders. Curr. Allergy Asthma Rep 2004;4:74-82.

651. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:950-956,e951.

652. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:425-7.

653. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. Gastroenterol Clin N Am 2014;43:317-327.

654. Alhmoud T, Hanson JA, Parasher G. Eosinophilic Gastroenteritis: An Underdiagnosed Condition. Dig Dis Sci. 2016;61:2585-2592.

655. Katiyar R, Patne SC, Dixit VK, Sharma SP. Primary Eosinophilic Gastritis in a Child with Gastric Outlet Obstruction. J Gastrointest Surg 2016;20:1270-1271.

656. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, et al. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2015;18:253-260.

657. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2013;28:669-675.

658. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. Journal of the American Dietetic Association 2002;102:1648-1651.

659. Mehta H, Ramesh M, Feuille E, Groetch M, Wang J. Growth comparison in children with and without food allergies in 2 different demographic populations. J Pediatr 2014;165:842-848.

660. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Venter C, Dominguez-Ortega G, Cutts R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. J Hum Nutr Diet 2014;27:227-235.

661. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Does Terminating the Avoidance of Cow's Milk Lead to Growth in Height. Int Arch Allergy Immunol 2015;168:56-60.

662. Flammarion S, Santos C, Guimber D, Jouannic L, Thumerelle C, Gottrand F, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:161-165.

663. Beck C, Koplin J, Dharmage S, Wake M, Gurrin L, McWilliam V, et al. Persistent Food Allergy and Food Allergy Coexistent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:248-256.

664. Allen CW, Bidarkar MS, vanNunen SA, Campbell DE. Factors impacting parental burden in food-allergic children. J Paediatr Child Health 2015;5:696-8.

665. Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement Ital J Pediatr 2014;40:1.

666. Maslin K, Dean T, Arshad SH, Venter C. Dietary variety and food group consumption in children consuming a cows' milk exclusion diet. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:471-417.

667. Liu T, Howard RM, Mancini AJ, Weston WL, Paller AS, Drolet BA, et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. Arch Dermatol 2001;137:630-636.

668. Diamanti A, Pedicelli S, D'Argenio P, Panetta F, Alterio A, Torre G. Iatrogenic Kwashiorkor in three infants on a diet of rice beverages. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:878-879.

669. Mori F, Serranti D, Barni S, Pucci N, Rossi ME, de Martino M, et al. A kwashiorkor case due to the use of an exclusive rice milk diet to treat atopic dermatitis. Nutr J 2015;14:83.

670. Kim J, Kwon J, Noh G, Lee SS. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. Nutr Res Pract 2013;7:488-494.

671. Barreto-Chang OL, Pearson D, Shepard WE, Longhurst CA, Greene A. Vitamin D--deficient rickets in a child with cow's milk allergy. Nutr Clin Pract 2010;25:394-398.

672. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:566-569.

673. Davidovits M, Levy Y, Avramovitz T, Eisenstein B. Calcium-deficiency rickets in a four-year-old boy with milk allergy. J Pediatr 1993;122:249-251.

674. Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T, Shigematsu Y, Yasushi A, Matsuyama G, et al. Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. Pediatr Int 2014;56:286-8.

675. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Skrapac AK, Godwin H, Reeve K, et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. Clin Transl Allergy 2015;5:11.

676. Paassilta M, Kuusela E, Korppi M, Lemponen R, Kaila M, Nikkari ST. Food allergy in small children carries a risk of essential fatty acid deficiency, as detected by elevated serum mead acid proportion of total fatty acids. Lipids Health Dis 2014;13:180.

677. Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, Riva E, Nocerino R, Ruotolo S, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multicenter intervention study. J Acad Nutr Diet 2014;114:1432-1429.

678. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Jarvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. Pediatr Allergy Immuno. 2015;26:133-138.

679. Maslin K, Grundy J, Glasbey G, Dean T, Arshad SH, Grimshaw K, et al. Cows' milk exclusion diet during infancy: Is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? Pediatr Allergy Immunol 2016;27:141-146.

680. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. Clin Transl Allergy 2016;6:25.

681. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy of N, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). J Acad Nutr Diet 2012;112:730-738.

682. Rosenfield RL. Essentials of growth diagnosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:743-758.

683. Puntis JW. Malnutrition and growth. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:S125-6.

684. Lifshitz F. Nutrition and growth. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2009;1:157-163.

685. Balamtekin N, Aksoy C, Baysoy G, Uslu N, Demir H, Koksal G, et al. Is compliance with gluten-free diet sufficient? Diet composition of celiac patients. Turk J Pediatr 2015;57:374-39.

686. Hamad A, Burks WA. Emerging Approaches to Food Desensitization in Children. Currrent Allergy Asthma Rep 2017;17:32.

687. Ginnite MA,Update on Potantial Therapies for IgE mediated Food Allergy .Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:4.

688. Hussey Freeland DM, Fan-Minogue H, Spergel JM, Chatila TA, Nadeau KC. Advances in food allergy oral immunotherapy: toward tolerance. Curr Opin Immunol 2016;42:119-123.

689. Akeson N1, Worth A, Sheikh A. The psychosocial impact of anaphylaxis on young people and their parents. Clin Exp Allergy 2007;37:1213-1220.

690. Nagakura KI, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. Novel immunotherapy and treatment modality for severe food allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:212-219.

691. Schofield AT. A case of egg poisoning. Lancet 1908;1:716.

692. Peters RL, Dand TD, Allen KJ. Specific oral tolerance induction in children. Pediatr Allergy Immunol 2016:1-11.

693. Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:55-69.

694. Pajno BG, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specifik immunotherapy in children:the Italian consensus reportItal J Pediatr 2017;43:13.

695. Ortiz VA, Turner PJ. Improving the safety of oral ımmunotherapy for food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017;27:117-125.

696. Le UH, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. World Allergy Organ J 2014;7:35.

697. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et all. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-568.

698. Novak N, Gros E, Bieber T, Allam JP. Human skin and oral mucosal dendritic cells as 'good guys' and 'bad guys' in allergic immune responses. Clin Exp Immunol 2010;161:28-33.

699. Mousallem T, Burks AW. Immunology in the clinic review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. Clin Exp Immunol 2012;167:26-31.

700. Song TW. A practical view of immunotherapy for food allergy. Korean J Pediatr 2016;59:47-53.

701. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1165-1167.

702. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1368-1374.

703. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1103-1110.

704. Venter C, Arshad SH. Guideline fever: an overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:302-315

705. Sapan N, Demir E, Tamay Z, Akçakaya N, Güler N, Yazıcıoğlu M, ve ark. Çocuk Alerji ve Astım Akademisi. Besin alerjisi tanı ve tedavi protokolü. Türk Ped Arş 2013;48:270-274.

706. Groetch M. Diets and Nutrition. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G. (eds). Food Allergy: Adverse Reaction to Foods and Food Additives. Fifth ed. India:Wiley Blackwell. 2014:492-507

707. Lack G, Du Toit G, Feeney M. Oral food challenge procedures. In: James JM, Burks W, Eigenmann PA (eds). Food Allergy. London: Elsevier Saunders, 2012:185-204.

708. Saarinen KM, Pekonen AS, Makela MJ, Savlahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. J Allergy Clin Immunol 2005;116:869-75.

709. Teya D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009,;9:244-250.

710. Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions. Health Qual Life Outcomes 2006;4:48.

711. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:378-82.

712. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. Allergy 2009;64:461-468.

713. Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions - with emphasis on food hypersensitivity. Health Qual Life Outcomes2004;2:65

714. Wassenberg J, Cochard MM, Dunngalvin A, Ballabeni P, Flokstra-de Blok BM, Newman CJ, et al. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:412-9.

715. Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G, Petley R, Cummings AJ, King RM, et al. The psychological impact of diagnostic food challenges to confirm the resolution of peanut or tree nut allergy. Clin Exp Allergy 2012;42:451-459.

716. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Dunngalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE. Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves. Clin Exp Allergy 2011;41:1431-1439.

717. Knibb RC, Hourihane JO. The psychosocial impact of an activity holiday for young children with severe food allergy: a longitudinal study. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:368-75.

718. DunnGalvin A, Gaffney A, Hourihane JO. Developmental pathways in food allergy: a new theoretical framework. Allergy.2009;64:560-568.

719. Polloni L, Schiff S, Ferruzza E, Lazzarotto F, Bonaguro R, Toniolo A, et al. Food allergy and attitudes to close interpersonal relationships: an exploratory study on attachment. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28:458-463.

720. Williams NA, Hankey M. Support and negativity in interpersonal relationships impact caregivers' quality of life in pediatric food allergy. Qual Life Res 2015;24:1369-1378.

721. Rouf K, White L, Evans K. A qualitative investigation into the maternal experience of having a young child with severe food allergy. Clin Child Psychol Psychiatry 2012;17:49-64.

722. Fedele DA, McQuaid EL, Faino A, Strand M, Cohen S, Robinson J, et al. Patterns of adaptation to children's food allergies. Allergy 2016;71:505-513.

723. Otani IM, Bégin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:25.

724. Arasi S, Otani IM, Klingbeil E, Bégin P, Kearney C, Dominguez TL, et al. Two year effects of food allergen immunotherapy on quality of life in caregivers of children with food allergies. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:57.

725. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. Clin Exp Allergy 2012;42:1014-1020.

726. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. Clin Exp Allergy 2009;39:127-137.

727. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. J Allergy Clin Immunol 2008;122:139-144.

728. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. Clin Exp Allergy 2010;40:476-485.

729. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1159-11163.

730. Cortes A, Castillo A, Sciaraffia A. Development of the scale of psychosocial factors in food allergy (SPS-FA). Pediatr Allergy Immunol 2013;24:671-7.

731. Klinnert MD, McQuaid EL, Fedele DA, Faino A, Strand M, Robinson J, et al. Children's Food Allergies: Development of the Food Allergy Management and Adaptation Scale. J Pediatr Psychol 2015;40:572-580.

732. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. Clin Transl Allergy 2015;5:34.

733. Feketea G, Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: myth or reality? Food Chemistry 2017;230:578-588.

734. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J Allergy Clin Immunol 1994;93:446-456.

735. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredents. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:70-7.

736. Young E, Patel S, Stoneham M. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. J R Coll Physicians Lond 1987;21:241–247.

737. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:278-83.

738. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, Jorgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. Allergy 1994; 49:31-37.

739. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:168-71.

740. Simon RA. Adverse reactions to food additives. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:62-66.

741. Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. Am J Med 1986;81:816-820.

742. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol 1981;68: 26-32.

743. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007; 85:1185-1196.

744. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:499-507.

745. Zopf Y, Baenkler H-W, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. Dtsch Arztebl Int 2009;106:359-370.

746. Yamashita H, Matsuhara H, Miotani S, Sako Y, Matsui T, Tanaka H, Inagaki N. Artificial sweeteners and mixture of food additives cause to break oral tolerance and induce food allergy in murine oral tolerance model for food allergy. Clin Exp Allergy 2017;1-10.

747. Stevens I, Kuczek T, Burgess JR, Stochelski MA, Arnold IE, Galland I. Mechanisms of behavioral, atopic, and other reactions to artificial food colors in children. Nutrition Reviews 2013;71:268-281.

748. Malanin G, Kalimo K. The results of skin testing with food additives and the effect of an elimination diet in chronic and recurrent urticaria and recurrent angioedema. Clin Exp Allergy 1989;19:539-543.

749. Catli G, Bostancı I, Ozmen S, Dibek Mısırlıoğlu E, Duman H, Ertan U. Is patch testing with food additives useful in children with atopic eczema? Pediatr Dermatol 2015;32:684-689.

750. Kang MG, Song WJ, Park HK, Lim KH, Kim SJ, Lee SY, et al. Basophil activation test with food additives in chronic urticaria patients. Clin Nutr Res 2014; 3:9-16.

751. Lee SE, Lee SY, Jo EJ, Kim MY, Yang MS, Chang YS, et al. A case of taurine containing drink induced anaphylaxis. Asia Pac Allergy 2013:3:70-73.

752. Bush RK, Taylor SL. Reactions to food and drug additives. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW. Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE, editors. Middleton's Allergy Principles and Practice.8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier:2014,1340-1356.

753. Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food addtives. J Allergy Clin Immunol 1990;86:421-4142.

754. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge. A new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticarial: a pilot study: Stepwise fod challenge in chronic urticarial. Clin & Exp Allergy 2009;39:116-126.

755. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. J Allergy Clin Immunol 1986;78:182-91.

756. Woessner Km, Simon RA, Stevenson DD. Monosodium glutamate sensitivity in asthma. J Allergy Clin Immunol 1999:104:305-10.

757. Bush RK. Sulfite and aspirin sensitivity: who is most susceptible? J Respire Dis 1987;8:23.

758. Ramesh S. Food allergy overview in children. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34:217-230.

759. Shah E, Pongracic J. Food-induced anaphylaxis: Who, what, why, and where? Pediatr Ann.2008;37:536-541.

760. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Lo Bianco C, et al. Food-additive- induced urticarial: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticarial. Int arch Allergy ımmunol 2005;138:235-242.

www.aai.org.tr