



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Besin Yükleme Testleri: Türkiye Ulusal Rehberi 2019

EDİTÖR
Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

Besin Yükleme Testleri: Türkiye Ulusal Rehberi 2019

Editör

Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN

Editör Yardımcısı

Doç. Dr. Betül BÜYÜKTİRYAKI

Ankara, 2019

www.aid.org.tr

Besin Yükleme Testleri: Türkiye Ulusal Rehberi 2019

Editör: Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN

Editör Yardımcısı: Doç. Dr. Betül BÜYÜKTİRYAKI



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel, Başkan

Prof. Dr. Can. N. Kocabaş, 2. Başkan

Prof. Dr. Uğur Muşabak, Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Ferda Öner Erkekol, Genel Sekreter

Prof. Dr. Ümit M. Şahiner, Mali Sekreter

Prof. Dr. Aslı Gelincik, Dış İlişkiler Sorumlusu

Prof. Dr. Demet Can, İletişim Sorumlusu

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta : sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr

ISBN: 978-605-82019-7-2

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri

Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara

Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07

www.bulustasarim.com.tr E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

1300 adet basılmıştır.

Basım Tarihi: 22.10.2019, Ankara

"Besin Yükleme Testleri: Türkiye Ulusal Rehberi 2019"un basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu kitabın içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu kitapta verilen bilgiler konu yazarlarının bilgi, birikim ve görüşünü yansıtmaktadır. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu kitapta verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.



İleri derecede
hidrolize protein¹

İSPA'da hafif ve orta
septomlarda 1. basamak²⁻⁵

%33 MCT¹

Yüksek emilim ve hızlı
enerji kaynağı⁶

Hurma yağı ve
palm olein içermez¹

Yüksek tolerans ve daha iyi
kalsiyum emilimi^{7,8}

Eye-Q Destek Sistemi:¹
AA, DHA, omega 3, kolin, taurin,
demir, çinko

Beyin ve göz gelişimine
destek^{9,10}

Laktoz içermez¹

Gluten içermez¹

Toleransı gelişsin
İSPA'yı yensin



Similac® Alimentum içeriğindeki peptidlerle daha hızlı tolerans gelişimini desteklemek için yanınızda.^{1,11}

İSPA: İnek Sütü Protein Alerjisi

Referanslar: 1. Similac® Alimentum Ürün Bilgisi 2. Flocchi A, et al. World Allergy Organization Journal 2016;9:35. 3. Koletzko S, et al. JPGN 2012;55:221-229. 4. Kansu A, et al. The Turkish Journal of Pediatrics 2016;58:1-11. 5. Altıntaş, DU, Büyüktiryaki, B. Astım Allerji İmmünoloji Dergisi 2017;15(Sup1):89. 6. Sayar, E, Artan, H. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2011;3(4):8-11. 7. Koo WWK, et al. J Am Coll Nutr 2006;25(2):117-122. 8. Borschel, M, Burks, WA. Clinical and Translational Allergy 2014;4(1):95. 9. Auestad N, et al. Pediatrics 2003;112:177-183. 10. Auestad N, et al. Pediatr. Res. 1997;41:1-10. 11. Canani, RB, et al. J Pediatr 2013;163:771-777.

ABBOTT LABORATUARLARI İTH. İHR. ve TİC. LTD. ŞTİ.

Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdenez Cad. No: 2 Akkom Ofis Park

Kelif Plaza 3. Blok Kat: 14 Ümraniye 34768 İstanbul

Tel: +90 216 636 06 00 Fax: +90 216 425 18 00

Ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz. www.abbott.com.tr

Detaylı Bilgi: www.similacalimentumhesaplama.com

 **Abbott**

NUTRICIA Neocate® Junior

İnek Sütü Proteini Alerjisi
Tedavisinde¹

İlk ve
Tek.

1+
YAŞ

Çilek

Aromasız

Vanilya



1.yaş gününde
çok artışı var!

Sadece sağlık profesyoneli kullanımı içindir. Anne sütü bebekler için en iyisidir.
Anne sütü ile beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda yetkili sağlık çalışanına danışılmalıdır.
Referans: 1. Neocate Junior Ürün Bilgisi.

0+

Doğumdan
itibaren

%100 Amino Asit %100 Başarı^{1*,2**}

**AAF'ler,
peptid bağı
içermediklerinden
alerjik bebeklerde
anafilaksi riski
oluşturmaz.^{3,4}**

İnek Sütü Proteini Alerjisi Tedavisinde⁵



* Sadece AAF İSPA'nın üç tipinin üçünde de başarıyla kullanılır (hafif, orta, şiddetli)

** Neocate ile yapılan bir çalışmada, hastaların tümü Neocate'i tolere etmiştir.

Sadece sağlık profesyoneli kullanımı içindir. Anne sütü bebekler için en iyisidir.

Anne sütü ile beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda yetkili sağlık çalışanına danışılmalıdır.

Referanslar: 1. Vandenplas Y, et al. Arch Dis Child 2007;92:902-8. 2. Sampson HA, et al. Safety of an amino acid-derived formula in children

allergic to cow milk. Pediatrics, 1992;90:463-5. 3. De Greef E et al. World J Pediatr 2012;8(1):19-24. 4. Koletzko S, et al. JPGN 2012;55:221-229.

5. Neocate Ürün Bilgisi.

NUTRICIA
neocate®



PREGOMİN AS

%100 Amino asit
%100 Başarı^{1,2}

AAF'ler, peptid bağı içermediklerinden
alerjik bebeklerde anafilaksi riski oluşturmaz.^{3,4}



İnek Sütü Proteini Alerjisi tedavisinde⁵

Sadece sağlık profesyoneli kullanımı içindir. Anne sütü bebekler için en iyisidir.
Anne sütü ile beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda yetkili sağlık çalışanına danışılmalıdır.

REFERANSLAR: 1. Flocchi A, et al. WAO Journal 2010;57:161. 2. Hill DJ, et al. Clinical and Experimental Allergy 2007;37:808-822.
3. De Greef E et al. World J Pediatr 2012;8(1):19-24. 4. Koletzko S, et al. JPGN 2012;55:221-229. 5. Pregomin AS Ürün Bilgisi.

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

Nut_ALL/2119/001

İÇİNDEKİLER

REHBERDE KULLANILAN KISALTMA VE TERİMLER	7
KATKIDA BULUNAN YAZARLAR	8
ÖNSÖZ	9
I. BÖLÜM: BESİN YÜKLEME TESTLERİNE YAKLAŞIM	
1. Besin yükleme testi kimlere yapılır?.....	11
A. Besin alerjisi tanısı.....	11
B. Toleransın değerlendirilmesi.....	12
C. Alerjik olunan besinin eşik dozunun değerlendirilmesi.....	13
D. Araştırma amaçlı kullanımı.....	13
2. Açık ve tek kör besin yükleme testleri.....	14
A. Açık besin yükleme testi.....	14
B. Tek kör besin yükleme testi.....	14
3. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi.....	15
A. Amaç.....	15
B. Yöntem.....	15
4. Besin yükleme testinin yapılacağı yer kararı.....	16
A. Ev, muayenehane (ofis), hastane.....	16
B. Muayenehane veya poliklinik koşullarında besin yükleme testi önerilebilen hastalar.....	17
C. Hastane koşullarında besin yükleme testi yapılması önerilen hastalar.....	18
D. Yoğun bakımda besin yükleme testi yapılması gereken hastalar.....	18
5. Besin yükleme testleri kontrendikasyonları.....	18
6. Besin yükleme testinde reaksiyon riskini artıran kofaktörler.....	20
7. Reaksiyon riski hakkında bilgi, farklı besinler için kestirim noktaları ve probabiliteler (olasılık) eğrileri.....	21
A. İnek sütü.....	24
B. Yumurta.....	26
C. Fındık.....	28
D. Yer fıstığı.....	30
E. Mercimek.....	31
F. Diğer Besinler: Soya, susam, ceviz, kaju, antep fıstığı, kırmızı et, buğday, balık.....	31
8. Hastanın besin yükleme testine hazırlanması.....	33
A. Semptomların yazılacağı formun doldurulması, test basamaklarının yer aldığı forma atıf yapılması.....	35
9. Açık ve kapalı besin yükleme testlerinin hazırlanabilmesi için gerekli donanım.....	36
A. Besin yükleme testi yapılacak ünite uygun konumda mı?.....	36
B. Besin yükleme testi yapılan tesis yeterli donanıma sahip mi?.....	37
C. Besin yükleme testini yapacak ekip hazır mı?.....	37
D. Besin yükleme test öncesi yapılacak prosedürler tamam mı?.....	37
E. Besin yükleme testini yapacak ekibin deneyimi yeterli mi?.....	38
10. Reaksiyonların tedavisi için gerekli tedavi hazırlığı.....	40
A. Test öncesi bulunması gereken ilaç ve ekipmanlar.....	40
B. Reaksiyonların tedavisi.....	40

11. Reaksiyon riski ve tedavisi	41
A. Hangi durumda test pozitif (reaksiyon var) ve negatif (reaksiyon yok), objektif ve subjektif bulgular, bulgulara göre yaklaşım ne olmalı, doz aralığının açılması/testin durdurulması ve başka bir güne ertelenmesi, plasebo kontrollü çift köre geçiş.....	41
B. Hastanın monitorize edilmesi ve BYT'nin durdurulması.....	42
12. Besin yükleme testlerinde görülen reaksiyonların tedavisi	43
13. Besin yükleme testi sonrası izlem	46
A. Besin yükleme testlerinin yaşam kalitesi ve ekonomiye etkisi.....	47

II. BÖLÜM: BESİN YÜKLEME TESTLERİNİN UYGULANMASI VE ÖRNEK PROTOKOLLER

14. Besin yükleme testlerinde yöntem farklılıkları ve doz stratejileri	49
A. Düşük doz kademeli besin yükleme testi protokolleri	52
B. Eşik dozlar.....	53
15. İnek sütü proteini yükleme testleri	59
16. Yumurta (yumurta sarısı, yumurta akı) besin yükleme testleri.....	70
17. Fındık yükleme testleri	85
18. Badem yükleme testleri	92
19. Yer fıstığı yükleme testleri.....	97
20. Ceviz yükleme testleri	103
21. Kaju yükleme testleri	106
22. Antep fıstığı yükleme testleri.....	109
23. Buğday yükleme testleri	113
24. Buğday alerjisinde alternatif besin bulmaya yönelik besin yükleme testleri.....	117
25. Tohumlar ile yükleme testleri (susam, ayçiçeği, haşhaş)	119
26. Mercimek, nohut, bakla, soya yükleme testleri.....	125
27. Kırmızı et yükleme testleri.....	130
28. Balık ve deniz kabukluları yükleme testleri.....	132
29. Muz yükleme testleri	135
30. Meyve yükleme testleri.....	137
31. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde besin yükleme testleri.....	139
A. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit	140
32. Besin-protein ilişkili enterokolit sendromunda besin yükleme testleri.....	142
A. BPİES tanısı.....	143
B. BPİES'de besin yükleme testi.....	144
C. BPİES'de besin yükleme testlerinin yorumlanması	146
D. BPİES'te Takip ve Tedavi	146

III. BÖLÜM: EK FORMLAR

1. Besin yükleme testi reaksiyon izlem formu (sadeleştirilmiş).....	149
2. Besin yükleme testi reaksiyon izlem formu (detaylı)	150
3. Klinik semptomlara göre şiddet sınıflaması	151
4. Besin yükleme testleri için aydınlatılmış onam formu örneği	153

TABLOLAR

Tablo 1.1. Besin yükleme testi öncesinde dikkate alınması gerekli risk faktörleri.....	11
Tablo 4.1. Besin yükleme testi için yüksek riskli hastalar	17
Tablo 5.1. Besin yükleme testi yapmama kriterleri	19
Tablo 6. 1. BYT sırasında reaksiyon şiddetini artıran ve tolerans eşiğini azaltan kofaktörler	21
Tablo 7.1. Sık görülen besin alerjenleri ile retrospektif çalışma verilerine göre %90 spesifite ile hesaplanmış tahmini karar noktaları....	22
Tablo 7.2. Sık görülen besin alerjenleri ile retrospektif çalışma verilerine göre %95 olasılıkla hesaplanmış tahmini karar noktaları.....	22
Tablo 7.3. Literatürden ve ülkemizden çocukluk çağında ve farklı yaş gruplarında inek sütü ile BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif öngörü değeri ile tahmin edebilen kestirim değerleri	24
Tablo 7.4. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2009'da yayınladığı BYT ile ilgili çalışma raporunda inek sütü alerjisi için önerilen kestirim değerleri.....	24
Tablo 7.5. Literatürden ve ülkemizden çocukluk çağında farklı yaş gruplarında inek sütü alerjisinde olasılık eğrileri kullanılarak %50, %95 veya %99 öngörülen olasılıkla belirlenmiş kestirim değerleri	25
Tablo 7.6. Literatürden ve ülkemizden çocukluk çağında farklı yaş gruplarında yumurta akı ile besin yükleme testinin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif öngörü değeri ile tahmin edebilen kestirim değerleri	26
Tablo 7.7. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2009'da yayınladığı BYT ile ilgili çalışma raporunda yumurta akı alerjisi için önerilen kestirim değerleri.....	27
Tablo 7.8. Literatürden ve ülkemizden çalışmalarda çocukluk çağı yumurta alerjisinde farklı yaş gruplarında olasılık eğrileri kullanılarak elde edilmiş kestirim değerleri	28
Tablo 7.9. Sistemik derlemeye göre çiğ veya fırınlanmış yumurta akı ile klinik reaktiviteyi %95 spesifite veya %95 pozitif öngörü değeri ile gösteren yumurta akı, ovalbumin, ovomukoid DPT reaktivitesi ve yumurta akı sIgE düzeyleri	28
Tablo 7.10. Fındık ile besin yükleme testinin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif öngörü değeri ile tahmin edebilen kestirim değerleri.....	28
Tablo 7.11. Yer fıstığı ile BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif öngörü değeri ile tahmin edebilen kestirim değerleri.....	30
Tablo 7.12. Bazı besinler için BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif öngörü değeri ile tahmin edebilen kestirim değerleri	31
Tablo 8.1. Besin yükleme testinin yorumunu bozabileceği için kesilmesi gereken ilaçlar	34
Tablo 9.1. Açık ve kapalı besin yükleme test öncesi kontrol listesi.....	36
Tablo 10.1. Acil durum ilaçları ve dozları	41
Tablo 11.1. BYT sırasında gözlenebilecek objektif ve subjektif bulgular	41
Tablo 11.2. Önerilen potansiyel BYT durdurma kriterleri	42
Tablo 12.1. Semptomlara göre reaksiyon şiddetinin sınıflandırılması.....	44
Tablo 14.1. Besin yükleme testi yaklaşımları	49
Tablo 14.2. Sıklıkla önerilen BYT başlangıç dozları	50
Tablo 14.3. Besinlerin 100 gramında (veya 100 ml'sinde) bulunan protein miktarına örnekler (Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı).....	51
Tablo 14.4. Kademeli besin yükleme testi protokolleri	52
Tablo 14.5. Besin alerjenleri için olumsuz etki gözlenen en düşük seviye (OEGEDS) aralığı.....	53
Tablo 14.6. Besinlerin eşik doz değerleri.....	56
Tablo 15.1. Pastörize sütün protein içeriği.....	59
Tablo 15.2. İnek sütü ürünleri merdiveni: İnek sütü ürünlerinde en az alerjik üründen başlayarak süt proteini miktarının artırılması ve daha alerjenik süt ürünlerine kademeli geçiş	60
Tablo 15.3. Jaffe Food Allergy Institute, Newyork'da fırınlanmış süt ürünü muffin ile yükleme testi basamakları	61
Tablo 15.4. Fırınlanmış süt proteini içeren ve içermeyen ekmelekle plasebo kontrollü BYT için gerekenler	62
Tablo 15.5. Fırınlanmış süt proteini içeren ve içermeyen ekmelekle plasebo kontrollü BYT için basamaklar	62
Tablo 15.6. Farklı miktar ve formlarda süt proteini içeren besinler ile süt yükleme test aşamaları (1).....	62
Tablo 15.7. Farklı miktar ve formlarda süt proteini içeren besinler ile süt yükleme test aşamaları (2), Saçkesen ve ark.'nın çalışması	64
Tablo 15.8. 1 çay bardağı süt içeren kek ile yükleme testi basamakları	64
Tablo 15.9. 1 su bardağı süt içeren kek ile yükleme testi basamakları	64

Tablo 15.10. 3 yemek kaşığı (30 gram) süt tozu içinde 10 gram süt proteini içeren kek ile yükleme testi basamakları	65
Tablo 15.11. Mayalanmış süt ürünü olan yoğurt ile besin yükleme basamakları	65
Tablo 15.12. Mayalanmış süt ürünü olan yağsız beyaz peynir ile besin yükleme basamakları	65
Tablo 15.13. 1 su bardağı süt ile yükleme testi basamakları	66
Tablo 15.14. 99 ml su ve 1 ml süt karışımı ile yapılan süt yükleme testi basamakları	67
Tablo 15.15. 9 ml su ve 1 ml süt karışımı ile yapılan süt yükleme testi basamakları.....	67
Tablo 15.16. Çift kör plasebo kontrollü inek sütü proteini ile yükleme testinde gerekenler	68
Tablo 15.17. Çift kör plasebo kontrollü inek sütü proteini ile yükleme testi basamakları	68
Tablo 15.18. Aktif süt ve plasebo ile yapılan yükleme testleri materyalinin hazırlanış içeriği.....	68
Tablo 15.19. Aktif süt ve plasebo ile yapılan yükleme testlerinde basamaklarda verilen miktar ve süt proteini içeriği.....	68
Tablo 16.1. Yumurtanın protein içeriğine göre örnek besin yükleme testi	71
Tablo 16.2. Pastörize yumurta akı tozu ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta akı protein miktarı	71
Tablo 16.3. Haşlanmış yumurta akı ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta protein miktarı.....	72
Tablo 16.4. Arık Yılmaz ve ark.'ının çalışmasında uygulanan haşlanmış yumurta akı ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta protein miktarı	72
Tablo 16.5. Çift kör plasebo kontrollü yumurta akı tozu ile besin yükleme testinde kullanılan test materyalinin içeriği ve hazırlanması.....	73
Tablo 16.6. Çift kör plasebo kontrollü yumurta akı tozu yükleme testinde basamaklarda verilen miktar ve yumurta akı proteini içeriği	73
Tablo 16.7. Haşlanmış yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi için gerekenler	73
Tablo 16.8. Haşlanmış yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü BYT basamakları.....	74
Tablo 16.9. Pastörize yumurta sarısı tozu ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta sarısı protein miktarı.....	74
Tablo 16.10. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi örneği (1)	75
Tablo 16.11. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi örneği (2)	75
Tablo 16.12. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi örneği (3)	75
Tablo 16.13. Yumurta sarısı merdiveni örneği	77
Tablo 16.14. Fırınlanmış yumurta sarısı ile besin yükleme testi basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	78
Tablo 16.15. Tam pişmiş yumurta sarısı içeren balkabağı kek ile besin yükleme test basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	78
Tablo 16.16. Fırınlanmış yumurta sarısı ile besin yükleme testi basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	79
Tablo 16.17. Muffin ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta ve protein miktarı	80
Tablo 16.18. Avustralya Klinik İmmünoloji ve Alerji Topluluğu'nun önerdiği yumurtalı muffin ile besin yükleme test basamakları ve içerdiği yumurta ve yumurta proteini miktarı	80
Tablo 16.19. Tüm yumurta merdiveni örneği.....	81
Tablo 16.20. Bir tam yumurta (akı ve sarısı) içeren kek ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	81
Tablo 16.21. İki tam yumurta (akı ve sarısı) içeren kek ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	81
Tablo 16.22. 1 tam yumurta içeren terbiyeli çorba ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	82
Tablo 16.23. 1 tam yumurta içeren krep ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı	82
Tablo 16.24. Üç farklı kademede yumurta ile besin yükleme testi örneği	83
Tablo 16.25. Dört kademeli yumurta merdiveni ve içerdiği yumurta protein miktarı.....	83
Tablo 16.26. Avustralya Klinik İmmünoloji ve Alerji Topluluğunun önerdiği tam pişmiş yumurta (sarı+akı) ürünleri ile BYT örneği ve içerdiği yumurta proteini miktarı	83
Tablo 17.1. Fındıkta bulunan majör alerjenler	86
Tablo 17.2. Fındık protein içeriği ve yükleme testlerinde uygulanabilecek logaritmik artış basamakları (PRACTALL)	86
Tablo 17.3. Açık fındık yükleme testi örnek protokol	87
Tablo 17.4. Danimarka'da uygulanan fındık ile açık yükleme testi protokolü (<4 yaş)	87
Tablo 17.5. Fındık ile düşük doz BYT Protokolü	88
Tablo 17.6. Fındık BYT'de kullanılabilecek maskeleye tarifi	88
Tablo 17.7. Fındık ile ÇKPKBYT basamakları, EuroPrevall protokolü, 4.4 g fındık proteini	88
Tablo 17.8. Danimarka'da uygulanan ÇKPKBYT protokolü (>4 yaş)	89

Tablo 17.9. Fındık ile ÇKPKBY testi, Büyüktiryaki ve ark.'ının çalışması	89
Tablo 18.1. Düşük doz açık badem testi yükleme testinde basamaklarda verilmesi önerilen badem miktarı ve badem protein içeriği	93
Tablo 18.2. Yüksek dozda açık badem testi yükleme testinde basamaklarda verilmesi önerilen badem miktarı ve badem protein içeriği (1).....	93
Tablo 18.3. Yüksek dozda açık badem testi yükleme testinde basamaklarda verilmesi önerilen badem miktarı ve badem protein içeriği (2).....	94
Tablo 18.4. Çift kör plasebo kontrollü badem yükleme testinde aktif kısmın basamaklarında verilen badem miktarı	94
Tablo 18.5. Bademin gizlenmesi ve plasebonun hazırlanması	94
Tablo 19.1. Yumuşak fıstık ezmesi püresi ile yükleme testi	98
Tablo 19.2. Yumuşak inceltirilmiş fıstık ezmesi ile yükleme testi örneği	98
Tablo 19.3. Fıstık unu ya da fıstık ezmesi tozu ile yapılan yükleme testi örneği	98
Tablo 19.4. Büyük çocuklar ve erişkinlerde kullanılabilecek doğrudan yer fıstığı ile açık yükleme testi örneği	99
Tablo 19.5. Fıstık ezmesi ve fıstık unu kullanılarak yapılan besin yükleme testinde önerilen doz artış basamakları	100
Tablo 19.6. Çocuklarda besin alerjisi tanısı için kullanılan ÇKPKBYT'inde yer fıstığı için önerilen protokol	100
Tablo 20.1. Düşük doz (4 g) ceviz yükleme test protokolü	104
Tablo 20.2. Yüksek doz (30 g) ceviz yükleme testi	104
Tablo 21.1. Açık kaju yükleme testinde önerilen kaju miktarı ve kaju proteini	108
Tablo 21.2. Kajunun gizlenmesi için zencefilli ekmek hazırlanması	108
Tablo 21.3. Çift kör plasebo kontrollü kaju yükleme testinde önerilen kaju miktarı, kaju proteini	108
Tablo 22.1. Açık antep fıstığı yükleme testinde önerilen antep fıstığı miktarı ve antep fıstığı proteini.....	110
Tablo 22.2. Antep fıstığının gizlenmesi ve plasebonun hazırlanması	111
Tablo 23.1. Eriyebilirliklerine göre buğday proteinleri.....	114
Tablo 23.2. Buğday ununda bulunan alerjenler.....	114
Tablo 23.3. Buğday tozu ile önerilen doz basamakları	114
Tablo 23.4. Buğday için önerilen doz miktarları	115
Tablo 23.5. Makarna ile yapılan açık buğday besin yükleme testinde uygulanan doz basamakları.....	115
Tablo 23.6. Noodle ile yapılan açık buğday yükleme testinde uygulanan doz basamakları.....	115
Tablo 24.1. Karabuğday makarnası ile besin yükleme testi örneği	117
Tablo 24.2. Buğday ve diğer tahıl alerjilerinde aktif besini saklamak ve benzer plasebo içeriğini hazırlamak için örnek	117
Tablo 24.3. Yaklaşık 25 g çığ mısır unu kullanılan çift kör plasebo kontrollü yükleme testi	118
Tablo 24.4. Aktif besin olan mısırı saklamak ve benzer plasebo içeriğini hazırlamak için örnek	118
Tablo 24.5. Aktif besin olan mısırı saklamak ve benzer plasebo içeriğini hazırlamak için örnek	118
Tablo 24.6. Tablo 24.3'te verilen BYT protokolü sonrası yapılması önerilen açık mısır yükleme testine örnek.....	119
Tablo 25.1. Üç yaş altı çocuklarda açık susam yükleme testi.....	122
Tablo 25.2. Üç yaş üstü çocuklarda açık susam yükleme testi.....	122
Tablo 25.3. Susamın gizlenmesi için aktif ve plasebo örnekleri içine koyulacak malzemeler.....	122
Tablo 25.4. Çift kör plasebo kontrollü susam yükleme testi	123
Tablo 25.5. Susamın gizlenmesi için aktif ve plasebo örnekleri içine koyulacak malzemeler.....	123
Tablo 25.6. Aktif (Susam içeren basamaklar) ve plasebo basamaklarının hazırlanışı.....	123
Tablo 25.7. Ayçiçeği tohumu ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi	124
Tablo 26.1. Açık nohut yükleme testi basamakları	126
Tablo 26.2. Açık soya yükleme testi basamakları	126
Tablo 26.3. Açık mercimek yükleme testi, Yavuz ve ark.'ının çalışması.....	127
Tablo 26.4. Açık kırmızı mercimek yükleme testi, düşük doz yaklaşım	127
Tablo 26.5. Çift kör plasebo kontrollü soya yükleme testi, düşük doz yaklaşım	128
Tablo 27.1. Kırmızı et ile açık oral yükleme testi	130
Tablo 27.2. Kırmızı et alerjisinde ÇKPKBYT için hindi eti ve soya ile hazırlanabilecek plasebo seçenekleri	131

Tablo 27.3. Kırmızı et ile çift-kör plasebo kontrollü besin yükleme testi	131
Tablo 28.1. Açık balık/deniz kabuklusu yükleme testi	133
Tablo 28.2. Çift kör plasebo kontrollü balık yükleme testi örneği.....	134
Tablo 28.3. Çift kör plasebo kontrollü karides yükleme testi örneği.....	134
Tablo 29.1. Oral muz yükleme testi klinik izlem formu.....	136
Tablo 29.2. Muz yükleme testi; besin ve plasebo karışımlarının içerikleri, Kocacık Uygun ve ark.'ının çalışması	136
Tablo 29.3. Muz yükleme testi; aktif besin ve plasebonun zaman dilimleri içinde verilmiş yolu, Kocacık Uygun ve ark.'ının çalışması	137
Tablo 30.1. Meyve ile oral yükleme testleri için önerilen şemalar	138
Tablo 30.2. Kivinin gizlenmesi için hazırlanan karışım	138
Tablo 31.1. Non-IgE aracı alerjik hastalıkların zaman içinde ilerleyen olası gastrointestinal semptomları/bulguları.....	140
Tablo 31.2. Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında non-IgE aracı besin alerjilerinin karakteristik özellikleri.....	140
Tablo 31.3. Karşılaştırmalı anne sütü, inek sütü ve keçi sütündeki protein fraksiyonları (g/L)	141
Tablo 32.1. BPIES'in farklı tiplerinin özellikleri.....	143
Tablo 32.2. Normal doz inek sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)	144
Tablo 32.3. Düşük doz inek sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.06 g/kg)	145
Tablo 32.3. Düşük doz doz inek sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.06 g/kg)	145
Tablo 32.4. Normal doz soya sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)	145
Tablo 32.5. Normal doz pirinç proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g /kg)	145
Tablo 32.6. Normal doz pirinç unu ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg).....	146
Tablo 32.7. Normal doz patates proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)	146
Tablo 32.8. BPIES düşünülen veya tanısı konan bir hastada BYT'nin yorumlanmasında kullanılan tanı kriterleri	146

ŞEKİLLER

Şekil 7.1. ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi örneği	23
Şekil 7.2. Besin sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık eğrisi örneği.....	23
Şekil 7.3. Sampson tarafından retrospektif (mor çizgi) ve prospektif (yeşil çizgi) çalışma verileri ile inek sütü alerjili çocuklarda inek sütü sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri	24
Şekil 7.4. Yavuz ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada inek sütü alerjili çocuklarda farklı yaş gruplarında inek sütü sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri	25
Şekil 7.5. Sampson tarafından retrospektif (mor çizgi) ve prospektif (yeşil çizgi) çalışma verileri ile yumurta alerjili çocuklarda yumurta akı sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri.....	26
Şekil 7.6. Arık Yılmaz ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada yumurta alerjili çocuklarda farklı yaş gruplarında yumurta akı sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri.....	27
Şekil 7.7. Büyüktiryaki ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada fındık alerjili çocuklarda fındık sIgE düzeylerine ve fındık ile deri prik reaktivitesine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri.....	29
Şekil 7.8. Büyüktiryaki ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada fındık alerjili çocuklarda Cor a 14 sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrisi.....	29
Şekil 7.9. Cor a 14 sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık örneği	29
Şekil 7.10. Sampson tarafından retrospektif (mor çizgi) ve prospektif (yeşil çizgi) çalışma verileri ile yer fıstığı alerjisi olan çocuklarda yer fıstığı sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri	30
Şekil 7.11. Ara h 2 sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık örneği	30
Şekil 7.12. Yavuz ve ark.'ının çalışmasında mercimek alerjili çocuklarda mercimek sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrisi.....	31
Şekil 12.1. Reaksiyonların şiddetine göre tedavi	45
Şekil 14.1. Yer fıstığı, süt, yumurta, kaju, fındık için saptanmış olan eşik değerlerin olasılık dağılım eğrileri	55
Şekil 15.1. Fırınlanmış süt proteini içeren ve içermeyen (plasebo) ekmeğin üretim basamakları	61
Şekil 15.2. Düşük doz süt yükleme testi basamakları	63
Şekil 16.1. Yumurta içeren besinlerin ısıya maruz kalma şekline göre sınıflandırılması	72

RESİMLER

Resim 16.1. Haşlanmış yumurta akı ile açık BYT örneği.....	72
Resim 16.2. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık BYT örneği.....	75
Resim 16.3. Tam pişmiş yumurta ile açık BYT örneği	83
Resim 17.1. Fındık ile açık BYT örneği	87
Resim 18.1. Badem ile açık BYT örneği	94
Resim 19.1. Yer fıstığı açık BYT örneği	99
Resim 20.1. Ceviz ile düşük doz açık BYT örneği.....	104
Resim 22.1. Antep fıstığı açık BYT örneği.....	111
Resim 25.1. Üç yaş altı çocuklarda susam ile açık BYT örneği	122
Resim 25.2. Tahin ile açık BYT örneği	122
Resim 26.1. Mercimek ile açık BYT örneği.....	127
Resim 29.1. Muz ile açık BYT örneği.....	135

*Resimler için Burak Örnek ve Hemşire Nesibe İmamoğlu'na teşekkür ederiz.

REHBERDE KULLANILAN KISALTMA VE TERİMLER

AD	: Atopik dermatit	IO	: İntraosseöz
BBEIA	: Buğdaya bağlı egzersizin indüklediği anafilaksi	IV	: İntravenöz
BPİAP	: Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit	LTP	: Lipid transfer protein
BPİES	: Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu	MED	: Minimum eşik doz
BYT	: Besin yükleme testleri	OEGEDS	: Olumsuz etki gözlenen en düşük seviye
ÇKPKBYT	: Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi	OEGS	: Olumsuz etki gözlenmeyen seviye
DPT	: Deri prik testi	OİT	: Oral immünoterapi
ED	: Eşik doz	PEF	: Peak expiratory flow- Zirve akım hızı
EoÖ	: Eozinofilik özofajit	PPD	: Pozitif prediktif değer
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı	ROC	: Receiver Operating Curve
IM	: İntramusküler		

KANITA DAYALI TIPTA KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Kanıt Düzeyi

I	Sistemik 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

Besin Yükleme Testleri: Türkiye Ulusal Rehberi 2019

Editör: Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN¹

Editör Yardımcısı: Doç. Dr. Betül BÜYÜKTİRYAKI²

Katkıda Bulunan Yazarlar (Soyadına Göre Alfabetik Sıra İle):

Doç. Dr. Zülfikar AKELMA^{3,4}, Prof. Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ⁵, Doç. Dr. Ebru ARIK YILMAZ⁶, Prof. Dr. Metin AYDOĞAN⁷, Prof. Dr. Arzu BABAYİĞİT HOCAOĞLU⁸, Prof. Dr. Ayşen BİNGÖL⁹, Prof. Dr. Gülbin BİNGÖL¹⁰, Prof. Dr. Reha CENGİZLİER¹¹, Prof. Dr. Ersoy CİVELEK¹², Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ¹³, Prof. Dr. Esen DEMİR¹⁴, Prof. Dr. Duygu ERGE¹⁵, Doç. Dr. Nilüfer GALİP⁸, Prof. Dr. Aslı GELİNCİK¹⁶, Prof. Dr. Nermin GÜLER¹⁷, Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER¹⁸, Doç. Dr. Mehtap KILIÇ¹⁹, Doç. Dr. Ayça KIYKIM¹³, Doç. Dr. Hikmet Tekin NACAROĞLU²⁰, Prof. Dr. Fazıl ORHAN²¹, Prof. Dr. Emin ÖZKAYA²², Prof. Dr. Gülden PAŞAOĞLU²³, Prof. Dr. Nihat SAPAN²⁴, Prof. Dr. Ümit Murat ŞAHİNER², Prof. Dr. Bülent Enis ŞEKEREL², Prof. Dr. Zeynep TAMAY¹⁷, Doç. Dr. Tuba TUNCEL²⁵, Doç. Dr. Özlem YILMAZ¹, Prof. Dr. Dost ZEYREK²⁶

¹ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara

³ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁴ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Adana

⁶ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Denizli

⁷ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kocaeli

⁸ Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Girne, KKTC

⁹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya

¹⁰ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bölümü, İstanbul, Emekli Öğretim Üyesi

¹² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Ankara

¹³ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir

¹⁵ Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Aydın

¹⁶ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

¹⁷ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁸ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁹ VM Medical Park Hastanesi, Samsun

²⁰ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul

²¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Trabzon

²² Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul

²³ Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa

²⁵ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir

²⁶ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul

ÖNSÖZ

Elinizde tuttuğunuz “Besin Yükleme Testleri Rehberi” alerji uzmanlarının günlük pratiğinde çeşitli besinler ile yükleme testlerini tek bir kaynaktan bulabilmeleri ve bu konuda var olan bilgi, beceri düzeyini artırmak amacı ile öncü merkezlerin deneyimlerini/uygulamalarını toparlayan bir rehber olarak hazırlandı. Her ne kadar bu kaynak rehber olarak isimlendirilse de birçok besine ait yükleme testi konusunda deneyimler küçük gruplar içinde ve bazen tek merkez ile sınırlıdır, bu nedenle rehberin çoğunluğunda kanıt düzeyi Kanıt IV: Tanımlayıcı çalışmalar ve Kanıt V: Uzman görüşü düzeyindedir.

Rehber üç bölümden oluşmaktadır. 1. Besin yükleme testlerine yaklaşım konusunda genel bilgiler 2. Besin yükleme testlerinin uygulanması ve örnek protokoller 3. Ek formlar. Bu rehberi hazırlarken alerji uzmanlarını besin yükleme testleri (BYT) konusunda cesaretlendirmek kadar olası ağır, fatal anafilaksi riski konusunda da uyararak istedik. Bu amaçla rehberin ilk bölümünde yer alan endikasyonlar, kontrendikasyonlar, reaksiyon riskini artıran kofaktörler gibi birçok bölümde hastanın hikayesinin, fizik muayenesinin, eşlik eden diğer alerjik hastalıklarının yanında, egzersiz, ateşli hastalık vs faktörlerin sorgulanması, geçmişteki reaksiyon hikayesi ve laboratuvar testlerinin hepsinin alt alta konular bir risk analizi yapılarak BYT kararı verilmesi gerektiği belirtildi. Ayrıca her hasta için bireysel izlem kararı vermek en doğru yol olduğundan Hipokrat'ın sözünü BYT kararı öncesinde hatırlamamızda fayda var:

Primum non nocere, “Önce, zarar verme!”

Besin yükleme testlerinde farklı uygulama metodları giderek daha anlaşılır hale gelmeye başlamıştır. Süt, yumurta gibi besinlerde merdiven yaklaşımı yanında düşük doz, yüksek doz besin yükleme testleri ve 3-12 ay aralar ile birkaç kademede ilerlenen yaklaşımları da bu rehberde görebilirsiniz. Hastanız için en uygun test kararını almak için mutlaka farklı metodlar, doz stratejileri ve eşik dozlar bölümünü ve ilgili besine ait yükleme testi bölümünü okumanızı öneririm. Bölümlerde yer alan yükleme testleri sizi tatmin etmez ise ve aradığınız besin ile yükleme testini bu rehberde bulamadığımız takdirde bu rehberdeki bilgi ve tecrübeler ışığında siz de yükleme testi basamakları hazırlayabilirsiniz. Bunun için yüksek riskli hastalarda benimsenen düşük doz, logaritmik yaklaşım, reaksiyon riski az olan hastalarda yüksek doz, az basamaklı (1/8-2/8-5/8 gibi) bir metod tercih etmek sizin takdirinizdedir.

Ayrıca yükleme testi basamaklarında ilk dozun ve toplam kümülatif dozun nasıl belirlendiği ve bu hesaplamalarda esas olanın besin miktarı yerine besin içindeki protein oranı olduğu bu rehberde ayrıntılı olarak vurgulanmıştır. Ülkemizde ilk kez bir alerji kaynağında detaylı olarak besinlerin protein içerikleri verilmiştir.

Yükleme testleri bölümlerini incelediğinizde literatürden örnekler olduğu kadar yazarlarımız kendi tecrübelerini de aktarmışlardır. Ayrıca besinlerin kuru ve yaş/taze halinin ağırlığı ve protein içeriği değişiklikler göstermektedir. Bu rehberde olabildiğince kaynak alınan yayınlardaki yükleme testi basamaklarında verilen sayısal birimlere uyulmuştur. Ancak sıklıkla belirtilen “adet” (kuruyemişler için) veya “1 yemek kaşığı” ölçekleri yerine hassas terazi ile tartılarak basamak dozunun belirlenmesinin önerildiğini görebilirsiniz. Çünkü diğer ülkelerde kullanılan kaşık ölçekleri ile ülkemizdekiler bire bir uyumlu değildir. Öte yandan literatürde 1 adet antep fıstığının 750 mg olduğu belirtildiği halde biz tarttığımızda 450-600 mg arası ölçümler saptadık, aynı durum 1 adet yer fıstığı için de geçerli idi. Literatürde 1 adet yer fıstığının ağırlığının 285-400 mg arasında değiştiği kabul edilse de biz tarttığımız zaman 300-800 mg arasında değiştiğini gördük. Burada gıdanın taze veya beklemiş/kuru olması yanında cinsine bağlı olarak da büyüklüklerinde ve ağırlıklarında farklılıklar dikkati çekmektedir. Bu nedenle en ideali bir hassas terazi olarak her basamakta verilecek miktarın tek tek tartılarak ayarlanmasıdır. Benzer bir durum gıdaların protein içeriği için de geçerlidir. Farklı kaynaklarda farklı oranlarda protein görmeniz, bulmanız çok normal bir süreçtir. Rehberin “BYT’de yöntem farklılıkları, doz stratejileri ve eşik dozlar” bölümünde Tablo 14.3’de besinlerin 100 gram (veya 100 ml)’da protein içeriğini görebilirsiniz. Örneğin dana eti (100 gram) protein içeriği bonfile ise 30 g, but ise 21 g, pırlola ise 20 g’dır. Eğer etin hangi anatomik bölgeden olduğunu bilmiyorsanız ortalama 25 g kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır.

Bu rehberi kullanmanız ve tecrübeleriniz ile bize aktaracağınız öneriler bizim için en büyük ödül olacaktır.

Bu rehberin hazırlanmasına emek veren tüm yazarlara ve özellikle günlerini bu işe adayan Doç. Dr. Betül Büyüktiryakı’ye çok teşekkür ederiz.

Saygılarımızla
Prof. Dr. Cansın SAÇKESEN
Ekim 2019

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL
Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı



I. BÖLÜM

BESİN YÜKLEME TESTLERİNE YAKLAŞIM

1. BESİN YÜKLEME TESTİ KİMLERE YAPILIR?

Besin yükleme testleri (BYT), besin alerjisi tanısında altın standart testlerdir. Besin alerjisi tanısı, tolerans gelişiminin değerlendirilmesi ve araştırma amaçlı yapılır (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D) (1-10). Besin yükleme testi için karar verme sürecinde önce hastanın test ilişkili riskleri (Tablo 1.1) gözden geçirilmelidir ve hastada en az riske neden olacak, hayat kalitesini ve beslenme çeşitliliğini artıracak şekilde bir karar verilmesi önerilir (7,8,10).

Tablo 1.1. Besin yükleme testi öncesinde dikkate alınması gerekli risk faktörleri

- Alerjinin devamı için risk varlığı
- Gelişebilecek reaksiyonun muhtemel ciddiyeti
- Besin maddesinin nutrisyonel önemi
- Besin eliminasyonunun hastanın hayat kalitesine etkisi
- Besin yükleme testine hasta ve ailesinin uyumu
- Diyete sorumlu besini eklemek için hastanın isteği
- Psikolojik faktörler
- Kazara temaslar nedeniyle aile tolerans geliştiğini düşünüyorsa

A. Besin alerjisi tanısı

1. Atopik dermatit (AD) veya persistan gastrointestinal semptomlar gibi kronik alerjik yakınmaları olan hastalarda veya şüpheli besin maddesi ile yapılan eliminasyonla semptomları hafifleyen hastalarda kesin tanı için BYT yapılır (5,9).

Örnek olgu: İlk kez 2 aylıkken yanaklar ve kulak arkasında başlayıp büyüdükçe tüm vücuda ve eklem fleksör yüzlerine yayılan AD döküntüleri olan hastanın 3. aydan sonra başlayan kanlı gaita yapma yakınmaları annenin inek sütünü kesmesi ile azalmış ve 9. aydan sonra kaybolmuş. Ancak AD bulguları devam etmiş ve beslenmesine yumurta eklenince dermatiti alevlenen hastanın uygulanan yumurta eliminasyonu ile döküntüleri azalmış, iki yıldır hiç yakınması olmayan hastanın bakılan yumurta beyazı spesifik (s)IgE değeri 1.4 kU_A/L bulunmuş.

Deri prik testinde (DPT) ödem çapı 4 mm, sIgE testleri düşük pozitif ve 2 yıldır yakınması olmadığından BYT ile değerlendirilebilir.

2. Eğer hasta birçok besin maddesini yedikten sonra akut alerjik semptomlar geliştiriyorsa (çoklu besin alerjisi) ve önceki hikaye ve/veya *in vitro* testler bazı besinleri gösteriyorsa veya birçok besin ile yapılan eliminasyona yanıt varsa tek tek her besin ile yapılacak BYT kesin sorumlu besini (veya besinleri) daha yüksek doğruluk oranı ile gösterecektir (4,5).

Örnek Olgu: Üç aylıkken kanlı gaita yapma yakınması olan ve anne sütü aldığı için major besin alerjenleri ile anneye çoklu (inek sütü, dana eti, yumurta, susam, balık, çerez, domates, vs.) eliminasyon uygulanan ve gaitada kan kaybolan hastanın annesinin diyetine dört hafta eliminasyondan sonra besinlerin tek tek eklenmesi ile bebek gaitasında kanın görülmesi. Bu hastada annenin beslenmesine besinler tek tek ve en az 3-5 gün aralıklar ile eklendiğinde hangi besinin gaitada kana neden olduğu belirlenebilir. Burada verilen besinin miktarı da semptomların ortaya çıkışı ile ilgili olabilir. Annenin besini az miktarda alması ile anne sütüne geçecek miktar da çok az olacağından bebekte hiçbir yakınma olmayabilir. Bu bebeklere tamamlayıcı besinlerin geciktirilmemesi önerilir. Altı aylıkken tamamlayıcı besinlere tek tek başlanabilir. Bebeğin hiçbir sorun olmadan tükettiği besinleri emziren anne de diyetinde açabilir (11).

3. Daha önce sIgE ve DPT ile alerjik duyarlılık saptanan ancak bu besini hiç almamış hastalara besin maddesi ilk kez verilecekse BYT yapılabilir. Bu endikasyon en sık AD'li bebeklerde olur. Hastanın başka besinlere alerjisi varsa veya ailesinde yoğun alerjik bireyler varsa, yoğun alerjik reaksiyon geliştirebildiği bilinen kuruyemiş veya deniz ürünleri gibi besinlerin sIgE düzeyleri yüksek saptandı ise BYT uygulanabilir. Bu hastalarda BYT çok dikkatle yapılmalıdır, çünkü ilk karşılaşmada bile ağır reaksiyon gelişebilir (4,5,7,9).

4. Hastanın öyküsünde alerjik reaksiyon tanımlanıyor, fakat sIgE testleri (besin sIgE ve DPT) negatif ise BYT ile hasta değerlendirilmelidir (9).

Örnek olgu: 9 aylık kız hasta 6. ayda yoğurt başladıktan sonra ağız kenarında kızarıklık ve 7. ayda da tarhana çorbası yedikten sonra kusma tanımlanıyor. İnek sütü alerjisi ön tanısı ile sevk edilen hastanın tetkiklerinde inek sütü sIgE ve DPT negatif bulunmuş. Annesi işe başlayan ve anne sütü azalan, hikayesinde reaksiyon öyküsü olan ama testleri negatif olan hastada inek sütü alerjisi tanısı için BYT yapılabilir.

5. Sorumlu olduğu kuvvetle düşünülen besin ile eliminasyon diyetine yanıt yok ve semptomlar düzelmiyor ise BYT yapılmalıdır (9).

Örnek hasta: Bir önceki hastada sIgE ve DPT pozitif olup, sıkı eliminasyon yapıldıktan sonra da zaman zaman sürekli döküntü, sık aralıklarla kusma ve öksürük yakınmaları devam ediyorsa kesin tanı için BYT yapılabilir.

6. Spesifik IgE testleri hastalık (besin proteini ilişkili enterokolit sendromu gibi) ile ilişkili değilse veya kısmen ilişkili ise (atopik dermatit ve eozinofilik özofajit gibi) BYT yapıp hasta değerlendirilmelidir (9).

7. Klinikle ilişkisiz çapraz reaksiyondan şüphelenildiğinde BYT yapılabilir. Örneğin; huş polenine karşı yüksek duyarlılığı olan hastada fındık ile düşük pozitiflik varsa fındık ile yapılacak besin yükleme testi çapraz fındık alerjisi yokluğunu gösterebilir (4).

8. Polen-besin alerji sendromunda, pişirilme gibi işlemlerle bazı sebze ve meyvelerin tolere edilebileceğini göstermek için BYT yapılabilir (9).

9. Genellikle başağrısı ve hiperaktivite reaksiyonları için çeşitli diyet kısıtlamaları ile geniş bir diyet uygulayan hastalarda besin alerjisi tanısı için BYT yapılabilir (9).

10. Sadece eşik doz belirlenmesi veya reaksiyonun ağırlığının saptanması için rutinde BYT yapılmamalıdır, ancak araştırma amacı ile hastanın/ailenin onayı ile yapılabilir (9). BYT pozitif olan hastalarda reaksiyon görülen ilk doz veya kümülatif doz hastaların kazara maruziyetleri ile olabilecek alerjik reaksiyonlar için kesin olmasa da aileye bilgi verebilir. BYT gerçek hayattaki reaksiyonları da tam olarak yansıtmayabilir. Çünkü besin giderek artan dozlarda ve gözlem altında verilip en küçük bir reaksiyonda sonlandırılmaktadır. Bu nedenle sadece gelişebilecek reaksiyonun ağırlığını saptamak için günlük klinik pratikte BYT yapılması önerilmemektedir (12).

B. Toleransın değerlendirilmesi

En sık BYT toleransın değerlendirilmesi endikasyonu ile yapılır. İnek sütü, yumurta, buğday ve soya duyarlılığı olan bebeklerin çoğu çocukluk çağında bu besinlere tolerans geliştirirler. Süt ve yumurta için ilk 5 yaşta 12-18 ay aralarla, daha büyük yaşlarda 2-3 yıl aralarla, hastalar tolerans gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Kazara alımlarla gelişen reaksiyonlar bu çocuklarda BYT için yol göstericidir. Kazara karşılaşmalarla son bir yıl içinde ciddi reaksiyon oluşan hastalara BYT yapılmamalıdır. Bir yıldan daha uzun süre sıkı eliminasyon yapıldı ve alerjik reaksiyon yoksa BYT yapılabilir. Günlük besin tüketimi bilgileri küçük eser miktarlarda alımlar BYT değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir. Özellikle erişkin ve büyük çocuklarda kuruyemiş ve deniz ürünleri alerjisi ömür boyu sürebileceğinden DPT ve sIgE ile duyarlılığının yok olduğu gösterilmedikçe BYT yapılması risklidir. Düşük riskli ve sIgE düzeyleri düşük olan hastalarda test aralıkları kısaltılabilir. Yer fıstığı alerjisinde tolerans gelişimi araştırılması için ilk 5 yaşta 12-18 ay aralıklarla BYT yapılmalıdır. Deniz ürünleri ve kuruyemişler için BYT aralıkları 2-3 yıl olarak önerilmektedir (2-5, 7-9).

BYT yapılması için doktor ve aile uyumu ve ailenin BYT yapılması için isteği önemlidir. Aile besin maddesinin diyetle eklenmesinin faydasını anlamayabilir, gelişebilecek reaksiyondan korkabilir veya evde kendisi denemek isteyebilir. Bütün bunlar aile ile tartışılıp BYT testi riskleri (Tablo 1.1) aileye anlatılıp BYT kararı birlikte verilmelidir. İki yaşında rahatça eliminasyon yapabileceğini düşünen ve BYT ile pozitif reaksiyon riski yüksek olan bir çocukta muhtemelen aile BYT'den kaçınacaktır. Tersine 12 yaşında bir adölesan hastada, 4-5 yaşından sonra kreş veya anaokuluna başlayacak ve kazara alım riski yüksek olan hastalarda tolerans gelişimi açısından aile BYT'ye gönüllü olacaktır. Besin hasta ve ailesinin alışılmış diyetinde yok veya eliminasyonu çok zor değilse BYT yapmaya gerek olmayabilir (2,3,8).

Besin maddesinin nütrisyonel önemi: Çoklu besin alerjili çocuklarda temel nütrisyonel elementlerin eksikliği olabileceğinden tolerans gelişebilecek temel besinlerle BYT yapılmalıdır. Süt, yumurta ve yer fıstığı alerjisinde BYT'de gelişen reaksiyonlar sIgE testleri ile bire bir uyuşmayabilir. Bu nedenle testler çok yüksek diyet hemen BYT'i yapma kararından vazgeçilmemelidir; öte yandan hastanın geçmiş hikayesinde yaşadığı reaksiyonların şiddeti de BYT kararında mutlaka göz önüne alınmalıdır. Önceki ağır

reaksiyonlar nedeniyle çocuk BYT'ni istemez ise öncesinde psikolojik destek ve/veya kör test yapılabilir (1,8,10).

Örnek olgular:

1. Beş yaşında ve süt sIgE 12 kU_A/L [%95 pozitif prediktif değer (PPD)] olan, 6 aylıkken yoğurt ile kusma ve ürtiker, 18 aylıkken kazara maruz kaldığı yaklaşık 1 ml kadar süt ile anafilaksi (ürtiker, kusma ve solunum zorluğu ve stridor) geçiren hastanın son 3.5 yıldır hiç alerjik reaksiyonu yok. Süt sIgE >%50 PPD olmasına karşın uzun süreli süt ilişkili alerjik reaksiyon tanımlanmadığı için, tolerans gelişiminin değerlendirilmesi için süt sIgE, kazein sIgE bakılabilir ve en az riskli besin formu ile BYT yapılmaya başlanabilir. Örneğin süt sIgE değeri risk probabilitate eğrisinde <%50 ise doğrudan süt ile BYT yapılabilir. Ancak süt sIgE ile risk probabilitesi >%50 ve kazein sIgE ile risk <%50 ise fırınlanmış süt ürünü ile BYT tercih edilerek reaksiyon riski azaltılmış olur. Hasta oral immünoterapi (OİT) için veya omalizumab tedavisi için de BYT ile değerlendirilebilir.
2. Beş yaşında süt sIgE 5 kU_A/L olan 4 ay önce anaokulunda arkadaşının doğumgünü pastası ile kusma, ürtiker ve hışıltı/vizing ile anafilaksi geçiren hastaya sIgE çok yüksek olmasa da yakın zamanda geçirilmiş anafilaktik reaksiyon nedeniyle BYT yapılmamalıdır. Ancak kazein sIgE bakılarak fırınlanmış süt ürünleri ile BYT yapılması düşünülebilir.
3. Onbir yaşında balık alerjisi tanısı ile izlenen hasta ilk kez 5 yaşında balık yedikten sonra ürtiker ve kusma tanımlıyor. Balık sIgE 15 kU_A/L (<%95 PPD). Hastada 3 ay önce restoranda bir çatal balık yedikten sonra hiçbir semptom gelişmemiş. Tolerans gelişimi için BYT adayı olabilir. Aynı hasta 3 ay önce kazara temas ettiğinde kusma, yaygın ürtiker, stridor ve boğazda sıkışma hissi gelişmiş olsa idi tanımlanan yakın zamandaki anafilaksi nedeniyle BYT yapılmaması önerilirdi.

C. Alerjik olunan besinin eşik dozunun değerlendirilmesi

Besin alerjenine kazara maruziyetler ile gelişebilecek ağır reaksiyonların değerlendirilmesi için uygulanabilir. Paketli gıdalardaki eser miktardaki besin alerjenleri, restoran gibi dış ortamlardaki bulaş tarzındaki alerjen temasları ile gelişebilecek alerjik olayların önceden bilinmesinde BYT eşik değeri katkı sağlayabilir (3,9,12,13).

D. Araştırma amaçlı kullanımı

OİT gibi yeni tedavi şekilleri veya omalizumab gibi bazı biyolojik ajanların besin alerjisi tedavisindeki etkilerini araştırmak için kullanılır. OİT değerlendirilmesinde desensitizasyon tolerans ayırımı veya eşik dozun belirlenmesi değerlendirmek için kullanılır (1-4,7).

KAYNAKLAR

1. Sampson HA, GerthvanWijk 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.
2. Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl):S 365-83.
3. Cox AL, Nowak-Węgrzyn A. Innovation in food challenge tests for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:74.
4. Paediatric Food Challenges Guideline. Worcestershire NHS / WAHT_PAE-115.
5. Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergol Int.* 2009;58:467-74.
6. Besin Alerjisi Türk Ulusal Rehberi 2017. Astım Alerji İmmunoloji Dergisi 2017. Vol 15. Supp 1,69.
7. Ito K. Diagnosis of food allergies: the impact of oral food challenge testing. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:59-69.
8. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38:39-52.
9. Yum HY, Yang HJ, Kim KW, Song TW, Kim WK, Kim JH, et al. Oral food challenges in children. *Korean J Pediatr.* 2011;54:6-10.
10. Bird JA. Approach to evaluation and management of a patient with? multiple food allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37:86-91.
11. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants - an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2019 Jun 14. doi: 10.1111/all.13947.
12. Kawahara T, Tezuka J, Ninomiya T, Honjo S, Masumoto N, Nanishi M, et al. Risk prediction of severe reaction to oral challenge test of cow's milk. *Eur J Pediatr.* 2019;178:181-8.
13. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy.* 2004;34:689-95.

2. AÇIK VE TEK KÖR BESİN YÜKLEME TESTLERİ

Besin yükleme testleri, şüpheli besinin giderek artan dozlarda hastaya yedirilerek, hastanın reaksiyon gelişimi açısından gözlemlendiği 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 subjektif semptomlar varlığında tanıyı değerlendirmek, izlemde şüpheli besine ya da çapraz reaktif besinlere toleransı göstermek ya da besinlerin tolere edilebilir formlarını belirlemek amacıyla yapılır (Kanat düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D). Besin yükleme testleri açık, tek kör, çift kör ve plasebo kontrollü yapılabilir.

A. 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 subjektif (örneğin kaşıntı, bulantı, karın ağrısı) ya da geç dönem semptomları gelişen hastalarda besin alerjisi tanısı kör testle doğrulanmalıdır (1,2,3) (Kanat düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D). Üç yaş altında genellikle açık BYT yeterli kabul edilir (4-6). Bu yaş grubundaki çocuklarda yükleme sırasında subjektif bulguların ve psikojenik etkenlerin az olma olasılığı nedeniyle açık yükleme önerilmektedir (1,4-6). Daha ileri yaşlarda erken reaksiyon öyküsü olan hastalarda ciddi reaksiyon riski yoksa veya risk azaldıktan sonra uygulanabilir.

Açık testlerde kullanılacak besinleri hastanın kendisi getirebilir. Test için kullanılacak besinleri hazırlarken başka besinler ile bulaşmamasına dikkat edilmelidir (1).

Açık yükleme testleri besinlerin doğal haliyle yapılabilirdiği gibi ısıtma, yoğun ısıya maruz bırakma, başka besinle karıştırma şeklinde hazırlanan besinlerle de yapılabilir (1-3). Bu durum özellikle süt ve yumurta gibi besinlerin alerjenik özelliğini azaltabilir. Ancak, her besin için bu özellik geçerli değildir, örneğin yer fıstığının kavurma işlemi sonrası alerjenik özelliği artmaktadır. Bu besinlerin hangi formu ile yükleme yapılacağına klinik bulgular ile birlikte DPT ve besin sIgE sonuçlarına göre doktor karar vermelidir.

B. Tek kör besin yükleme testi

Hastaya gerçek alerjik besini içerip içermediği söylenmez; ancak doktor bilir. Bu yöntem doktorun tarafsızlığını sağlayamaz. Plasebo kontrollü veya kontrolsüz olabilir. Burada da besin, hasta tarafından fark edilmesini engelleyecek şekilde taşıyıcı bir besinin içine gizlenir ya da opak kapsüllere yerleştirilir. Taşıyıcı seçiminde alerjenik özelliği az olan besinler seçilmelidir (örneğin hipoalerjenik formula, patates/elma püresi, yulaf ezmesi, üzüm suyu, nane şurubu) (1,7). Taşıyıcı mümkün olan en az miktarda kullanılmalıdır. Besin ve plasebo tat, koku, görünüş olarak birbirinden ayırt edilmemelidir (Kanat düzeyi: V, Öneri düzeyi: D). Kör testlerde besini testten sorumlu kişi getirmelidir veya hazırlamalıdır, hasta tarafından getirilmemelidir.

Psikolojik semptomları olanlarda önce plasebo verilmesi tercih edilmeli, eğer sonuç pozitif çıkarsa çift kör plasebo kontrollü test yapılmalıdır. Plasebo veya besin ile yükleme sırasında semptomlar şüpheli ise basamak tekrarlanır. Plasebo pozitif ise çift kör plasebo kontrollü BYT (ÇKPKBYT) gerekir. Plasebo ile test negatif ise 2-3 saat sonra veya ertesi gün gerçek besin ile test yapılmalıdır. Hastanın besini tolere edip etmediği takiplerle kontrol edilmelidir (1,4).

KAYNAKLAR

1. Besin Alerjisi Türk Ulusal Rehberi 2017. Astım Alerji İmmunoloji Dergisi 2017. Vol 15. Supp 1,69.
2. 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.
3. Nowak-Węgrzyn 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.
4. 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 Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2004;59:690-697.
5. 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.

6. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44:642-72.
7. 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.

3. ÇİFT KÖR PLASEBO KONTROLLÜ BESİN YÜKLEME TESTİ

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi belirli klinik temeller esasına dayalı, basamaklı olarak uygulanan bir besin alerjisi tanı yöntemidir. Kliniklere besin alerjisi yakınması ile başvuran olgularda ÇKPKBYT yapıldıktan sonra olguların sadece 1/3'üne besin alerjisi tanısı konmuştur (1). Bu nedenle uzun yıllardan beri besin alerjilerinde ÇKPKBYT altın standart tanı yöntemi olma özelliğini taşımaktadır (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D). Ancak ÇKPKBYT, zaman alan, özel koşullar gerektiren, pahalı ve şiddetli reaksiyon riski olan bir yöntemdir ve uygun hasta seçimi yapılmalıdır (2).

Bir tedavi yöntemi değildir. İdeal anlamda Alerji-İmmünoloji uzmanı ve diyetisyen işbirliği ile gerçekleştirilmesi uygundur. Alerji uzmanı ve hasta kör tarafları oluştururlar, iki taraf da hastanın tükettiği besinde gerçek alerjen olup olmadığını bilmezler (3). Üçüncü bir kişi kayıtları tutmalıdır. Alerji uzmanının tüm işlem boyunca hasta yanında bulunması gereklidir. ÇKPKBYT genelde IgE aracılı reaksiyonlar için kullanılan bir tanı yöntemidir. Üç yaş ve altı çocuklarda açık BYT, daha büyük çocuklarda ÇKPKBYT yapılması daha uygundur (4).

A. Amaç

- Belirli bir besine karşı alerjik reaksiyonu doğrulamak veya dışlamak
- Bu besinin reaksiyon eşiği oluşturan miktarını belirlemek
- Bilimsel araştırmalarda kullanmak
- Reaksiyonun IgE veya non-IgE aracılı olduğunu göstermek amacıyla yapılır.

B. Yöntem

Besin

Besinler taze olmalı, dondurulmuş veya bayat olmamalıdır. Kuru besinlerin hazırlığı daha kolaydır. Balık, deniz ürünleri ve yumuşakçaların hazırlanması zordur. Baskın tatları ve kıvamları maskelenmelerini güçleştirir.

Taşıyıcı/Plasebo

Aktif besinin karışacağı taşıyıcı iyi maskeleyici olmalı, alerjik reaksiyon oluşturmamalı, koku, lezzet ve kıvamı baskılayabilmelidir. Hastaya vermeden önce tadı, kıvamı ve kokusu test edilmelidir.

Hazır ticari kapsüller pratik olmakla birlikte oral duyarlanmayı atlayarak reaksiyonu yanlış gözlemeye neden olabilir. Ancak polen besin alerji sendromu dışı bulguların gözlenmesinde yararlı olabilir. Ayrıca çocuklar kapsüllü alamayabilir.

İleri derecede hidrolize veya amino asit formulalar iyi taşıyıcılardır. Elma püresi/suyu, patates püresi, yulaf ezmesi, üzüm suyu, nane şurubu da tercih edilen taşıyıcılardır (Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D). Yağ oranı yüksek taşıyıcıların absorpsiyonu yavaşlatarak reaksiyonun erken uyarıcı semptomlarını maskeleyip daha ağır reaksiyonlara neden olabilecekleri göz önünde tutulmalıdır.

Uygulama

Hasta gecedan itibaren aç olmalıdır. Eğer aç kalamıyorsa yağsız, alerjik reaksiyon riski olmayan az miktarda besin veya sıvıyı alabilir. Sabah erken başlanıp öğlen açık yükleme ile biten ÇKPKBYT, doktorun işlemi daha iyi kontrol etmesini sağlayacaktır. Testin tamamlanması öğlen saatlerini bulduğu için çocukların bu kadar uzun süre aç kalmalarını sağlamak pratikte mümkün olamamaktadır ve hasta ile aile uyumunu çok zorlamaktadır. Bu nedenle sabah basit ve az miktarda kahvaltı ederek geldiklerinde ve tedbiren yanlarında yemesi basit besinler getirdiklerinde (örneğin: birkaç elma dilimi veya muz gibi) hasta ve aile uyumunun arttığı gözlenmiştir (uzman görüşü).

İşlem kademeli olarak uygulanır. Başlangıç dozu hastada semptom oluşturan dozun altında olmalıdır. Doz artırımı farklı şekillerde yapılabilir (iki kat, on kat veya yarı logaritmik artışlar). Gözlenebilen reaksiyonu oluşturan en düşük besin dozu ve reaksiyon gözlenmeyen en yüksek besin dozu belirlenmelidir. Dozlar protein cinsinden belirlenir.

Öyküdeki semptom zamanına ve sorumlu mekanizmaya göre aralıklar 15-60 dakika arasında seçilebilir (5). Sık uygulamada yüksek doza ulaşılabilirken, aralıklı uygulamalarda işlem süresi uzar. Genel olarak 15-30 dakikalık süreler uygundur. Yeterli doz artırımına ulaşıp ÇKPKBYT sonlanınca açık BYT'e geçilmelidir.

ÇKPKBYT negatifken ardından yapılan açık BYT pozitif olabilir. Bunun olası nedenleri;

- 1) Hastanın cevap eşiği kör yükleme ile verilen besin miktarından daha yüksek olabilir,
- 2) ÇKPKBYT besin hazırlığı sırasında besinin alerjenitesi azalmış olabilir,
- 3) Besin reaksiyonu belli besine karşı psikolojik olabilir ve hasta besini görünce reaksiyon verebilir.

ÇKPKBYT'de plasebo ve aktif yüklemeler ardışık iki ayrı günde veya aynı günde yapılabilir. Klasik tip 1 alerjik reaksiyonlarda aynı gün içinde yapılabilir. Aynı günde yapılacaksa iki ayrı yükleme arasında 3 saat süre bulunmalı, plasebo ve aktif yüklemeler aynı seans içinde olmamalıdır.

Objektif semptomlar saptanınca işlem sonlandırılmadır (1). Subjektif semptomlar dikkatle izlenmelidir. Plasebo sonrası subjektif semptomlar görülebilir (baş ağrısı, kaşıntı gibi).

Sonuçlar iyi dökümanete edilmelidir. Semptom skor kağıdı kör gözlemci veya alerji uzmanı tarafından doldurulmalıdır. Klinisyenlerin hasta izleminde kullanabilecekleri basit ve detaylı olmak üzere 2 farklı reaksiyon formu "Formlar" bölümünde verilmiştir.

Majör alerjik reaksiyonlar açısından, tüm işlem bittikten sonra hasta en az 2 saat, reaksiyon gözlendiyse en az 4 saat daha, tercihen reaksiyon tüm bulguları tamamen düzeline kadar izlenmelidir (Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D). Orta-ağır şiddette reaksiyon geçirenlerin hastanede yatırılarak gece boyu izlenmesi gerekir (Bakınız: BYT'de görülen reaksiyonların şiddeti ve tedavisi bölümü).

ÇKPKBYT, polen-besin alerji sendromu ve geç reaksiyonlar için de uygulanabilir. Bu durumlara göre özel plan yapılmalıdır. Bu durumda hastanın semptomu olduğunda kliniğe başvurması ve görüntü kaydı alması istenebilir. Geç reaksiyonlarda semptomları gösterebilmek için yüklemeleri tekrarlamak gerekebilir (3).

KAYNAKLAR

1. 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(suppl):S1-58.
2. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B. Besin Alerjisi: Ulusal Rehber 2017. Asthma Allergy Immunol 2017;15: Supp 1:59-64
3. Sampson H, van Wijk RG, Binslev-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.
4. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2004;59:690-7.
5. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:365-83.

4. BESİN YÜKLEME TESTİNİN YAPILACAĞI YER KARARI

Besin yükleme testinin yapılması gereken yer, testin hazırlanabilmesi, uygulanabilmesi ve izlenebilmesi açısından yeterli ve olası anafilaktik reaksiyonların tedavi edilebilmesi açısından gerekli koşullara sahip olmalıdır (1-4).

A. Ev, muayenehane (ofis), poliklinik, hastane, yoğun bakım

Besin yükleme testleri ideal olarak hastanelerde yapılmalıdır. Ancak bazı durumlarda alerji uzmanı kontrolünde deneyimli personel ve acil müdahaleye uygun altyapının bulunduğu poliklinik, klinik ve muayenehanelerde yapılabilir. BYT'lerin yaklaşık %50'sinde reaksiyon beklenir. Reaksiyonların %20-40'ı ciddi, %10 civarı ise çok şiddetlidir. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve bu grubun mutlaka tam teşekküllü hastanelerde alerji uzmanları eşliğinde deneyimli ekip ile yapılması gerekir (Kanıt düzeyi IA) (Tablo 4.1) (1, 4).

Tablo 4.1. Besin yükleme testi için yüksek riskli hastalar

1. Öyküye göre
Anafilaksi, astım ya da ciddi solunum bulgusu
Kısa bir süre önce besin alımı ile bir ciddi reaksiyon geçirme
Eser miktarda doz ile ciddi reaksiyon
Önceki yükleme testinde de ciddi reaksiyon
2. Besinlere göre
İnek sütü, yer fıstığı, buğday ve karabuğday
3. Laboratuvar verilerine göre
Yüksek sIgE değerleri (Reaksiyon riski olasılığı >%50, tahmini probabilitate eğrileri)
Deri prik testinde büyük ödem plağı (Bakınız: Probabilite eğrileri bölümü)
4. Eşlik eden hastalığa göre
Astım
Multisistem tutulum ya da besinle multisistem/sistemik reaksiyon (astım atağı, rinit, egzama veya ürtiker)
Eşlik eden kardiyak veya pulmoner hastalık ya da psikotik bozukluk

Testin yapılacağı yere karar vermeden önce BYT'nin amacını belirlemek gerekir. Bir besine karşı alerji tanısını doğrulamak veya dışlamak için, tolere edilebilen dozu belirlemek için ya da araştırma amacıyla BYT yapılabilir. Daha sonra hastanın öyküsü dikkatle alınmalıdır. Yapıldıysa önceki BYT ile ilgili, yapılmadıysa besin alımından sonraki reaksiyonla ilgili, derin ve dikkatli öykü alınmalı ve laboratuvar verileri incelenmelidir. BYT için bir kontrendikasyon olup olmadığı, hastanın reaksiyon riski ve yapılacak yerin anafilaktik reaksiyona müdahale edilebilme koşullarına uygun olup olmadığı belirlenmelidir. Ayrıca beklenen reaksiyonun zamanı (erken-geç), tipi (IgE, non-IgE) ve şiddeti de BYT uygulanacak yerin seçiminde göz önüne alınmalıdır (1-4). Düşük riskli hastalara, yaş, reaksiyon tipi, ortaya çıkış süresi, laboratuvar bulguları göz önüne alınarak muayenehanede, poliklinikte yapılabilir veya üçüncü basamak hastanelere yönlendirilebilir. Her BYT'den önce bilgilendirme yapılmalı ve onam belgesi alınmalıdır (Kanıt düzeyi IA) (4).

BYT yapılan ortamda minimum gereksinimler oksijen, adrenalin, antihistaminler, bronkodilatör, steroid ampul ve intravenöz (İV) mayidir (3).

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) olgularında evde BYT uygulanabilir. Ancak ayırıcı tanıda bir başka non-IgE aracılı besin alerjisi olan besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) düşünülüyorsa mutlaka hastanede ve gerekirse damar yolu açılarak BYT yapılmalıdır.

B. Muayenehane veya poliklinik koşullarında BYT önerilebilen hastalar

Düşük riskli hastalara alerji uzmanlarının eşliğinde, donanımlı muayenehane ya da polikliniklerde BYT uygulanabilir. Orta ve yüksek riskli hastaların tamamında BYT'leri, alerji uzmanının ve yoğun bakım ortamının olduğu hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir (1-4). Alerji testleri negatif olan ve öyküsünde subjektif ve erken tip reaksiyon tariflenen hastalarda genellikle alerjik reaksiyon beklenmez. Bu durumlarda muayenehane ve poliklinik ortamında BYT yapılabilir. Alerji testleri negatif, subjektif geç tip reaksiyon varlığında ise BYT muayenehane ortamında yapıldıktan sonra da her gün izlenerek takip edilmelidir.

BYT ve takibi, BPIAP veya pozitif prediktif değeri (PPD) düşük, sadece tek doz ile erken veya geç reaksiyon öyküsü mevcut ise veya reaksiyon anafilaksi ya da şiddetli ürtiker/anjiyoödem değil ise poliklinik ya da muayenehanede yapılabilir (1-4). Çoklu doz gereken, birkaç gün üst üste sürmesi gereken BYT'leri yapmak daha zordur. Alerji uzmanı dışında deneyimli birden fazla personelin bulunması test materyali hazırlama ve hasta takibi açısından önem kazanır (Kanıt düzeyi IA). Bir-iki gün sonra belirginleşen atopik dermatit gibi hafif gecikmiş ve hafif deri döküntüsü gibi objektif bulguların beklendiği BYT'ler, muayenehanede yapılarak sonrasında beslenme günlüğü ile izlenebilir (1).

C. Hastane koşullarında BYT yapılması önerilen hastalar

Prediktif değerlerin üzerinde sIgE ve DPT değerlerine sahip erken şiddetli bulguları olan, besin alımı ile solunum sistemi bulguları (öksürük, hırıltı, hapşırık) gelişen, eser miktarda dozlarla erken tip ciddi reaksiyon (yaygın ürtiker, anjiyödem) gelişen olgular hastaneye yönlendirilmelidir.

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromunda besin yüklemesi yapılacaksa damar yolu girişinin sağlanabileceği ve uzun süreli gözlemlerin yapılabileceği hastane ortamı seçilmelidir. Şiddetli gastrointestinal bulgular yükleme testinden saatler sonra da gözlenebilir (1). Egzersiz ile tetiklenme beklenen BYT'ler için de gerekli ekipmanın olduğu hastane seçilmelidir.

Objektif semptomlar olmadığında, çoklu besin alerjisi varlığında, açık BYT ile şüpheli sonuçlar alındığında ÇKPKBYT yapılmalıdır. ÇKPKBYT materyallerinin hazırlanması ve uygulanması deneyim gerektirir. Bu olguların da hastane koşullarında alerji bölümlerine yönlendirilmesi uygundur (Kanıt düzeyi IA) (3).

D. Yoğun bakımda BYT yapılması gereken hastalar

Eğer şiddetli reaksiyon görülme olasılığı çok yüksekse ve mutlaka BYT yapmak gerekiyorsa veya poliklinik şartlarında gerekli donanım yok ise, BYT yoğun bakım ünitesinde uygulanmalıdır (1).

Besin alerjilerinin farklı immünolojik mekanizmaları olduğu gibi klinik bulguları ve besin ile karşılaşma esnasında verilen reaksiyon şiddeti de hastadan hastaya ve hatta aynı hastada farklı şiddetlerde anafilaktik reaksiyonlar ile ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle her hasta için kendi özelinde ve tek bir hasta olarak düşünüldüğünde reaksiyon riski her zaman vardır. Bu rehberin amacı alerjistlerin BYT pratiğini kolaylaştırmak ve doğru kaynaklara ulaşmasını hızlandırmak ve hastalarına en uygun, en az riskli BYT'ni uygulama kararını vermelerini kolaylaştırmaktır. Olası bir reaksiyona en iyi koşullarda müdahale edilebilecek ortamın seçimi de alerjistin kararına bağlıdır. Ayrıca her hastaya BYT yapma zorunluluğu ve baskısı hissedilmemesi gerekir, uygun koşullar oluştuğunda ve tercihen reaksiyon riski en az düzeye indiğinde BYT uygulamasına geçilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol 2009;123:S365-383.
2. Van Maaren M.S, Dubois.A.E.J. Dutch guideline on food allergy. Neth J Med 2016;74:376-82.
3. 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
4. Sampson H, van Wilk RG, Bindsley-Jensen C, et al. Practall consensus report. 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;125:1274.

5. BESİN YÜKLEME TESTLERİ KONTRENDİKASYONLARI

Besin yükleme testi yapmadaki en önemli kontrendikasyon, anafilaksidir. Ancak, bir besine bağlı anafilaksi yaşansa bile zaman içinde bu besine tolerans gelişebilir. Belli bir süre geçip gerekli tetkiklerle değerlendirilerek uygun koşul sağlanınca bu besin ile yükleme testi yapılabilir. Bu nedenle daha çok rölatif kontrendikasyon ve erteleme söz konusudur (1). Klinik olarak bir besin ile tekrarlayan kereler objektif semptomlar yaşayan çocuklarda o besine DPT pozitifliği veya sIgE pozitifliği varsa; besin yükleme endikasyonu yoktur (2) (Kanıt 1A). Yükleme testi yapılacak besin için sIgE düzeyi, PPD sınır değerinin %95'inin üzerinde ise testin yapılmaması gerekir (3).

Bugüne kadar BYT'e bağlı 2 mortalite vakası rapor edilmiştir (4,5). İlk vaka 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 3 yaşında erkek hastaya fırınlanmış süt ürünü ile BYT yapılırken anafilaksi gelişmiş ve fatal sonuçlanmıştır. İkinci vaka ise Avrupada yer fıstığı oral immünoterapi tedavisine başlamak için eşik dozun belirlenmesi amacı ile 11 yaşında erkek hastaya BYT yapılmış ve toplam kümülatif 16 mg yer fıstığı yedikten sonra ağır bronkospazm, kardiyovasküler yetmezlik bulguları ile ağır anafilaksi gelişmiştir. Hızla epinefrin enjeksiyonu ve infüzyonu, resüsitasyon ve yoğun bakım servisine yatışına rağmen fatal seyretmiştir.

Besin ile yakın zamanda (son 6-12 ay içinde) geçirilmiş reaksiyon hikayesi, reaksiyon şiddeti, erken veya geç fazda olması, hastanın yaşı, sIgE düzeyi, DPT'deki ödem çapı BYT kararını erteletebilir veya hemen yapılmasını telkin edebilir (6). Burada hastanın hikaye ve laboratuvar özelliklerine bakılarak düşük riskli veya yüksek riskli hasta nitelikleri taşıyıp taşımadığı araştırılmalıdır. Ancak hasta yakın zamanda anafilaksi geçirdi ise kontrolsüz astımı var ise BYT kontrendikedir. Spesifik IgE düzeyi ve DPT ödem çapı arttıkça hastanın reaksiyon geçirme riski ve reaksiyon şiddeti sıklıkla artar. Ancak bu gözlemin hastaların %100'ünde geçerli olmadığı unutulmamalıdır. Düşük seviyede pozitif sIgE ile bir hasta BYT sırasında ağır anafilaksi geçirebileceği gibi, yüksek düzeyde sIgE pozitif olan bir başka hasta BYT sırasında hiç reaksiyon geliştirmeyebilir veya sadece ürtiker olabilir. Bu nedenle her zaman hastanın hikayesinde besin ile bilerek veya bilmeyerek (kazara) karşılaşmaları detaylı olarak sorgulanmalı, reaksiyon şiddeti, zamanlaması not edilmelidir.

Hamilelik BYT'yi erteleme nedenlerindedir. Çoklu besin alerjisi olanlarda diyetin açılması ile elde edilecek kar zarar oranı gözetilerek reaksiyon riski yüksek olsa bile BYT ertelenmeyebilir (6). Yaş sınırı bir kontrendikasyon olmamakla birlikte 6 ayın altındaki bebeklere BYT nadiren yapılır. İki yaş altı çocuklarda BYT'lerin değerlendirildiği bir çalışmada, daha önce besinle alerjik reaksiyon yaşamış veya besinle ilişki göstermeyen alerjik reaksiyon yaşamış 18 yüksek riskli bebek değerlendirilmiştir. Bu bebeklerin 17'sinde yükleme testinde reaksiyon gözlenmezken bir tanesinde hafif deri bulguları gözlenmiştir (7).

Bebeklerde BYT kararı verirken bebeğin başka akut ve kronik hastalıklar açısından tamamen sağlıklı olması, astım veya egzaması varsa bunların da iyi kontrol altında olması gerekir. Sonucu etkileyecek antihistamin veya beta-mimetik ilaç kesilmesini de tolere edebilmesi gerekir (8). Riskleri belirlerken de ağır alerjik reaksiyon olasılığı yanı sıra çocuk besini tolere edemezse oluşacak duygusal sonuçlar da göz önüne alınmalıdır (9).

Besin yükleme testi yapmama kriterleri arasında aktif kronik hastalıklar, yakın geçmişte o besinle anafilaksi öyküsü ve buna uyumlu alerji testi sonuçları olması, hasta veya ebeveyn rızası olmaması, kullanılan bazı ilaçlar (rölatif kontrendikasyonlar) ve kötü kontrollü astım veya FEV1 düzeyinin beklenenin %80'inin altında olması yer alır (10-15) (Kanıt 1C) (Tablo 5.1).

Fatal seyreden 32 besin anafilaksi vakası değerlendirildiğinde, %97'sinde eşlik eden, iyi kontrol altında olmayan astım saptanmıştır (16). Beta bloker, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, aspirin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımı; oluşacak reaksiyonları maskeleyebilir, geciktirebilir. Bir reaksiyon oluştuğunda müdahale tedavisinde kullanılacak ilaçlarla etkileşebilir. Anstabil anjina pektoris, günde 5 mg'ın üzerinde oral kortikosteroid kullanımı da yükleme testi yapmamayı gerektirir. Belli sabit dozda topikal kortikosteroid kullanımı engel değildir (3). Polenlerle arasında oluşacak çapraz reaksiyon nedeniyle polen-besin alerji sendromu olanlarda polen mevsiminde meyve ve sebzelerle yapılacak besin yükleme testi sonuçları etkilenebilir. Ancak polen-besin alerji sendromunda mevsim, bir kontrendikasyon değildir (1).

Tablo 5.1. Besin yükleme testi yapmama kriterleri

- Anafilaksi veya ağır sistemik reaksiyon öyküsü	Yaşamı tehdit eden anafilaksi
- Astım	Özellikle kontrolsüz astım, BYT sırasında koruyucu inhaler kortikosteroid tedavi almayan olması, BYT sırasında FEV1% beklenenin <%80'i
- Ağır, yaygın atopik dermatit	
- Ağır, kronik alerjik rinit	
- Önemli hastalıklar	Kalp hastalıkları, kronik ürtiker, mastositoz
- Geçici kontrendikasyonlar	Akut enfeksiyon, mevsimsel alerjik rinit
- Adrenalin kontrendikasyonları	Kalp hastalıkları, aritmiler, hipertansiyon
- Gebelik	
- İlaçlar	Sistemik steroid, antihistaminler, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, nöroleptikler, immünosupresifler, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
- Hasta veya ebeveyn rızası olmaması	

Ayrıca ağır egzama veya ağır alerjik rinit varlığında BYT'nin sonucunu yorumlamak çok zordur. Bu nedenle ağır egzama ve ağır, kronik alerjik rinitte BYT yapılması önerilmemektedir (6).

KAYNAKLAR

- Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez S.A, Paty E, Santos C. et al. SFAIC and SP2A workgroup on OFC in children. Oral food challenge in children: an expert review Position paper of the Section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmunology and Allergology (SP2A). Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2009;41:35-49.
- Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in Food Allergy Diagnosis. Curr Pediatr Rev. 2018;14:139-149.
- Upton J, Alvaro M, Nadeau K. A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network. Allergy. 2019;74:1035-6.
- Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, Deschildre A, Labreuche J, et al; Allergy Vigilance Network*. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network(*) database. Allergy. 2019;74:1193-6.
- Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
- Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. Children (Basel). 2018;5.pii: E65.
- Greenhawt M. Pearls and pitfalls of food challenges in infants. Allergy Asthma Proc. 2019;40:62-9.
- Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38:39-52.
- Niggemann B, Wahn U, Sampson H. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:11-3.
- Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. Pediatr Allergy Immunol 1999;10:226-34.
- Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? Clin Exp Allergy 2004;34: 689-95.
- Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children - when indicated, when superfluous? Allergy 2005;60:865-70.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2004;59:690-7.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy 2007;62:723-8.
- Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. Clin Rev Allergy Immunol. 2018 Oct 29. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3.

6. BESİN YÜKLEME TESTİNDE REAKSİYON RİSKİNİ ARTIRAN KOFAKTÖRLER

Besin yükleme testi sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyonların ciddiyetini öngören belirteçler ve BYT'de güvenliğini sağlamaya yönelik faktörlerle ilgili çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır (1-7). Çeşitli gruplar hastaların klinik verilerini analiz etmeye ve BYT sırasında birden fazla faktöre dayanarak anafilaksi riskini sınıflandırmak için öngörü modelleri geliştirmeye çalışmıştır. Cork-Southampton hesaplayıcısı, besin yükleme testinin pozitif ve negatif sonuçlarını öngörmek için, hastanın rutin klinik verilerini (hastanın cinsiyeti, yaşı, reaksiyon geçmişi, sIgE düzeyleri, total IgE düzeyleri ve DPT ödem çapları) dikkate alarak risk hesaplaması yapmaktadır (1,2). Sugiura ve ark. (3-5), süt, yumurta ve buğday BYT'ne verilen reaksiyonların ciddiyeti için öngörücü modeller geliştirmişlerdir. Yoneyama ve ark. besin yükleme testi sırasındaki reaksiyonların sonuçlarını ve şiddetini öngörecektir süt sIgE düzeylerini kullanarak olasılık eğrileri geliştirmişlerdir (6). Ayrıca, ω-5 gliadin sIgE ve buğday sIgE düzeylerine dayanarak ciddi semptomları öngörmek için olasılık eğrileri geliştirilmiştir (7).

Oral immünoterapi denemeleri ve anafilaksi çalışmalarından elde edilen sonuçlar, BYT sırasındaki kofaktörleri; egzersiz, ateşli hastalıklar, ilaçlar [nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)], alkol alımı, vücut ısısı değişiklikleri ve menstrüasyon olarak belirtmektedir (Tablo 1). Bu kofaktörlerin varlığının, besin tolerans eşiğini azalttığı ve alerjik reaksiyonun şiddetini artırdığı bildirilmektedir (8,9). Yine BYT sırasında risklerin, farklı hasta alt gruplarında değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir. Önceden anafilaksi veya şiddetli astımı olan hastaların, diğer hastalardan daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (10,11). PRACTALL BYT kılavuzunda, testler sırasında göz önünde bulundurulması gereken diğer faktörler arasında; atopik dermatit, astım, kardiyovasküler hastalık ve mastositoz gibi hastalıkların birlikteliği ile hasta yaşı belirtilmektedir (10).

Tablo 6.1. BYT sırasında reaksiyon şiddetini artıran ve tolerans eşliğini azaltan kofaktörler

- Egzersiz
- Akut enfeksiyonlar
- İlaçlar (NSAİİ), proton pompa inhibitörleri
- Alkol alımı
- Vücut ısısı değişiklikleri
- Menstrüasyon

Sonuç olarak; BYT'lerin alerji hekimi gözetiminde, ortaya çıkabilecek reaksiyonlara uygun ve zamanında müdahale edilebilecek ortam sağlandıktan sonra yapılması gerekmektedir. Besin yükleme testi sırasındaki alerjik reaksiyonların şiddetini ve riskini öngörmek için prognostik belirteçler ve modeller ile ilgili yapılan klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Bu çalışmaların sonuçları ve olgularda eşlik eden kofaktörlerin belirlenmesi, BYT sırasında gözlenen reaksiyonların azaltılmasında büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:633-9.
2. DunnGalvin A, Segal LM, Clarke A, Alizadehfar R, Hourihane JO. Validation of the Cork-Southampton food challenge outcome calculator in a Canadian sample. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:230-2.
3. Sugiura S, Matsui T, Furuta T, Sasaki K, Kando N, Ito K. Development of a prediction model for severe wheat allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:93-6. 37.
4. Sugiura S, Matsui T, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Kando N, et al. Development of a prediction model of severe reaction in boiled egg challenges. *Allergol Int.* 2016;65:293-9.
5. Sugiura S, Sasaki K, Matsui T, Nakagawa T, Kando N, Ito K. Development of a prediction model for a severe reaction in cow's milk challenges. *Allergol Int.* 2017;66:493-4.
6. Yoneyama M, Nomura T, Kato T, Sobajima T, Tanida H, Morishita T, et al. Probability curves for predicting symptom severity during oral food challenge with milk. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:251-3.
7. Kamioka N, Nomura T, Kato T, Yoneyama M, Sobajima T, Tanida H, et al. Probability curves for predicting symptom severity during an oral food challenge with wheat. *Allergol Int.* 2017;66:627-8.
8. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy.* 2014;69:1582-7.

9. Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, Blom WM, Houben GF, Knulst AC. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflammation Dis.* 2016;4:392-400.
10. 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.
11. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;30:18:74.

7. REAKSİYON RİSKİ HAKKINDA BİLGİ, FARKLI BESİNLER İÇİN KESTİRİM NOKTALARI VE PROBİLİTE (OLASILIK) EĞRİLERİ

Besin yükleme testleri, besin alerjisi tanısını doğrulamada veya tanısı doğrulanmış bir hastada tolerans gelişimini belirlemede altın standart yöntem olarak kabul edilir (1). Besin yükleme testleri sayesinde hastanın hangi besinlerden kaçınması gerektiği bilinir ve gereksiz, uzun besin eliminasyonları önlenmiş olur. Ancak diğer tanısal testlere göre zahmetli, zaman alıcı ve pahalı olan bu testlerde hasta besinle doğrudan karşılaştırıldığından alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlar çok hafif bir ürtiker şeklinde olabileceği gibi, anafilaksi gibi hayatı tehdit edebilen reaksiyonlar şeklinde de olabilir. Alerjik reaksiyonların çoğu test sırasında veya test sonlandıktan sonra birkaç saat içinde ortaya çıkmakta; ancak bazen daha geç dönemde de görülebilmektedir (1). Bu nedenle bir hastaya BYT yapmaya karar vermeden önce mutlaka hasta yararı gözetilmeli ve her hastada risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Besin yükleme testlerinin hangi amaçla yapılacağı (tanı koymak veya toleransı belirlemek), hastanın önceki reaksiyonları, anafilaksi öyküsü, eşlik eden diğer alerjik hastalıkların varlığı (astım, atopik dermatit gibi), altta yatan sistemik bir hastalığının (kardiyovasküler hastalık, mastositoz gibi) varlığı sorgulanmalı, testin besinin hangi formu ile yapılacağı belirlenmelidir.

Besin yükleme testi yapılmadan önce bu testlerin hastaya hangi amaçla yapılacağı, testten beklenen yararlar, test nedeniyle erken veya geç dönemde görülebilecek reaksiyonlar ve bu reaksiyonların yönetimi, testin negatif veya pozitif çıkması durumunda gözlem süreleri ve yapılacak müdahaleler hasta ve ebeveynlerine açık bir şekilde anlatılmalı ve bu bilgilerin yer aldığı yazılı onam formu hem hekim hem hasta/ ebeveynleri tarafından imzalanmalıdır.

Reaksiyon riski nedeni ile BYT sırasında gelişebilecek reaksiyon risklerini en aza indirebilmek ve BYT gereksinimini azaltabilmek için test sonucunun pozitif veya negatif olabileceğini öngörebilecek güvenilir, kullanışlı ve sistemik reaksiyon riski olmayan belirteçler araştırılmıştır. Bu amaçla *in-vitro* (besin sIgE, bileşene dayalı sIgE gibi) ve *in-vivo* (besin alerjisi ile DPT gibi) tanı yöntemlerinin reaksiyonları tahmin edici etkisi incelenmiştir. Genellikle besin sIgE veya DPT reaktivitesi yüksek olan olgularda BYT'lerin pozitif sonuçlanma ihtimali yüksek olsa da test sonuçları ile klinik reaktivite her zaman uyumlu olmayabilir (1). Bazen çok yüksek düzeylerde alerjik reaksiyon gelişmeyebileceği gibi, çok düşük düzeylerde şiddetli reaksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle çeşitli çalışmalarda, farklı besinlerle farklı popülasyonlarda, farklı kohort ve yaş gruplarında BYT testlerinin pozitif veya negatif sonuçlanmasını öngörebilecek besin sIgE ve DPT reaktivitesi kestirim (*cut-off*) değerleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu kestirim değerleri pozitif veya negatif sonuçlanan BYT sırasında bakılmış olan besin sIgE düzeyleri ve deri prik testi reaktivitesi verileri kullanılarak belirlenmiştir. Kestirim değerlerinin belirlenmesinde farklı yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemlerden biri BYT sonuçlarını kullanarak yüksek spesifiteye veya

yüksek pozitif öngörü değerine sahip kestirim değerini hesaplamaktır. Besin yükleme testleri öngörüsünde kullanılan testler için sensitivite (duyarlılık) kestirim değerinden yüksek değere sahip (testi pozitif) bir hastanın BYT'nin pozitif olması (doğru pozitif); spesifite (özgüllük/seçicilik) ise kestirim değerinden düşük değere sahip (testi negatif) bir hastanın BYT'nin negatif olmasıdır (doğru negatif). Pozitif prediktif değer (PPD) diğer adıyla pozitif öngörü değeri, kestirim değerinden yüksek hastaların BYT'nin pozitif olma olasılığını gösterir. Örneğin %90 PPD'ye sahip bir kestirim değeri olan hastaya BYT yapıldığında testin pozitif (alerjik reaksiyonla) sonuçlanma olasılığı %90'dır. Kestirim değerini belirlerken hangi kriterin kullanıldığı test sonuçlarını etkilemektedir. Örneğin PPD hastalık prevalansından etkilenirken sensitivite ve spesifite prevalansından etkilenmemektedir (2). Bu nedenle çalışılan kohort içerisinde prevalansı yüksek bir besin alerjisi için kestirim değerini yüksek PPD'ye göre hesaplamak daha uygun olabilir. Sampson (3) tarafından bildirilen ve literatürde birçok çalışmada kaynak olarak kullanılmış, sık görülen besin alerjenleri ile %90 spesifite ve %95 PPD ile hesaplanmış kestirim değerleri Tablo 7.1 ve 7.2'de verilmiştir.

Tablo 7.1. Sık görülen besin alerjenleri ile retrospektif çalışma verilerine göre %90 spesifite ile hesaplanmış tahmini karar noktaları

Besin Alerjisi	Karar noktası (kU _A /L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Yumurta	7	61	95	98	38
İnek Sütü	15	57	94	95	53
Yer fıstığı	14	57	100	100	36
Balık	3	63	91	56	93
Soya	30	44	94	73	82
Buğday	26	61	92	74	87

(3 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

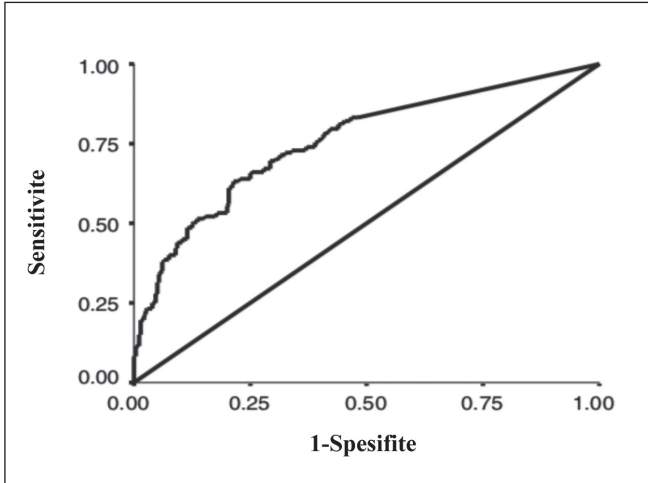
Tablo 7.2. Sık görülen besin alerjenleri ile retrospektif çalışma verilerine göre %95 olasılıkla hesaplanmış tahmini karar noktaları

Besin Alerjisi	Karar noktası (kU _A /L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Yumurta	6	64	90	96	39
İnek Sütü	32	34	100	100	44
Yer fıstığı	15	57	100	100	36
Balık	20	25	100	100	89
Soya	65	24	99	86	78
Buğday	100	13	100	100	76

(3 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

İdeal olanı bir kestirim değerinin %100 sensitiviteye ve %100 spesifiteye sahip olmasıdır. Ancak spesifite arttıkça sensitivite düşüğünden bu pratik olarak güçtür. Klinik reaktiviteyi öngören kestirim değerlerinin belirlenmesinde bir diğer yöntem de en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip kestirim değerinin varlığını ve klinik tanı koyduruculuğunu araştırmakta kullanılan ROC (Receiver Operating Curve) analizidir. ROC eğrisinin x ekseninde yanlış pozitiflik oranı (1-spesifite); y ekseninde ise doğru pozitif oranı (sensitivite) bulunur. Doğru pozitif oranı ne kadar yüksek (y eksenine 1'e yakın) ve yanlış pozitif oranı ne kadar az ise (x eksenine 0'a yakın) testin ayırt edici gücü o kadar yüksektir. Bunu belirlemek amacıyla eğri altında kalan alan (area under curve) kullanılabilir. Eğri altında kalan alan 0.5 ile 1 arasında değişen değerlerde olabilir. Tip 1 hata oranı %5'ten az olmak koşuluyla ($p < 0.05$) eğri altında kalan alan 1'e ne kadar yakınsa testin negatif-pozitif ayırımı yapabilmeye gücü o kadar yüksektir (2). Bir ROC eğrisi örneği Şekil 7.1'de verilmiştir.

ROC eğrisi yardımı ile sensitivitesi (doğru pozitifler) en yüksek; 1-spesifitesi (yanlış pozitifler) ise en düşük sayısal değer kestirim noktası olarak alınır. ROC analizi kullanılarak lojistik regresyon analizi ile her bir sayısal test değeri için BYT'nin pozitif olma olasılığının hesaplanabildiği bir olasılık eğrisi oluşturulur (2). Olasılık eğrilerinde hastanın ölçülen test değerinin denk geldiği olasılık o test değerine sahip hastaya BYT yapıldığında testin pozitif sonuçlanma olasılığını gösterir. Besin alerjilerinde pozitif BYT'lerini

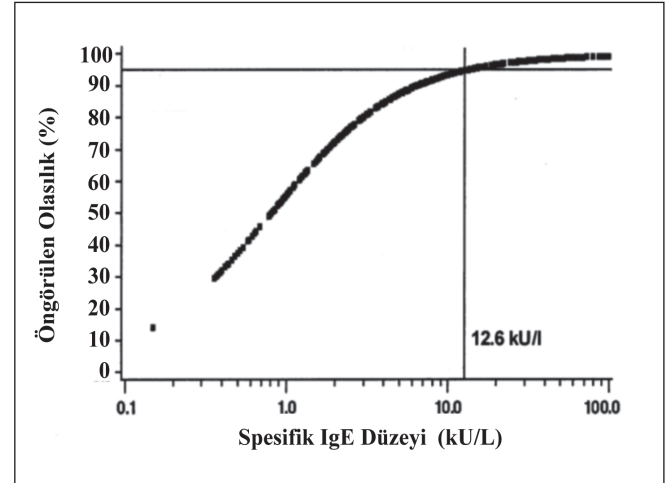


Şekil 7.1. ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi örneği

öngörmeye olasılık eğrileri ilk kez Sampson tarafından oluşturulmuş ve önerilmiştir (4). Bu olasılık eğrileri eğer ulaşılabilirse farklı olasılıklarla (%50, %90, %95, %99) testin pozitif sonuçlanabileceğini gösteren değerleri saptama olanağı verdiğinden klinik pratikte oldukça yararlıdır. Besin sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık eğrisi ve yorumu Şekil 7.2'de verilmiştir.

Olasılık eğrileri besinden besine farklılık gösterdiği gibi, aynı besinlerde bile farklı popülasyonlarda, farklı yaş gruplarında değişebilmekte; çalışılan kohortun özelliklerine, çalışmaya dahil edilme kriterlerine, çalışmanın metodolojisine, çalışmanın prospektif veya retrospektif oluşuna göre BYT'lerinin yapılaş amacına (tanı koymak veya toleransı göstermek), popülasyonun kültürel ve beslenme alışkanlıklarına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle her bir toplumun kendisine en yakın özelliklere sahip kohortlardan elde edilmiş kestirim değerlerini kullanması daha uygun olacaktır. Ancak her besin için yüksek sensitivite, spesifite ve PPD'ye sahip kestirim değerleri bulunamayabilir.

Bu bölümde ülkemizde sık görülen besin alerjileri ile ilgili dünya literatüründen veya ülkemizden yapılan çalışmalardan farklı yaklaşımlarla (en yüksek spesifite veya en yüksek PPD'ye göre veya ROC analizi ile oluşturulmuş olasılık eğrileri ile) elde edilmiş klinik reaktiviteyi öngörebilecek sIgE veya deri prik reaktivitesi ile ilgili kestirim değerleri ve olasılık eğri örnekleri verilmiştir.



Şekil 7.2. Besin sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık eğrisi örneği. Her bir besin sIgE düzeyine göre BYT'nin pozitif olma olasılığını göstermektedir. Eğriye göre besin sIgE düzeyi 12.6 kU/L olan bir hastada BYT'nin pozitif olma olasılığı %95'tir.

A. İnek Sütü

İnek sütü çocukluk çağında en sık görülen besin alerjilerinden olup klinik reaktiviteyi öngörebilen kestirim değerleri ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Farklı kohort, yaş grupları ve çalışma yöntemine göre değişebilen bu kestirim değerleri arasında sık kullanılan ve inek sütü alerjisi ile ilgili birçok çalışmada kaynak olarak kullanılan, yüksek spesifite ve PPD'e sahip kestirim değerleri (3, 5-7) ve ülkemizden geniş kohortlu bir çalışmadan (8) elde edilmiş kestirim değerleri Tablo

7.3'te, yine literatürde birçok çalışmada kaynak olarak kullanılmakta olan Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2009'da yayınladığı BYT ile ilgili çalışma raporunda (9) önerilen kestirim değerleri Tablo 7.4'te verilmiştir. İnek sütü alerjisi olan çocuklarda Sampson (3) tarafından oluşturulmuş olasılık eğrisi Şekil 7.3'te, ülkemizden yapılan geniş kohortlu bir çalışmada (8) inek sütü alerjili hastalarda farklı yaş gruplarına göre elde edilmiş olasılık eğrileri ise Şekil 7.4'te; olasılık eğrileri kullanılarak oluşturulmuş kestirim değerleri ise (8,10) Tablo 7.5'te verilmiştir.

Tablo 7.3. Literatürden ve ülkemizden çocukluk çağında ve farklı yaş gruplarında inek sütü ile BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif prediktif değer ile tahmin edebilen kestirim değerleri

Referans Test	Referans	Yaş grupları	Kestirim değeri	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	
Süt sIgE (kU/L)	Sampson (3)	≤14 yaş	≥ 15	%94	%95	
	Garcia (5)	< 1 yaş	≥ 5	%99	%95	
	Yavuz (8)	Tüm yaşlar	≥ 11	%91	%94	
			< 1 yaş	≥ 2.3	%100	%100
			< 2 yaş	≥ 10.7	%100	%100
			< 4 yaş	≥ 13	%100	%100
< 6 yaş	≥ 18.9	%100	%100			
Süt ile DPT reaktivitesi (mm)	Sporik (6) Hill (7)	< 2 yaş	≥ 6	%100	%100	
		≥ 2 yaş	≥ 8	%100	%100	

Tablo 7.4. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2009'da yayınladığı BYT ile ilgili çalışma raporunda inek sütü alerjisi için önerilen kestirim değerleri

Referans Test	%50 negatif olasılık	%95 pozitif olasılık
Süt sIgE (kU/L)	≤ 2	≥ 15 ≥ 5 (≤1 yaş için)
Süt ile DPT reaktivitesi (mm)		≥ 8

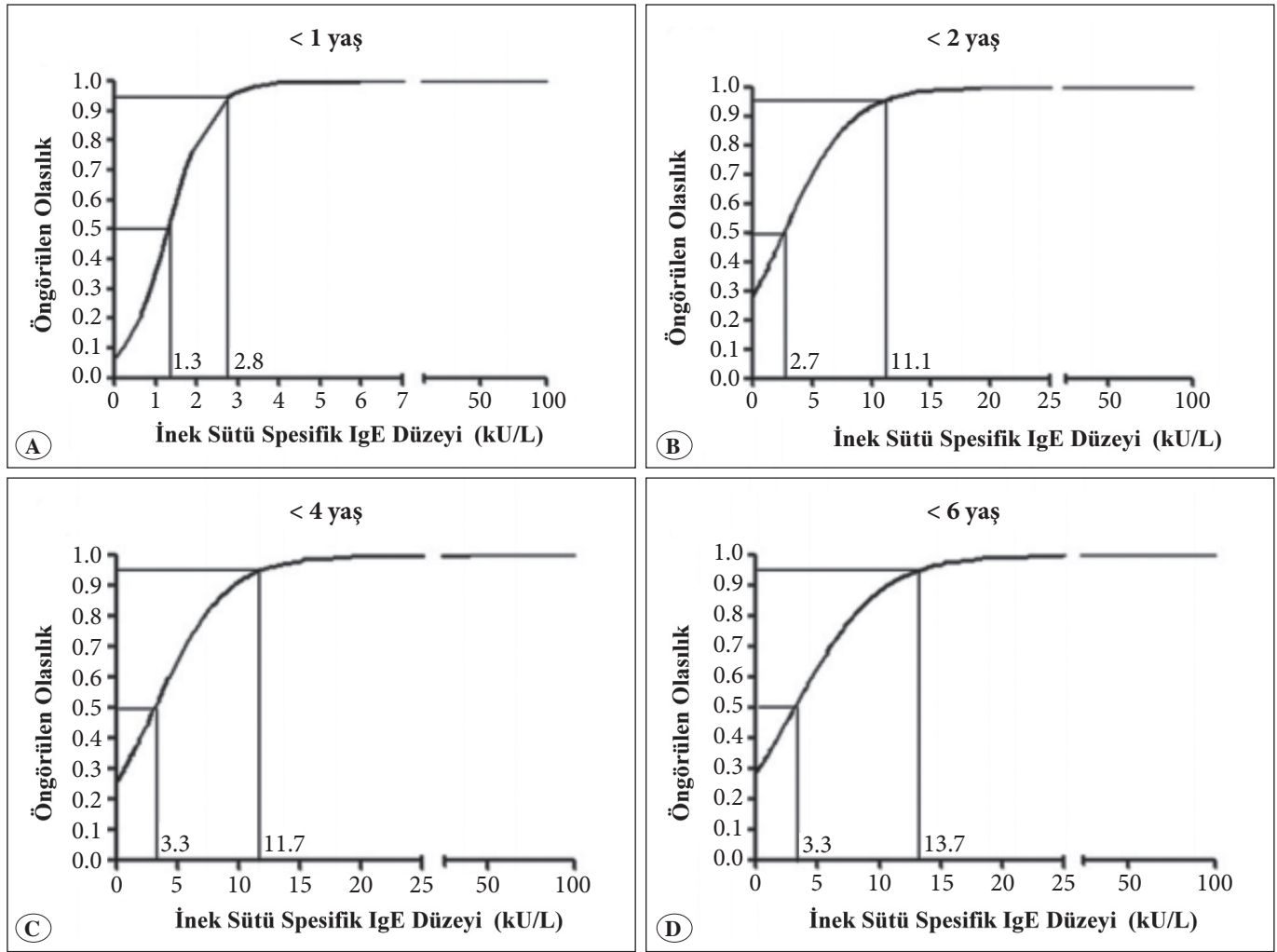
(9 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Şekil 7.3. Sampson tarafından retrospektif (mor çizgi) ve prospektif (yeşil çizgi) çalışma verileri ile inek sütü alerjili çocuklarda inek sütü sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri (3 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tablo 7.5. Literatürden ve ülkemizden çocukluk çağında farklı yaş gruplarında inek sütü alerjisinde olasılık eğrileri kullanılarak reaksiyon riski %50, %95 veya %99 öngörülen olasılıkla belirlenmiş kestirim değerleri

Referans Test	Referans	Yaş grupları	Kestirim değeri		
			%50 Öngörülen Olasılık	%95 Öngörülen Olasılık	%99 Öngörülen Olasılık
Süt sIgE (kU/L)	Yavuz (8)	< 1 yaş	1.3	2.8	
		< 2 yaş	2.7	11.1	
		< 4 yaş	3.3	11.7	
		< 6 yaş	3.3	13.7	
Süt ile DPT reaktivitesi (mm)	Verstege (10)	Tüm yaşlar		12.5	17.3
		< 1 yaş		9.7	13.5



Şekil 7.4. Yavuz ve ark. tarafından yapılan çalışmada inek sütü alerjili çocuklarda farklı yaş gruplarında inek sütü sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri. Bu verilere göre inek sütü alerjisi olan 1 yaşından küçük bir hastada inek sütü sIgE düzeyininin 2.8 kU/L olması %95 olasılıkla besin yükleme testinin pozitif sonuçlanmasını öngörürken, 3 yaşındaki bir hasta için bu değer 11.7 kU/L'dir (8 no'lu kaynaktan alınmıştır).

B. Yumurta

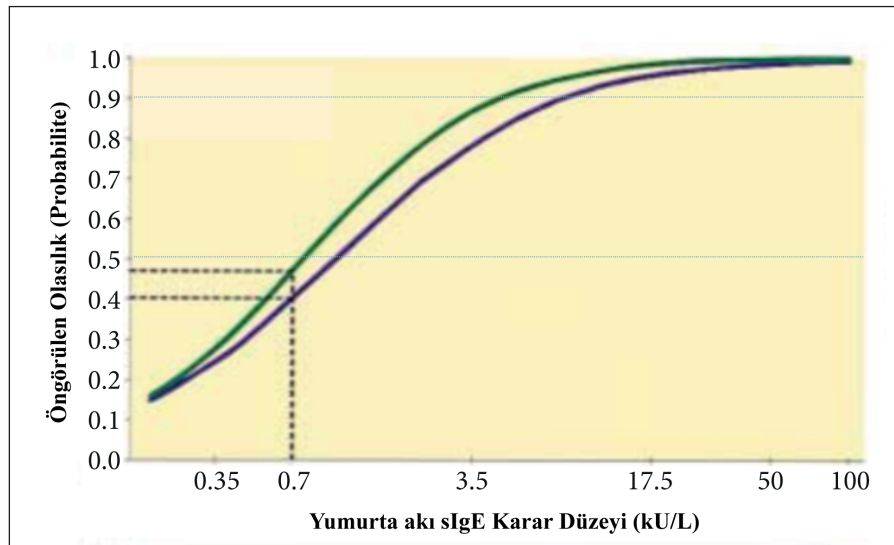
Yumurta alerjisi çocukluk çağında sık görülen besin alerjilerinden olup BYT'nin pozitif olabileceğini öngörebilecek kestirim değerleri literatürde oldukça farklılık göstermektedir. Literatürden (3,6,7,11) ve ülkemizden (12) çocukluk çağında farklı yaş gruplarında yumurta akı ile BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya PPD ile tahmin edebilen kestirim değerleri Tablo 7.6'da; literatürde birçok çalışmada kaynak olarak kullanılmakta olan Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2009'da yayınladığı BYT ile ilgili çalışma raporunda (9) önerilen kestirim değerleri Tablo 7.7'de verilmiştir. Yumurta alerjili çocuklarda Sampson (3) tarafından oluşturulmuş olasılık eğrisi Şekil 7.5'te,

ülkemizden Arık Yılmaz ve ark. tarafından yapılan geniş kohortlu bir çalışmada (13) yumurta akı ile BYT verileri kullanılarak yaş gruplarına göre oluşturulmuş olasılık eğrileri ise Şekil 7.6'da, olasılık eğrileri kullanılarak elde edilmiş kestirim değerleri Tablo 7.8'de verilmiştir.

Yumurta alerjisinde klinik reaktiviteyi öngören kestirim değerleri çalışılan popülasyon, çalışma metodolojisi, yaş grupları gibi faktörler dışında test sırasında kullanılan yumurtanın formuna göre de (çiğ, haşlanmış, pastörize toz) değişkenlik göstermektedir. 2015 yılında yayınlanan bir sistematik derlemeye (14) göre çiğ ve ısıya maruz kalmış yumurta ile klinik reaktiviteyi öngören DPT reaktivitesi ve sIgE düzeyleri Tablo 7.9'da verilmiştir.

Tablo 7.6. Literatürden ve ülkemizden çocukluk çağında farklı yaş gruplarında yumurta akı ile BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif prediktif değer ile tahmin edebilen kestirim değerleri

Referans Test	Referans	Yaş grupları	Kestirim değeri	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
Yumurta akı sIgE (kU/L)	Sampson (3)	Tüm yaşlar	≥ 7	%95	%98
	Boyano-Martinez (11)	< 2 yaş	≥ 2	%67	%94
Yumurta akı ile DPT reaktivitesi (mm)	Sporik (6)	< 2 yaş	≥ 5	%100	%100
	Hill (7)	≥ 2 yaş	≥ 7	%100	%100
	Nacaroglu (12)	Tüm yaşlar	4	%98	%96
		≤ 2 yaş	> 3	%100	%100
> 2 yaş	> 4	%98	%89		

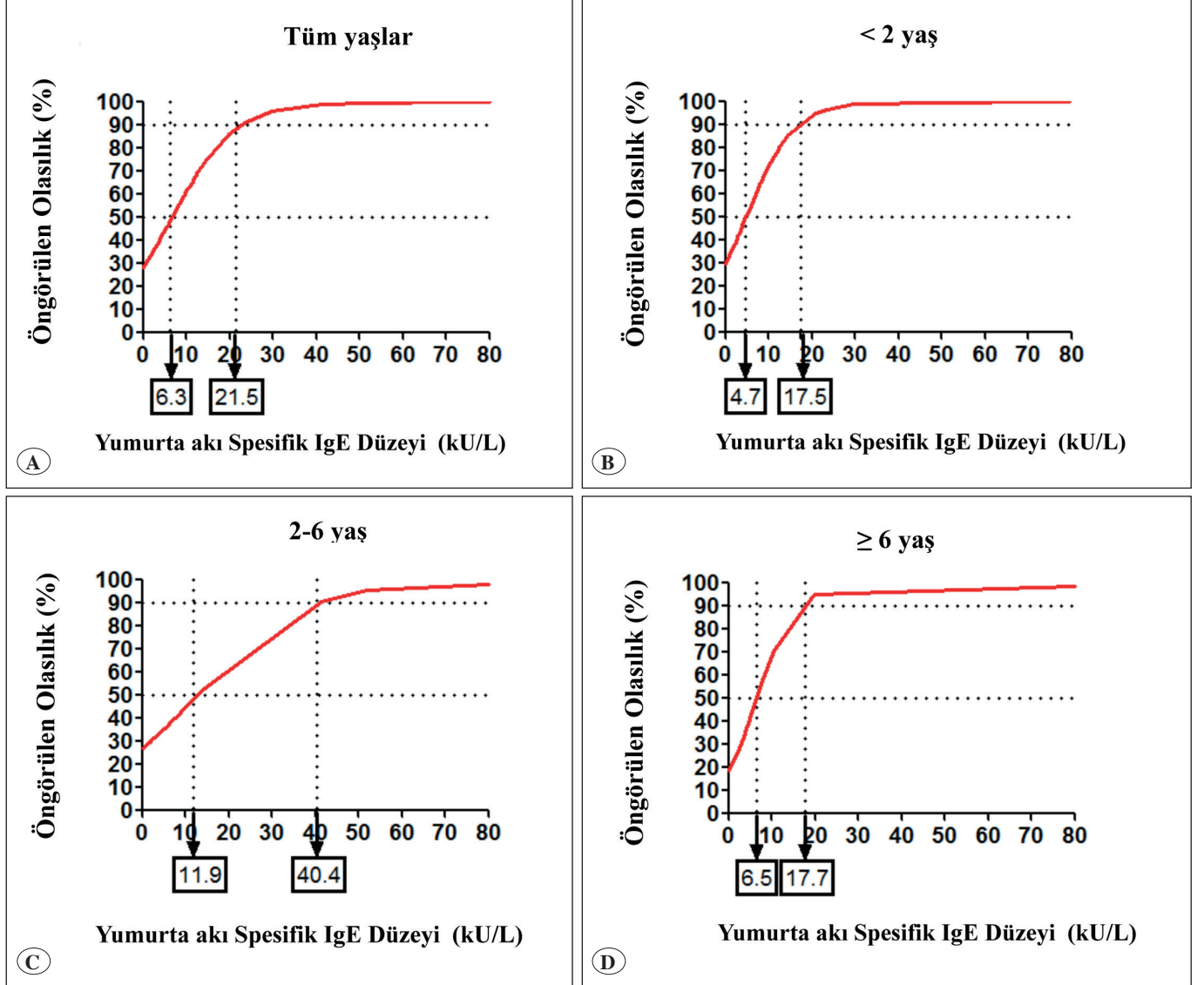


Şekil 7.5. Sampson tarafından yapılan retrospektif (mor çizgi) ve prospektif (yeşil çizgi) çalışma verileri ile yumurta alerjili çocuklarda yumurta akı sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri. Bu eğriye göre yumurta akı sIgE düzeyi 0.7 kU/L olan bir hastada yumurta akı ile BYT'nin pozitif (reaksiyonla) sonuçlanma olasılığı %40-45'tir (3 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Tablo 7.7. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2009'da yayınladığı BYT ile ilgili çalışma raporunda yumurta akı alerjisi için önerilen kestirim değerleri

Referans Test	%50 negatif olasılık	%95 pozitif olasılık
Yumurta akı sIgE (kU/L)	≤ 2	≥ 7 ≥ 2 (≤2 yaş için)
Yumurta akı ile DPT reaktivitesi (mm)	≤ 3	≥ 7

(9 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Şekil 7.6. Arık Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada yumurta alerjili çocuklarda farklı yaş gruplarında yumurta akı sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri. Bu verilere göre yumurta alerjisi olan 2 yaşından küçük bir hastada yumurta akı sIgE düzeyinin 17.5 kU/L olması %90 olasılıkla BYT'nin pozitif sonuçlanmasını öngörürken, 4 yaşındaki bir hasta için bu değer 40.4 kU/L'dür (13 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Tablo 7.8. Literatürden ve ülkemizden çalışmalarda çocukluk çağı yumurta alerjisinde farklı yaş gruplarında olasılık eğrileri kullanılarak elde edilmiş kestirim değerleri

Referans Test	Referans No	Yaş grupları	Kestirim değeri		
			%50 Öngörülen Olasılık	%95 Öngörülen Olasılık	%99 Öngörülen Olasılık
Yumurta akı sIgE (kU/L)	Arık Yılmaz (13)	Tüm yaşlar	6.3	21.5	
		< 2 yaş	4.7	17.5	
		2-6 yaş	11.9	40.4	
		≥ 6 yaş	6.5	17.7	
Yumurta akı ile DPT reaktivitesi (mm)	Verstege (10)	Tüm yaşlar		13	17.8
		< 1 yaş		11.2	15.4

Tablo 7.9. Sistematik derlemeye (14) göre çiğ veya fırınlanmış yumurta akı ile klinik reaktiviteyi %95 spesifite veya %95 pozitif prediktif değer ile gösteren yumurta akı, ovalbumin, ovomukoid DPT reaktivitesi ve yumurta akı sIgE düzeyleri

Yumurta Akı Formu	Yaş grubu	Yumurta akı DPT reaktivitesi (mm)	Ovalbumin ile DPT reaktivitesi (mm)	Ovomukoid ile DPT reaktivitesi (mm)	Yumurta akı sIgE düzeyi (kU/L)
Çiğ	< 2 yaş	≥ 4 (%95 PPD)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	1.7 (%95 PPD)
	≥ 2 yaş	≥ 10 (%95 spesifite)	≥ 10 (%95 spesifite)	≥ 8.5 (%95 spesifite)	7.3 (%95 PPD)
Fırınlanmış	< 2 yaş	> 5 (%100 spesifite)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirlenememiş
	≥ 2 yaş	> 11 (%95 spesifite)	≥ 10.5 (%95 spesifite)	≥ 13 (%95 spesifite)	Belirlenememiş

(14 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

C. Fındık

Fındık ülkemizde en sık görülen kuruyemiş alerjilerinden biri olup yer fıstığından daha sık görülmektedir (15). Literatürde fındık ile ilgili BYT'lerin pozitif sonuçlanacağını yüksek spesifite veya PPD ile araştıran kestirim değerleri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1000 çocuk ve erişkinden elde edilen verilere göre bir ağaç yemişi veya yer fıstığına sIgE düzeyi ≥15 kU/L ve DPT reaktivitesi ≥8 mm olan hastaların %95'i klinik olarak reaktif bulunmuştur (16). Ülkemizden (17) ve literatürden (18) fındık ile BYT'nin pozitif sonuçlanmasını yüksek olasılıkla öngören kestirim değerleri Tablo 7.10'da verilmiştir.

Ülkemizde Büyüktiryaki ve ark. tarafından yapılan çalışmada (17) literatürde ilk kez fındık ile BYT verileri kullanılarak fındık sIgE ve DPT sonuçlarına göre olasılık eğrileri oluşturulmuştur (Şekil 7.7).

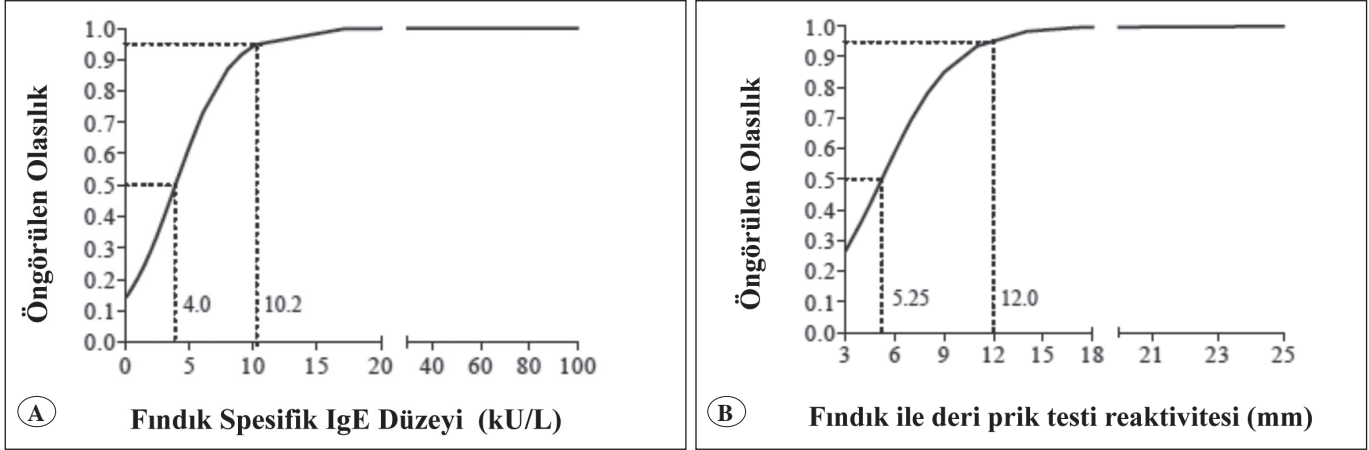
Bir başka çalışmada fındık alerjisinde sIgE düzeyinin <0.35 kU/L olmasının %95 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (18). Son zamanlarda fındık alerjisinde klinik reaktiviteyi öngörmeye dayalı tanı da araştırılmıştır ve Cor a 14 sIgE diğer fındık alerjen komponentlerine göre daha duyarlı bulunmuştur (19-21). Bir çalışmada %90 olasılıkla klinik reaktiviteyi gösteren Cor a 14 sIgE düzeyi 47.8 kU/L bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada da Cor a 9 ve Cor a 14 sIgE düzeylerinin

Tablo 7.10. Fındık ile besin yükleme testinin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif prediktif değer ile tahmin edebilen kestirim değerleri

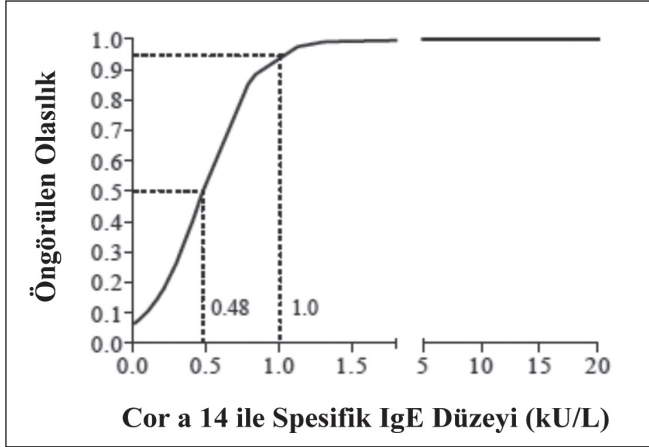
Referans Test	Referans	Yaş grupları	Kestirim değeri	Spesifite (%)	PPD (%)
Fındık sIgE (kU/L)	Büyüktiryaki (17)	Çocuk	5.93	%100	%100
Fındık ile DPT reaktivitesi (mm)	Büyüktiryaki (17)	Çocuk	10	%100	%100
	Masthoff (18)	Çocuk ve erişkinler	17	Belirtilmemiş	%100

ikisinin birlikte ≥ 0.35 kU/L olmasının fındık ile klinik reaktiviteyi çocuklarda %98 erişkinlerde %100 spesifite ile gösterdiği bulunmuştur (22). Bir başka çalışmada ise Cor a 9 ve Cor a 14 sIgE'nin pozitif olması ve aynı zamanda Cor a 1 sIgE'nin negatif olmasının BYT'de şiddetli reaksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

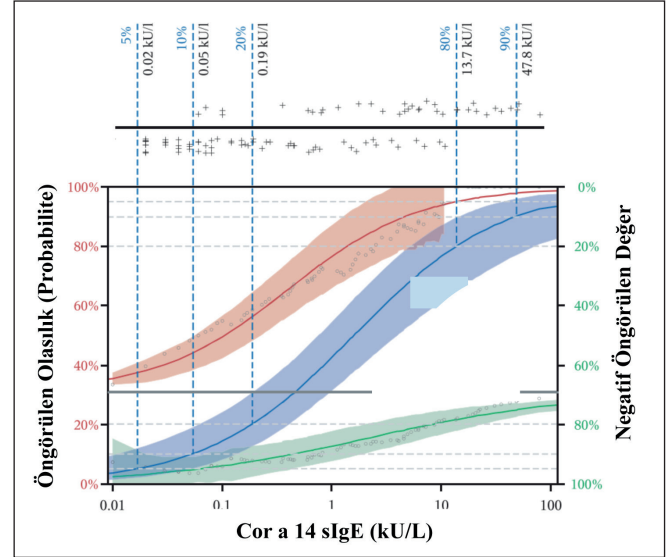
Ülkemizden yapılan çalışmada da Cor a 14 sIgE düzeyi fındık alerjili hastaları ayırt etmede faydalı ve güvenilir bulunmuştur. Bu çalışmada fındık alerjili hastalarda Cor a 14 sIgE düzeyine göre oluşturulmuş olasılık eğrisi Şekil 7.8'de; bir başka çalışmada (21) Cor a 14 sIgE düzeyine göre olasılık eğrisi Şekil 7.9'da verilmiştir.



Şekil 7.7. Büyüktiryaki ve ark. tarafından yapılan çalışmada fındık alerjili çocuklarda fındık sIgE düzeylerine ve fındık ile DPT reaktivitesine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri. Bu verilere göre fındık alerjisi olan bir hastada fındık sIgE düzeyinin 10.2 kU/L olması veya fındık ile deri prik testi reaktivitesinin 12 mm olması %95 olasılıkla BYT'nin pozitif sonuçlanmasını öngörmektedir. Fındık sIgE düzeyi 4 kU/L veya fındık ile DPT reaktivitesi 5.25 olan hastalarda BYT negatif olma olasılığı %50'dir (17 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Şekil 7.8. Büyüktiryaki ve ark. tarafından yapılan çalışmada fındık alerjili çocuklarda Cor a 14 sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrisi. Bu eğriye göre Cor a 14 sIgE düzeyinin 0.48 olması %50 olasılıkla, 1 kU/L olması %95 olasılıkla klinik reaktivite ile ilişkili görünmektedir (17 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Şekil 7.9. Cor a 14 sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık örneği (mavi çizgi). Bu grafikte kırmızı çizgi pozitif tahmini değere göre; yeşil çizgi negatif öngörü değerine göre Cor a 14 sIgE düzeylerini göstermektedir. Bu eğriye göre Cor a 14 sIgE düzeyinin 47.8 kU/L olması %90 olasılıkla fındık ile klinik reaktiviteyi göstermektedir (21 no'lu kaynaktan alınmıştır).

D. Yer fıstığı

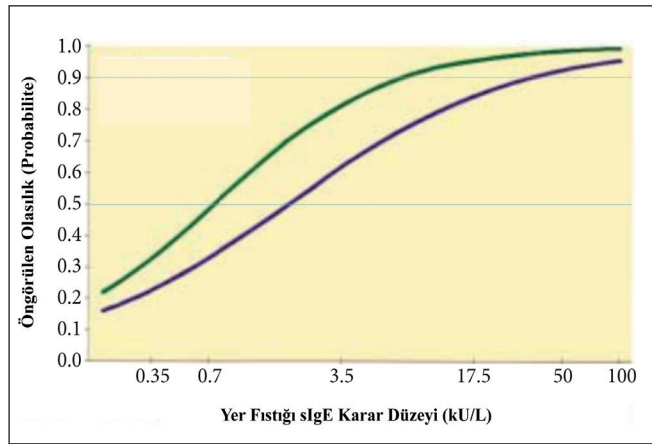
Yer fıstığı alerjisi en sık görülen baklagil alerjisi olup literatürde kestirim değerleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yer fıstığı DPT reaktivitesi yer fıstığı sIgE düzeyine göre klinik reaktiviteyi öngörmeye daha güçlü bulunmuştur. Literatürde yer fıstığı ile klinik reaktiviteyi öngören kestirim değerleri Tablo 7.11'de; Sampson tarafından oluşturulmuş olasılık eğrisi Şekil 7.10'da verilmiştir (3,4).

Bir çalışmada yer fıstığı ile DPT'nin negatif olmasının (<3 mm) %100 negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (30).

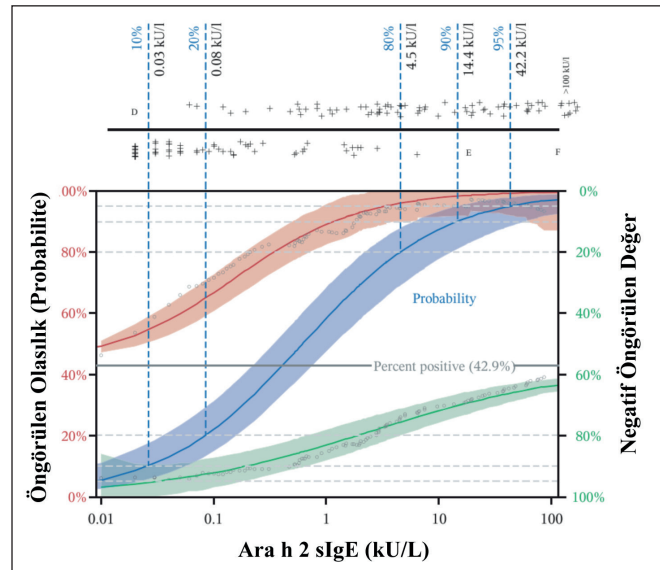
Yer fıstığı alerjisinde bileşene dayalı tanıda Ara h 2 sIgE'nin tanısal doğruluğu diğer yer fıstığı alerjenlerine göre daha yüksek bulunmuştur (28). Bir çalışmada Ara h 2 sIgE düzeyinin >1.63 kU/L olması %100 spesifite %70 sensitivite ile klinik reaktiviteyi göstermektedir (29). Ara h 2 sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir probabilitate eğrisi (21) Şekil 7.11'de verilmiştir.

Tablo 7.11. Yer fıstığı ile BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif prediktif değer ile tahmin edebilen kestirim değerleri

Referans Test	Referans	Yaş grupları	Kestirim değeri	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
Yer fıstığı sIgE (kU/L)	Sampson (4)	Tüm yaşlar	15	%92	%95
	Sampson (3)	≤ 14 yaş	15	%100	%100
	Maloney (24)	Tüm yaşlar	13	%96	%99
	Peters (26)	1 yaş	34	%99	%95
Ara h 2 sIgE (kU/L)	Bernard (25)	Tüm yaşlar	5	%100	%100
Yer fıstığı ile DPT reaktivitesi (mm)	Sporik (6)	Tüm yaşlar	≥ 8	%100	%100
	Peters (26)	1 yaş	≥ 8	%98	%95
	Ho (27)	< 2 yaş	≥ 4	%100	%100



Şekil 7.10. Sampson tarafından retrospektif (mor çizgi) ve prospektif (yeşil çizgi) çalışma verileri ile yer fıstığı alerjisi olan çocuklarda yer fıstığı sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrileri (3 no'lu kaynaktan alınmıştır).



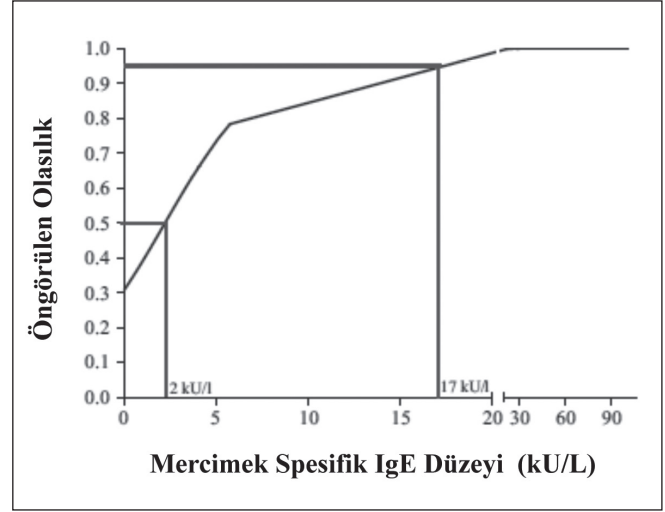
Şekil 7.11. Ara h 2 sIgE düzeyine göre oluşturulmuş bir olasılık örneği (mavi çizgi). Bu grafikte kırmızı çizgi pozitif tahmini değere göre; yeşil çizgi negatif prediktif değere göre Ara h 2 sIgE düzeylerini göstermektedir. Bu eğriye göre Ara h 2 sIgE düzeyinin 42.2 kU/L olması %95 olasılıkla fındık ile klinik reaktiviteyi göstermektedir (21 no'lu kaynaktan alınmıştır).

E. Mercimek

Mercimek alerjisi ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ve Orta Doğu ile bazı Asya ülkelerinde sık görülmektedir. Ancak literatürde mercimek alerjisinde klinik reaktiviteyi yüksek spesifite veya PPD ile tahmin edebilen kestirim değeri sadece bir çalışmada bildirilmiştir. Ülkemizde Yavuz ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada (31) çocuklarda mercimek sIgE düzeyinin 4.8 kU/L olmasının %100 spesifite ve %100 PPD ile klinik reaktiviteyi tahmin edebildiği bulunmuştur. Aynı çalışmada mercimek ile BYT verileri kullanılarak mercimek sIgE düzeylerine göre oluşturulan olasılık eğrisi Şekil 7.12'de verilmiştir.

F. Diğer Besinler: Soya, susam, ceviz, kaju, antep fıstığı, kırmızı et, buğday, balık

Her besin için yüksek spesifite veya yüksek PPD'ye sahip kestirim değerleri hesaplanamayabilir; %90-95 öngörülen olasılık değerine ulaşabilen olasılık eğrileri çizilemeyebilir. Örneğin yapılan çalışmalarda buğday veya soya ile >%95 karar verdirici kestirim değerleri belirlenememiştir (3). Bazı besin alerjileri ile ilgili kestirim düzeyleri Tablo 7.12'de verilmiştir.



Şekil 7.12. Yavuz ve ark.'nın çalışmasında mercimek alerjili çocuklarda mercimek sIgE düzeylerine göre oluşturulmuş olasılık eğrisi. Bu verilere göre mercimek alerjisi olan bir hastada mercimek sIgE düzeyinin 2 kU/L olması %50 olasılıkla; 17 kU/L olması %95 olasılıkla BYT'nin pozitif sonuçlanmasını öngörmektedir (31 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Tablo 7.12. Bazı besinler için BYT'nin pozitif olmasını yüksek spesifite veya pozitif öngörü değeri ile tahmin edebilen kestirim değerleri

Besin	Referans Test	Referans no	Kestirim değeri	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
Soya	Spesifik IgE	Sampson (3)	65 kU/L	%99	%86
Susam	Spesifik IgE	Permaul (32)	17.5 kU/L	%100	%100
	DPT reaktivitesi	Ho (27)	≥ 8 mm	%98	%95
Ceviz	Spesifik IgE	Maloney (24)	18.5 kU/L	%98	%99
	DPT reaktivitesi	Ho (27)	≥ 8 mm	%100	%100
Kaju	Spesifik IgE	Lange (33)	10.9 kU/L		%90
	DPT reaktivitesi	Ho (27)	≥ 8 mm	%100	%100
Antep fıstığı	Spesifik IgE	-	-	-	-
	DPT reaktivitesi	Ho (27)	≥ 6 mm	%90	%86
Kırmızı Et	Spesifik IgE	Topçu (34)	>5 kU/L	%100	%100
Balık	Spesifik IgE	Sampson (21)	20 kU/L	%100	%100
Buğday	Spesifik IgE	Sampson (21)	100 kU/L	%100	%100
	Spesifik IgE	Sampson (21)	26 kU/L	%92	%71

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik, 1. Baskı, Ankara, Omega Araştırma, 2011
3. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
4. Sampson H, Ho D. Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
5. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific-IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
6. 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.
7. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:435-41.
8. 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;110:284-9.
9. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
10. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1220-6.
11. Boyano MT, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9.
12. Nacaroglu HT, Erdem SB, Karaman S, Dogan D, U Karkiner CS, T Kanik E, Can D. Diagnostic values for egg white specific IgE levels with the skin prick test in Turkish children with egg white allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:445-451.
13. Arik Yilmaz E, Yavuz ST, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Soyer O et al. The variability of the egg specific cut-off IgE levels to predict clinical reactivity by total IgE, age and types of food challenge tests. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Congress 2017 June 17 – 21; Helsinki, Finland.* *Allergy* 2017;72, p69
14. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:509-21.
15. 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(6):47-55.
16. Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1041-5.
17. 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;4:265-72.e3.
18. Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Flinterman AE et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy.* 2012;67:521-7
19. Brandström J, Nopp A, Johansson SG, Lilja G, Sundqvist AC, Borres MP et al. Basophil allergen threshold sensitivity and component-resolved diagnostics improve hazelnut allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1412-8.
20. Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy. *Allergy.* 2016;71:556-62.
21. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl 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;70:90-8.
22. 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;132:393-9.
23. Datema MR, van Ree R, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F et al. Component-resolved diagnosis and beyond: Multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy.* 2018;73:549-559.
24. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:145-51.
25. Bernard H, Paty E, Mondoulet L, Burks AW, Bannon GA, Wal JM et al. Serological characteristics of peanut allergy in children. *Allergy.* 2003;58:1285-92.
26. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin JJ, Ponsonby A-L, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:874-80
27. Ho MH, Heine RG, Wong W, Hill DJ. Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1506-8.

28. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:720-30.
29. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy*. 2013;68:190-4.
30. Pucar F, Kagan R, Lim H, Clarke AE. Peanut challenge: a retrospective study of 140 patients. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:40-6.
31. 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;24:382-8.
32. Permaul P, Stutius LM, Sheehan WJ, Rangsihienchai P, Walter JE, Twarog FJ et al. Sesame allergy: role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:643-8.
33. Lange L, Lasota L, Finger A, Vlajnic D, Büsing S, Meister J et al. Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children. *Allergy*. 2017;72(4):598-603.
34. Topçu Z.İ.K, Kaklıkkaya N, Baki A, Orhan F. Characteristics of beef allergy in school children in Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:59-65.

8. BESİN YÜKLEME TESTİNE HASTANIN HAZIRLANMASI

Besin yükleme testi basit bir işlem değildir, birçok faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın yaşı, besine karşı duyarlılığının öyküsü, tıbbi özgeçmişi, DPT ve besin sIgE ölçümlerinin sonuçları, diğer besin alerjilerinin varlığını saptamak önemlidir. Ayrıca, besini hastanın diyetine eklemenin hastanın beslenmesi üzerine etkisi göz önüne alınmalı ve hastanın veya ailesinin o besinin yenilmesi için kültürel temele bağlı isteğine saygı duyulmalıdır (1).

BYT yapılması planlanan hastada öyküde sorgulanması gereken başlıca konular; 1) şüpheli besin, 2) besin alımı ve semptomlar arası geçen süre, 3) semptom oluşturan besin miktarı, 4) söz konusu semptomun sıklığı, tekrar edilebilirliği ve besin alınmadığı dönemde semptomların kaybolması, 5) egzersiz ile ilişkisi, 6) kullanılan ilaçlar, 7) diğer hastalıklar (alerjik/non alerjik), 8) son gözlenen reaksiyondan sonra geçen süre, 9) objektif semptomlar (rinit, ürtiker, egzama, öksürük, astım, balgam, burun akıntısı, kusma, ishal ve kolik, 10) subjektif semptomlar şeklinde özetlenebilir.

BYT yapılacak çocuklarda, çocuğun yaşı ve gelişimi göz önüne alınmalıdır. Çok küçük çocuklar hissettikleri ve yaşadıkları semptomları tarif edemezler, onları teste başlamadan çok ayrıntılı şekilde değerlendirmek ve gözlemek gereklidir. Örneğin eğer bir bebek testten önce parmağını emiyorsa bu not edilmelidir. Çünkü bu davranış test sırasında gözlenirse ağızda kaşıntı hissi olduğu fikrini verebilir. Halbuki bunu bir alışkanlık olarak ya da stres durumlarında yaptığı önceden bilirse test ile ilgisiz olduğu kararı verilebilir. Diğer yandan adolesanlar ve büyük okul çocukları alerjiden kurtulmak istedikleri için semptomları reddederek söyleyebilirler (2).

Besin yükleme testinden bir önceki ziyaret sırasında testin endikasyonları, hazırlıkları ve yapılacak işlemler hakkında hasta ve ailesi ile etraflıca konuşulmalıdır. Bu muayene sırasında çocuğa ve ailesine testin ne kadar süreceği, alerjik olduğu ve muhtemelen reaksiyon vereceği bir besini yedirmenin riskleri anlatılmalıdır (3). Hastalar ön ziyarette isterlerse testten vazgeçebilecekleri hatırlatılmalıdır. Son kararlar ve testin endikasyonları test gününde yeniden değerlendirilir. Risk ve faydaları tekrar gözden geçirilmelidir.

Besin yükleme testine başlamadan hastanın genel sağlığı değerlendirilmelidir. Besin alerjisi olan bir hasta ya da bir araştırma vakası BYT yapmadan önce yükleme yapılacak besinden kaçınmış olmalıdır. Kronik bir hastalığın eliminasyon diyeti ile düzelmesi için kişiden kişiye değişmesine rağmen en az iki hafta gereklidir. IgE'ye bağlı besin alerjisi olan kişilerde uzun süreli eliminasyon diyetini takiben yeniden besleme sırasında akut ve ağır reaksiyonlar görülebilir. Klinisyenler bu yönden uyanık ve tedbirli olmalıdırlar (4,5).

Ağır reaksiyona neden olabilecek ya da test sırasında komplikasyona neden olabilecek faktörlerin varlığında göreceli bir kontrendikasyon vardır. Bu durumda reaksiyonun tedavisi olumsuz etkilenebilir ya da yükleme testinin yorumunu bozabilir. Besin yüklemesinden önce kronik atopik hastalık semptomları (rinit, atopik dermatit, astım gibi) olanlar stabil ve mümkün olduğu kadar kontrol altında olmalıdır. Stabil olmayan ya da akut atak halinde astım, ağır atopik dermatit, kronik ürtiker ya da semptomları olan alerjik rinit, mastositoz gibi hastalıkları olanlara yükleme yapılmaz. Özellikle ateşle seyreden akut enfeksiyon, boğaz semptomları, öksürük, gastrointestinal şikayetler varsa sonuçları etkileyebileceğinden test ertelenmelidir. Astım ve atopik dermatit gibi kronik hastalıkların optimal kontrol altında olması sonuçların

doğru yorumlanması için şarttır (6). Anafilaksi gelişmesi durumunda hayatı tehdit eden problemler doğurabilecek kronik tıbbi durumları olan kişilere besin yüklemesi yapılmamalıdır. Kalp hastalıkları, ağır kronik akciğer hastalıkları ve hamilelik bunlara örnek olarak verilebilir. Hamilelik olmadığından test ile ya da hikayeye dayanarak (menarşdan önce ya da menapozdan sonra) emin olunmalıdır (7).

Besin yükleme testini ve sonuçların yorumlanmasını bozabilecek ilaçların alımı durdurulmalı ve bundan emin olunmalıdır (Tablo 8.1) (7,8). Antihistaminler ve anti-histamin özellikleri olan ilaçlar semptomları maskeleyebilir ve o ilacın yarılanma ömrünün 5 katı kadar sürede ilaç kesilmiş olmalıdır. İnhal ve topikal steroidler veya kalsinörin inhibitörleri, lökotrien antagonistleri gibi anti-inflamatuvar ilaçlar ve beta agonistler mümkün olan en düşük dozlarda belirli bir şema dahilinde kullanılıyorsa ve atopik hastalığı düşük ve stabil bir çizgide tutabiliyorsa devam edilebilirler. Çünkü böyle bir tedavinin karşılaşma sonuçlarını etkileme ihtimali pek yoktur ve kesilmesi durumunda hasta atağa girebilir bu da hastalığın tedavisini bozar, BYT sonuçlarının yorumlanması güçleşir. Ancak gene de 24 saat kadar kesilmeleri iyi olur. Sistemik steroid ile tedavinin hemen ardından (7-14 gün içinde) BYT yapılmamalıdır.

Uzun süreli steroidler, omalizumab ve atopik hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer yeni ilaçlar sonucu etkileyebilir ve kullanılmamalıdır. Aspirin/nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, alkol ve anti-asit ilaçlar bazı duyarlı kişilerde reaktiviteyi arttırıcı bir etki yapabilir (9). Beta bloker alan hastalarda anafilaksi gelişmesi durumunda tedavisinde güçlüğe neden olabilir (10).

Riski ağırlaştırıcı ilaçlar geçici olarak kesilebilir veya değiştirilebilir. Olumsuzluk yaratan tıbbi durumlar çoğunlukla yüklemmeden önce tedavi edilmiş olurlar ya da zaten geçici durumlardır. Böyle risklerin var olması durumunda, testin riskinin artacağına dair doğrudan deliller olmasa da testin yapılması kabul edilemez. Eğer olumsuz bir hastalık devam ediyorsa ya da hastanın almakta olduğu ilaç kesilemiyorsa veya değiştirilemiyorsa o zaman bu konuda deneyimli bir alerji uzmanının bulunduğu bir üst merkeze sevk edilmelidir (11).

Test öncesi hazırlık ile hastanın stabil olması sağlanır ve herhangi bir semptom varlığında orada bulunan personele bilgi vermeleri istenir. Test öncesi ve test boyunca sık fizik muayene yapılmalıdır, böylece hastalar ve aileleri bunun standart olduğunu bilmeli ve fazla ilgilenmemelidirler. Yapabilen hastalarda testin öncesinde ve izlemde solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Hastaların ifadeleri ve

Tablo 8.1. Besin yükleme testinin yorumunu bozabileceği için kesilmesi gereken ilaçlar

İlaç	Kesilme süresi
Oral antihistaminikler	
Setirizin	5-7 gün
Difenhidramin	3 gün
Feksofenadin	3 gün
Hidroksizin	7-10 gün
Loratadin	7 gün
Antihistaminik burun spreyi	12 saat
Oral H2 reseptör antagonisti	12 saat
Antidepresanlar	3 gün-3 hafta, ilaca ve doza bağlı
Oral/İM/İV steroidler	7 gün-3 hafta
Lökotrien antagonistleri	24 saat
Kısa etkili bronkodilatörler	8 saat
Uzun etkili bronkodilatörler	24 saat
İnhale kromolin sodyum	48 saat
Nedokromil sodyum	12 saat
Teofilin (sıvı)	24 saat
Teofilin (uzun etkili)	48 saat
İpratropium bromide (inhale/intranasal)	4-12 saat, formül ve doza bağlı
Oral β -2 agonist	12 saat
Oral uzun etkili β -2 agonist	24 saat
β -Blokler ilaçlar	24 saat
Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri	2 gün
İmmünoşüpresif tedavi*	
Devam Edilebilecek İlaçlar	
Antihistaminik göz damlaları	
İnhale/intranasal kortikosteroidler	
Topikal steroidler	
Topikal immünoşüpresif preparatlar	
-Pimekrolimus, Takrolimus	

(6 ve 14 numaralı kaynaklardan düzenlenmiştir)

*İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda BYT yapılması önerilmez

yapılan gözlem sonuçları tıbbi ekip için çok önemlidir, bunlara dayanarak verilecek dozlarda değişiklik yapma kararı verebilirler. Ebeveynlere çocuklarını sessizce gözlemleri ve test süresince mümkün olduğu kadar sakin olmaları söylenir. Semptomlar hakkında tıbbi ekipten gelecek soruları cevaplamaları istenebilir. Ebeveynlerin anksiyetesi hem çocuğun hem de kendilerinin yaşanan semptomlar hakkında verecekleri bilgilerin doğruluğunu olumsuz etkiler (12). Çocuklara sorular açık uçlu olarak sorulmalıdır. Örneğin, “ağzın kaşınıyor mu?” demek yerine “ağzını nasıl hissediyorsun?” şeklinde ifade edilmelidir. Küçük çocuklar semptomları tarif ederken o bölgeyi işaret edebilirler. Çocuklar kaşıntıyı tarif ederken orada böcekler var gibi” ya da boğaz semptomları olduğunda “boğazım kalınlaştı” gibi ifadeler kullanabilirler. Eğer bir çocuk boğazım ya da boynum acıyor diyorsa ona içten mi yoksa dıştan mı diye bir soru sorularak ayırt etmeye çalışılabilir (6). BYT sırasında en önemli olan şey hastanın emniyetidir. Eğer bir çocuk tüm gayretlere rağmen o besini yemek istemiyorsa en iyisi biraz büyüyene kadar ya da teste uyum sağlayıncaya kadar testi ertelemektir.

BYT yapılacak hastalarda sadece su, elma suyu, çay gibi şeffaf sıvılar, testten 2-4 saat önce alınabilir. Eğer olgu süt çocuğu/küçük çocuk ise ve açlığa dayanamayacaksa, normalde tükettiğinin yarısı kadar hafif bir öğün testten 2 saat önce verilebilir. Test süresince mümkünse başka besin yenmesine izin verilmez (12). Midede çok fazla besin olması test edilen besinin emilmesini engeller ve test sonucunu değiştirebilir. Küçük çocuklar aç getirilirse verilen besini yemeleri daha kolay olur. Bazen test 4 saat kadar sürebilir. Küçük çocukları oyalamak için evden kitap, oyuncak ya da bazı oyunlarını getirmeleri istenebilir.

Çocuklar test öncesi tartılmalıdır, reaksiyon gelişmesi durumunda verilecek ilaçların doz hesabı için tartı gereklidir. Test yapılacak hastanın o gün sağlıklı olması gerekir. Hastalık varsa düzeline kadar ertelenir. Özellikle deri ve solunum sistemine çok dikkat edilmelidir çünkü yükleme sırasında ortaya çıkabilecek en ufak bir değişimin bile kaydedilmesi gereklidir. Yeni oluşan semptomlar ile daha önceden var olan ya da tekrarlayan semptomları ayırt edebilmek için yüklemmeden önceki 24 saatte görülen semptomlar not edilmelidir (13). Kan basıncı, nabız hızı, solunum sayısı gibi bazal vital bulgular güvenlik bakımından not edilmelidir. Astımlı erişkinlerde ve büyük çocuklarda spirometri ve PEF (peak expiratory flow-zirve akım hızı) ölçümleri yapılarak değerler kayıt edilmelidir (14).

A. Semptomların yazılacağı formun doldurulması, test basamaklarının yer aldığı forma atıf yapılması

BYT yapıldığı gün yapılan tüm gözlemler bir forma kayıt edilmelidir (13). Besin yüklemesi şemasında tipik olarak 20-30 dakika aralarla verilen 7-9 yükselme dozu bulunur. Yenilmiş olan son doz ile ilgili belirti ve bulgular kaydedilir. Deri, solunum, gastrointestinal, nörolojik ve kardiyovasküler semptomlar tam zamanlı olarak belirtilmelidir. Önceden belirlenen semptomların ortaya çıkması durumunda yüklemeye son verilir. Test her zaman izleyen hekimin kararı ile sonlandırılır. Testin durdurulması ile ya da hedeflenen doza erişilmesi ile bitmesinden sonra hasta en az 2 saat klinik gözlemede kalmalıdır. Son dozdan sonra 24 saat içinde ortaya çıkan semptomlar geç bir reaksiyonun göstergesi olarak kaydedilebilir, bu nedenle yükleme o zamana kadar takip edilmelidir.

Eğer bütün planlanan dozlar verilmiş olmasına rağmen hiçbir klinik belirti/ bulgu yoksa ya da gözlenen belirti/ bulguların verilen test besinine bağlı olmadığı düşünülürse test sonucu “negatif” olarak kabul edilir. Eğer test edilen besine bağlı olarak klinik belirti/ bulgular ortaya çıkarsa o zaman test “pozitif” olarak değerlendirilir (7,15). Bu iki kategoriye ilaveten bazı vakalarda kararsız kalınabilir. Bunlar rapor edilen belirti/bulguların araştırılan besin ile bağıntısının tam açık olmadığı ya da yenilen besinle ilişkili belirti/bulgular olmaksızın son doza ulaşmadan yükleme işleminin sonlandırılması durumlarıdır. Testi izleyen hekim son kararını etkileyen nedenleri not etmelidir. Negatif sonuçlanan BYT’lerden sonraki bir günde alerjenin kümülatif tam dozu tek bir öğünde yedirilerek kesinleştirilmesi gereklidir (16).

KAYNAKLAR

1. Assaad AH, Bahna SL. Food allergy: diagnosis and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:289-90.
2. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SA. Risk taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;117:1440-5.
3. Perry TT, Matsui EC, Conover-Waler MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1164-1168.
4. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1984;59:983-6.
5. 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;61:370-4.

6. Noone S, Assaad AH. The oral food challenge procedure. In: Scott H Sicherer (Ed) : Food Allergy-Practical Diagnosis and Management (1st edition). Boca Raton, FL, USA CRC Press, 2014:151-165.
7. 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.
8. 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
9. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1301-8.
10. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer JJ, Land I, Bernstein IL, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115(suppl):S485-523).
11. van Maaren MS, Dubois AE. Dutch guideline on food allergy. Neth J Med. 2016;74:376-382.
12. Shemesh E, Newcorn JH, Rockmore L, Snieder BL, Emre S, Gelb BD, et al. Comparison of parent and child reports of emotional trauma symptoms in pediatric outpatient settings. Pediatrics 2005;115:e582-e589.
13. Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, Trendelenburg V, Sprickelman AB, Roberts G, et al. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. Allergy 2017;72: 453-61.
14. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:69-71
15. 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.
16. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Muller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. J Allergy Clin Immunol 2012;130:261-3.

9. AÇIK VE KAPALI BESİN YÜKLEME TESTLERİNİN HAZIRLANABİLMESİ İÇİN GEREKLİ DONANIM (PERSONEL EĞİTİMİ, ADRENALİN, TERAZİ, TEPŞİ, VB. BUNUN İÇİN CHECK-LİST HAZIRLANMASI)

Tablo 9.1. Açık ve kapalı besin yükleme testi öncesi kontrol listesi

- | |
|--|
| 1- Besin yükleme testi yapılacak ünite uygun konumda mı? |
| 2- Besin yükleme testi yapılan ünite yeterli donanıma sahip mi? |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Acil tedavi donanımı <ul style="list-style-type: none"> - Acil ilaç tepsisi - Oksijen tedavisi ✓ PEF ölçer cihazı (varsa Solunum fonksiyon testi cihazı) ✓ Pulse Oksimetre cihazı ✓ Isıtma ocağı ✓ Terazî ✓ Kullanılan kaplar ✓ Buzdolabı |
| 3- Besin yükleme testini yapacak ekip hazır mı? |
| 4- Besin yükleme test öncesi yapılacak prosedürler tamam mı? |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Yazılı onam alınması ✓ Test öncesi alerjik hastalık bulgusunun tespiti ✓ Testin riskini artıracak ek hastalık varlığının sorgulanması ✓ Damar yolu açılması kararı ✓ Test öncesi alınan ilaç ve aktivitenin sorgulanması |
| 5- Besin yükleme testini yapacak ekibin deneyimi yeterli mi? |

A. Besin yükleme testi yapılacak ünite uygun konumda mı? (1, 5)

Besin yükleme testlerinin uygulandığı ünite acil tedaviye erişim için tam donanımlı olmalıdır. Anafilaksi tedavisi uygulanabilecek tıbbi donanıma (cihaz ve ilaçlar) sahip olmalı, şiddetli bir reaksiyon geliştiğinde yoğun bakım ünitelerine derhal erişilebilen bir konumda olmalıdır. Hastalar uzun bir süre geçirecekleri için, bulaşıcı hastalıkları olan diğer hastalarla teması olmayan güvenli, temiz ve konforlu bir ortam sağlanmalıdır.

B. Besin yükleme testi yapılan tesis yeterli donanımına sahip mi? (1-5)

Acil tedavi donanımı:

- Acil ilaç tepsisi:

- Damar yolu kanülü
- 1/1.000 Adrenalin ampülü
- Salbutamol nebül solüsyonu
- H1 antihistamin (difenhidramin ampul)
- H2 antihistamin (ranitidin ampul)
- Metilprednizolon ampülü
- Glukagon: Adrenalinin etki edemediği dirençli hipotansiyon gelişirse
- Atropin: Bradikardi gelişirse
- Vazopressörler: Dirençli hipotansiyon gelişirse
- İntravenöz sıvı tedavisi: Gerektiğinde uygulanacak intravenöz sıvı (serum fizyolojik)

- Oksijen tedavisi: Devamlı oksijen kaynağı veya oksijen tüpü

Solunum Fonksiyon Testi (Spirometre) cihazı veya PEF ölçer cihazı; Besin yüklemesi yapılmadan önce solunum fonksiyon testi yapılmalı. Besin yüklemesi sırasında alerjik reaksiyon gelişmiş ve solunum bulguları varsa PEFmetre veya spirometri ölçümü tekrarlanmalı ve yükleme öncesi verileri ile karşılaştırılmalıdır.

Pulse Oksimetre cihazı; Besin yükleme testi sırasında ilk alerjik semptom geliştiğinde derinin ve orofarinksin ve göğüs oskültasyonunun incelenmesi derhal yapılmalıdır. Yaşam belirtileri nabız, kan basıncı ve oksijen satürasyonu dahil olmak üzere ölçülmelidir. Herhangi bir alerjik reaksiyon bulgusunda besin yükleme durdurulmalı ve derhal tedavi başlatılmalıdır.

Hassas terazi; Besin yükleme testi başlangıç dozu için çok küçük gıda ölçüğü gerekli olabilir. Bu nedenle hassas bir terazi olmalıdır. En düşük 0.0001 gram (0.1 mg) ölçebilecek hassasiyette bir terazi idealdir.

Isıtma ocağı; Besin yükleme testi yapılacak tesiste gerektiğinde yiyeceğin ısıtılacağı bir ocak olmalıdır.

Kullanılan kap/tabak/çatal/kaşık/bıçak; Alerjen çapraz bulaşma riskini ortadan kaldırmak için tek kullanımlık tabaklar, bardaklar ve kağıt havluların kullanılması önerilir. Ya da yükleme testlerinden önce

çok iyi temizlenmelidir. Çocuklar için, çocuğun daha önce kullandığı tanıdık kapları ve sevdiği bardakları ve tabakları kullanmak ve çocuk dostu bir ortam yaratmak, BYT'ni daha keyifli ve daha az kaygı verici bir ortam haline getirebilir.

Buzdolabı; Besinlerin bozulmadan bekletilmesi için gerekli olabilir.

C. Besin yükleme testini yapacak ekip hazır mı? (1, 5)

Besin yükleme testi sırasında hastada bir reaksiyon geliştiğinde derhal müdahale edecek hekim ve hemşire gözetiminde yapılmalıdır. İyi eğitilmiş doktorlar veya hemşireler, işlem boyunca hastayla iletişim halinde olmalıdır ve besinlerin BYT basamaklarına göre özellikle kör ve plasebo kontrollü hazırlama sürecine bir diyetisyenin katılımı çok yardımcı olabilir.

D. Besin yükleme testi öncesi yapılacak prosedürler tamam mı? (2- 5)

Yazılı onam alınması; Bir BYT uygulanmadan önce, olası riskler, yararlar, olumlu veya olumsuz sonuçlanan bir testin beklenen getirileri hasta ve/veya ailesiyle konuşulmalıdır ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınması unutulmamalıdır. BYT'de gözlenen reaksiyonların şiddeti gelecekte karşılaşılabilecek reaksiyonların şiddetini öngörmez; önceki hikayeye göre daha yüksek veya daha düşük dozlarda reaksiyon gözlenebilir. Negatif sonuçlanan bir BYT sonrası sadece bu besin formunun tüketilebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Test öncesi alerjik hastalık bulgusunun tespiti; Besin yükleme testine geçmeden önce, hastanın alerjik semptomlar açısından stabil olması ve herhangi bir akut alerji bulgusu olmaması gerekir. Testi uygulayacak ekibin bu konularda eğitilmiş ve tecrübeli olması gerekir.

Test öncesi ek hastalık varlığı sorgulanması; Besin yükleme testi sırasında hastada oluşacak reaksiyonların şiddetini artırma riski oluşturabilecek eşlik eden astım, kardiyovasküler hastalık, ateşli hastalık, menstrüasyon gibi hastalıkların olup olmadığı bilinmelidir.

Damar yolu açılması kararı; Besin yükleme testi öncesinde intravenöz erişimi her zaman gerekli olmayabilir. Kötü kontrollü astımı veya geçmişte anafilaksi hikayesi olan bir hasta ise ve test sırasında ciddi bir sistemik reaksiyon riski varsa, BPIES tanısı veya şüphesi var ise testten önce damar yolu açılması önerilir.

Test öncesi alınan ilaç ve aktivitenin sorgulanması:

Test öncesi ekip, hasta ile ilgili gelişebilecek reaksiyonları etkileyebilecek özel faktörler için dikkatli olmalıdır. Test öncesi hastanın aldığı ilaçları, fiziksel aktivite seviyesini değerlendirmelidir. Test sırasında oluşabilecek reaksiyon tedavisini zorlaştıracak ilaç alımı (beta-bloker) ve test sırasında oluşabilecek reaksiyonları önleyebilecek ilaçların (antihistaminler ve kortikosteroid) test öncesi alınıp alınmadığı sorgulanmalıdır. Yine testten önce yapılan egzersiz (özellikle buğday için) bağırsak geçirgenliği artırıp daha şiddetli reaksiyonlara zemin hazırlayabilir.

E. Besin yükleme testini yapacak ekibin deneyimi yeterli mi? (5)

Test sırasında ve sonrasında gelişebilecek reaksiyonların tespiti; Testi yapacak ekip reaksiyon geliştiğinde erkenden fark edebilecek, gelişen reaksiyonu dökümanete edebilecek ve testi durdurabilecek deneyime sahip olmalıdır. Akut alerjik reaksiyonların yönetimi konusunda özel olarak eğitilmiş olmalı ve canlandırma için ekipman (enjeksiyon

ve oksijen, adrenalin dahil) hazır bulundurulmalıdır. Besin yükleme testi yapan ekip hasta olmadığı dönemlerde periyodik olarak anafilaksi uygulama tatbikatları yapmalıdır.

Hastalarda testten sonra bekleme döneminde de reaksiyon gelişebilir, bu nedenle son dozdan sonra en az 2 saatlik bir gözlem süresinden sonra taburcu edilmelidir. Gözlem süresi, söz konusu hastada beklenen semptom ve bulgulara göre ayarlanmalıdır. Bir hasta tedavi gerektiren ciddi bir reaksiyon (astım, laringeal ödem, şiddetli ürtiker) yaşarsa daha uzun bir süre gözlem altında tutulmalıdır. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde (BPIAP, BPIES gibi hastalıklarda) veya miks (IgE ve non IgE besin alerjisi bir arada ise) besin alerjilerinde en az 4-6 saat gözlem altında tutma önerilir.

Her doz uygulanmadan önce hasta tekrar muayene edilmelidir. Dudaklardaki, yüzdeki veya ellerdeki yiyecek artıkları, besin yükleme sonucunun yorumlanmasına güçlük oluşturabilecek temas tahrişinden kaçınmak için

BESİN YÜKLEME TESTİ ÖNCESİ HASTADA KONTROL LİSTESİ

Adı Soyadı:	Hasta No:
TANI:	Besin Yükleme Adı.....
Lütfen besin yükleme testine başlamadan önce kontrol listesini doldurunuz, kutucukların işaretlendiğinden emin olun ve cevabınız evet ise tik atınız.	
1. Besin yükleme için yiyecekler hazır	{ }
2. Kullanılan ilaçlar kontrol edilmiş ve uygun sürede kesilmiş olmalı	{ }
3. Besin yükleme testi gerekliliği ile ilgili olarak hasta dosyasına gerekli notlar yazılmış olmalı	{ }
4. Acil tepsisi hazır ve ilaçlar eksiksiz	{ }
5. Epinefrin hazır ve doğru dozda çekilmiş ve kullanıma hazır	{ }
6. Aileden yazılı onam formu alındı	{ }
7. Çocuk doktor tarafından değerlendirildi ve akut alerjik sorun yok	{ }
8. Sistem muayeneleri yapıldı ve kaydedildi	{ }
9. Spesifik IgE sonucu: Tarih:	
10. Deri Prik Testi sonucu: Tarih:	
İntravenöz damar yolu açılması gereken endikasyonlar:	
1- Kötü kontrollü astımı varsa	
2- Daha önce anafilaksi geçirmiş hasta ise	
3- Test sırasında ciddi sistemik reaksiyon riski olan hasta ise	
4- BPIES tanı, ön tanı veya şüphesi olan hasta	
Doktor Adı Soyadı:.....	İmza:.....

BESİN YÜKLEME TESTİ YAPILACAK ÜNİTEDE GEREKLİ DONANIM VE TEDAVİ İÇİN KONTROL LİSTESİ

Merkez Adı:	Tarih:	Evet	Hayır	Not
Besin yükleme testi yapılacak ünite uygun konumda mı?				
Besin yükleme yapacak ekip hazır mı?				
Besin yükleme testini yapacak ekibin deneyimi yeterli mi?				
Acil tedavi donanımı				
✓ Damar yolu kanülü				
✓ Epinefrin/Adrenalin ampül				
✓ Salbutamol nebül solüsyonu				
✓ H1 antihistamin (difenhidramin ampul)				
✓ H2 antihistamin (ranitidine ampul)				
✓ Metil prednizolon ampülü				
✓ Glukagon: Adrenalinin etki edemediği dirençli hipotansiyon gelişirse				
✓ Atropin: Bradikardi gelişirse				
✓ Vazopressörler: Dirençli hipotansiyon gelişirse				
✓ İntravenöz sıvı tedavisi: Gerektiğinde uygulanacak intravenöz sıvı (serum fizyolojik)				
Oksijen tedavisi: Devamlı oksijen kaynağı veya oksijen tüpü				
PEF ölçer cihazı (varsa Solunum fonksiyon testi cihazı)				
Pulse Oksimetre cihazı				
Isıtma ocağı				
Hassas terazi				
Kullanılan besin kapları, çatal, bıçak, kaşık (tercihen tek kullanımlık)				
Buzdolabı				

suyla silinmelidir. Boğaz kaşıntısı, ağızda kaşıntı, deride kaşıntı veya bulantı gibi subjektif şikayetler durumunda, sonraki bir dozu uygulamadan önce semptomların tam değerlendirmesine izin vermek için basamaklar arasındaki gözlem süresi uzatılmalıdır. Örneğin 20 dakika yerine 30 veya 40 dakika beklenebilir ve semptomların artıp artmadığı gözlenerek ileri basamaklara devam edip etmeme kararı verilir.

KAYNAKLAR

1. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. 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.
2. Boyce JA, Assaad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1105-1118.
3. Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-383.
4. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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.
5. 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.

10. REAKSİYONLARIN TEDAVİSİ İÇİN GEREKLİ TEDAVİ HAZIRLIĞI

Tedavi hazırlığı öncesinde bir önceki bölümde belirtildiği gibi hastadan yazılı onam formu alınmış olmalı, eşlik eden alerjik veya diğer hastalıklarının varlığı, kullandığı ilaçlar ve test öncesi aktiviteleri sorgulanmalıdır.

A. Test öncesi bulunması gereken ilaç ve ekipmanlar

Besin yükleme testi öncesi aşağıdaki ilaç ve araçlar hazır ve ulaşılabilir olmalıdır (1,2).

1. Epinefrin (intramüsküler uygulama için 0.01 mg/kg, 1 mg/ml epinefrin (1/1000'lik) solüsyondan hazırlanarak, ülkemizde epinefrin ampülleri 1 mg/ml (1/1'lik), 0.5 mg/ml (1/2'lik) ve 0.25 mg/ml (1/4'lük) konsantrasyonlarda bulunur.)
2. Yüksek akım oksijen ve buna uygun maske
3. İn hale beta-2 agonistler (salbutamol gibi), inhale epinefrin veya nebulizatör ile epinefrin
4. Kristalloid ve kolloid infüzyon sıvıları
5. Vazopressör ajanlar (noradrenalin, vazopressin, metaraminol)
6. H1 ve H2 antihistaminler (difenhidramin, ranitidin) hem oral hem intramüsküler (IM)/IV uygulama
7. Metilprednizolon (geç faz veya uzamış reaksiyonlar için): 6 saatte bir, 1-2 mg/kg/doz, IM/IV veya oral uygulanabilir
8. Glukagon (beta bloker kullananlarda uzamış hipotansiyon için): 1-5 mg (20-30 mikrogram/kg, maksimum doz 1 mg) 5 dakikada intravenöz hızlı uygulama veya 5-15 mikrogram/dakika IV infüzyonla uygulanabilir. Şiddetli bulantı yaptığından havayolu açıklığının korunmasına dikkat edilmelidir.
9. Laringoskop, ventilasyon maskeleri, ambu, entübasyon tüpleri, defibrilatör, zirve akım ölçer (peak flow meter), spirometri, nabız oksimetre, tansiyon ölçer
10. Alerjik yanıtların, hastalıkların ve anafilaksinin tedavisinde deneyimli tıbbi personel
11. Damar yolu açma ve infüzyon için girişim yapma becerisinde tıbbi personel

Klinik değerlendirmeye göre IV damar yolu açılabilir. Damar yolu açılmasını gerektiren durumlar; 1. Daha önce anafilaksi veya şiddetli kusma öyküsü (besin proteini ilişkili enterokolit sendromu gibi), 2. Daha önce anafilaksi geçirmemiş olsa dahi ağır astımı olan olgular, 3. Damar yolu erişimi zor olan olgular, 4. Daha önce yeniden canlandırma için IV ilaç gereksinimi gözlenmiş olgular. Kuruyemiş, balık ve kabuklu deniz ürünleri alerjilerinde de hastanın öyküsü ve duruma göre IV damar yolu açılması gerekebilir.

Anafilaksi tedavisinde gerekeceğinden oksijen kaynağı, oksijen satürasyonu takibi için nabız oksimetre, tansiyon ölçer, nazal kanül, maske, ambu, orofaringeal hava yolları hazırda bulundurulmalıdır (3).

B. Reaksiyonların tedavisi

Yaşamsal bulgular tedaviyi geciktirmeyecek şekilde hızla değerlendirilmelidir. Hafif bulgular için oral antihistaminler kullanılabilir, parenteral olarak intramüsküler veya intravenöz uygulanabilir. Anafilaksi durumunda hipotansiyona yönelik olarak intramüsküler epinefrine ek olarak intravenöz sıvılar hızla uygulanabilir. Hastanın ayakları daha yüksekte olacak şekilde yatar pozisyona getirilmesi ağır hipotansiyonda yararlı olabilir (4). İlk sıvı yüklemesi 10-20 ml/kg dozda verilebilir. Epinefrine yanıtız olgularda glukagon bulundurulmalıdır. Glukagon dozu 1-5 mg 5 dakikada IV infüzyon şeklinde verilip 5-15 mikrogram/dakika infüzyon hızında idame ettirilebilir. Çocuklarda önerilen doz 20-30 mikrogram/kg olup maksimum doz 1 mg'dır. Hipokside oksijen, bradikardide atropin verilebilir. Geç faz ve reaksiyonların tedavisi ve bifazik reaksiyonların önlenmesi için sistemik steroid verilebilir. Bulgular düzene kadar her 15 dakikada bir, bulgular sonlandıktan sonra taburculuğa kadar ise 30-60 dakika aralıklarla yaşamsal bulgular kaydedilmelidir. Acil durum ilaçları ve dozları Tablo 10.1'de özetlenmiştir (4).

Test tamamlandıktan sonra reaksiyon olmayan hastalar en az 2 saat gözlenmelidir. Herhangi bir reaksiyon gelişirse en az 4 saat gözlenmeli, şiddetli sistemik reaksiyon ortaya çıkarsa hastalar en az 1 gece izlenmelidir (1, 5).

Tablo 10.1. Acil durum ilaçları ve dozları

İlaç doz ve uygulama yolu
Epinefrin 0.01 mg/kg, 1mg/ml (1/1000'lik) solüsyon, maksimum 0.5 ml IM, gerekirse 5-15 dakika ara ile 3 kez tekrar edilebilir.
Difenhidramin 1-1.5 mg/kg, maksimum 50 mg Oral/IM/IV
Metilprednizolon 1-2 mg/kg, maksimum 60 mg IM/IV, gerekirse 6 saatte bir tekrar edilebilir
Ranitidin 0.5 mg/kg, maksimum 50 mg IV
Normal salin 10-15 ml/kg bolus, maksimum 1000 ml/bolus IV
Salbutamol/Albuterol 2.5 mg nebulizatör ile

KAYNAKLAR

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report second National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med.* 2006 Apr;47(4):373-80.
2. Ballmer-Weber BK, Beyer K, Methods in Allergy/Immunology: Food Challenges, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2017), doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.038
3. Lieberman PL, Kemp SF, Oppenheim JJ, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA, editors. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2006;115:S483-523.
4. Nowak-Wegrzyn A, Assad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jun;123(6 Suppl):S365-83. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.042.
5. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690

11. REAKSİYON RİSKİ VE TEDAVİSİ

A. Hangi durumda test pozitif (reaksiyon var) ve negatif (reaksiyon yok), objektif ve subjektif bulgular, bulgulara göre yaklaşım ne olmalı, doz aralığının açılması/testin durdurulması ve başka bir güne ertelenmesi, plasebo kontrollü çift köre geçiş

Besin yükleme testinin yapılması sırasında çeşitli bulgular ortaya çıkabilir, bunlar objektif ve subjektif olarak ikiye ayrılır (Tablo 11.1) (1);

BYT sırasında herhangi bir aşamada objektif bulgular (örneğin ürtiker) ortaya çıktığı anda pozitif kabul edilerek sonlandırılır (Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D). (Tablo 11.2) (2, 3).

Şüpheli objektif bulgu görülmesi durumunda (bir kez kusma veya geçici peroral ürtiker) 15 dakika daha beklenir veya aynı doz tekrar edilir (Kanıt düzeyi: V, Öneri düzeyi: D) (4).

Subjektif semptomlar BYT'i durdurmak için bir kriter değildir. Sadece subjektif bulgular olduğundan emin olunması durumunda BYT pozitifliği için hesaba katılmayabilir. Fakat bu bulgular daha şiddetli reaksiyonların prodromu olabilir.

Tablo 11.1. BYT sırasında gözlenebilecek objektif ve subjektif bulgular

Organ	Subjektif bulgular	Objektif bulgular
Deri	Kaşıntı	Kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem
Oral mukoza	Kaşıntı	Kızarıklık, şişlik, veziküller
GIS	Bulanti, ağrı, kramp	Kusma, ishal
Burun	Kaşıntı	Hapşırık, burun akıntısı
Göz	Kaşıntı	Kızarıklık, konjonktiva ödemi
Akciğer	Göğüste sıkışma, göğüs ağrısı, dispne	Hışıltı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, akciğer fonksiyonunun azalması
Larenks	Boğazda tıkanma hissi	Kuru öksürük, stridor, ses kısıklığı
Kardiyovasküler veya nörolojik sistem	Baş dönmesi, vertigo, halsizlik	Taşikardi, hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı

Tablo 11.2. Önerilen potansiyel BYT durdurma kriterleri

Organ/Sistem	Semptomlar (herhangi bir tek semptom varlığında durdur)
Deri	3 ve daha fazla ürtiker, anjiyoödem, birleşmeye eğilimli eritematöz veya kaşıntılı döküntü
Solunum sistemi	Hışıltı, stridor, tekrarlayan öksürük, artmış solunum işi, dispne, seste değişiklik veya kayıp
Gastrointestinal sistem	Kusma, kolik, irritabilite
Kardiyovasküler sistem	Hipotansiyon, bilinç kaybı
Ek öneriler	Eğer yukardaki bulgulardan 2 veya daha fazlası varsa BYT'ni durdur; en az 3 dakika süren kaşınma, burun ve/veya gözde kaşıntı veya burunda akıntı; ishal

mal fazı olabilir. Tekrar eden veya birkaç organ sistemini tutan çoklu subjektif semptomlar BYT'nin pozitifliğini gösterebilir (5).

Subjektif bulgular görüldüğü zaman BYT durdurulmalı, sonraki doz için daha uzun süre beklenmeli ya da aynı doz tekrar edilmelidir (Kanit düzeyi: V, Öneri düzeyi: D). Subjektif bulguların kötüleşmesi, 3 doz boyunca tekrar etmesi veya 40 dk devam etmesi durumlarında BYT pozitif olarak düşünülmelidir (Kanit düzeyi: V, Öneri düzeyi: D) (5,6). Böyle hastalarda zaman alıcı bir uygulama olmakla birlikte test sonucunu kesinleştirmek için randomize olarak 3 alerjen besin, 2 plasebo veya 3 plasebo, 2 alerjen besin olacak şekilde yükleme testleri yapılması önerilmektedir (Kanit düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C) (7)

Çift kör plasebo kontrollü BYT sırasında subjektif semptomlar görüldüğü zaman, bu bulgular tamamen düzelince devam edilmesi (8) ya da 45-60 dk boyunca devam ederse (9,10) veya birbirini izleyen 3 doz boyunca görülürse (11) sonlandırılması önerilmektedir (Kanit düzeyi: IV, Öneri düzeyi: C).

Subjektif semptomların ortaya çıkmasından kaynaklanan potansiyel yanlılığı en aza indiren bir yaklaşım aşağıdaki gibidir:

1. Objektif semptomlar görülünceye kadar subjektif semptomlara rağmen BYT'e devam edilmesi veya
2. Eğer hasta subjektif semptomlar nedeniyle BYT'ye devam edemiyor veya isteksizse o zaman BYT'nin sonlandırılması ve uygulanan son dozun eşik değer olarak kabul edilmesi.

Bu yaklaşım daha doğru (daha az yanlı) olmakla birlikte, kesinliği daha azdır (daha değişkindir) (2).

Süt çocuklarında da objektif bulgular görüldüğünde BYT durdurulmalıdır. Fakat bulguları ifade edemedikleri ve konuşamadıkları için subjektif semptomlar olabilir ve

sonuçlar şüpheli kalabilir. Hafif belirtiler arasında elini kulağa götürme, dil sürütme, ağzına elini koyma veya boynunu kaşıma ya da genel tavrında değişiklik, sessiz olma, içe kapanma veya fetus pozisyonu alma sayılabilir. Alerjik reaksiyonun daha bariz bulguları hapşırma, burun akıntısı, ürtiker, anjiyoödem, öksürük, vizing, stridor, kusma, ishal, flaşing, kaşınma, taşikardi ve nadiren hipotansiyondur. İritabilite, bakıcıya sarılma, durdurulamayan ağlama ve uyku hali gibi anafilaksin potansiyel bulguları sağlıklı süt çocuklarında da görüldüğü için değerlendirmek güç olabilir (12).

Yorumlanması zor olan semptomlar görüldüğünde BYT'ye devam edilip edilmemesi veya başka bir gün yapılması BYT'yi yapan hekimin kararına bağlıdır (3, 5).

B. Hastanın monitorize edilmesi ve BYT'nin durdurulması

BYT boyunca hasta doktor ofisinde veya hastanede doktor veya hemşire gözetiminde olmalı ve sağlık personelleri acil durumlarda derhal müdahale edilebilir durumda olmalıdırlar. Hastanın semptomlarını, fiziksel bulgularını ve BYT sırasında yapılan tedavileri ve ilaçların dozlarını kaydetmek için bir form kullanılması uygun olur. Basit ve detaylı olmak üzere iki ayrı izlem formu "Ek formlar" bölümünde verilmiştir.

BYT başlamadan önce vital bulgular (solunum sayısı, kalp tepe atımı ve kan basıncı) kaydedilmeli ve fiziksel bulgular referans olarak kullanılmak üzere belgelenmelidir. Özellikle astımlı hastalar için spirometre bulunması uygun olur. Anafilaksin tedavisi için gerekli ilaçlar ve tıbbi cihaz ve malzemeler hazır bulundurulmalıdır. BYT başlamadan önce çocuğun kilosuna göre uygun dozların hesaplanması yararlı olur. Yüksek riskli BYT'ler için adrenalinin hastanın odasında, enjektöre çekili veya hemen erişilebilir bir yerde bulundurulmalıdır. Alternatif olarak adrenalin otoenjektörleri kullanılabilir. Doktorun değerlendirmesine

göre IV damar yolu açılabilir. Aşağıdaki durumlarda IV damar yolu açılmalıdır;

(1) Öyküsünde anafilaksi ya da şiddetli kusma olan hastalarda (örn. Besin ilişkili enterokolit sendromu), (2) Şiddetli astımı olan hastalarda (3) İntravenöz erişimin zor olduğu hastalarda (4) Resüsitasyon için intravenöz ilaç kullanma olasılığı yüksek olan hastalarda (örneğin, glukagon)

Hasta her bir doz verilmeden önce tekrar muayene edilmelidir. Dudaklar, yüz ve ellerde kalan yiyecekler kontakt irritasyona neden olarak BYT sonucunu etkilememesi için suyla silinmelidir. Alerjik reaksiyonun ilk semptom veya bulgusunda hemen cilt ve orofarenksin inspeksiyonu ve göğüs oskültasyonu yapılmalıdır. Nabız, kan basıncı ve oksijen saturasyonu ölçülmelidir. Süt çocuklarında güvenilir bir tansiyon alınması zor olabilir, bu nedenle bebeğin fizik muayenesi ve klinik görünümüne özel dikkat gösterilmelidir. Hipotansiyonun semptomları, gecikmiş kapiller dolum zamanı (>2 sn), mental durum değişikliği (örneğin daha zor uyandırmak), deride solukluk ve kutis marmoratus görünümü, soğuk ekstremiteler ve taşikardi olabilir.

Alerjik reaksiyonun herhangi bir objektif bulgusunda BYT durdurulmalı ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Eğer solunum yakınmaları varsa spirometri yapılmalıdır ve varsa daha önce ölçülen bazal değerlerle karşılaştırılmalıdır. Fakat alt havayolu semptomları olan hastalarda SFT normal olabilir. Bu nedenle BYT sırasında reaksiyonu ekarte etmek için bir kriter olarak kullanılmamalıdır.

BYT sonrası hastalar en az 2 saat monitorize edilmelidir. Şiddetli bir alerjik reaksiyon gelişti ise bu süre en az 4 saat veya daha uzun olmalıdır (Kanit düzeyi: V, Öneri düzeyi: D) (1,3, 5, 13).

KAYNAKLAR

1. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:69-71
2. Sampson HA, Gerthvan 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.
3. Bird JA, Groetch M, Allen KJ, et al. Conducting an oral food challenge to peanut in an infant. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:301-311.e1

4. Niggeman B. When is an oral food challenge positive? *Allergy* 2010;65:2-6
5. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-S383.
6. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:399-404.
7. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
8. Hourihane JO'B, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:596-600.
9. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Brujnzeel-Koomen CA, Knulst AC. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:915-920.
10. Peeters KA, Nordlee JA, Penninks AH, Chen L, Goodman RE, Brujnzeel-Koomen CA, et al. Lupine allergy: not simply cross-reactivity with peanut or soy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:647-653.
11. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Brujnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-374.
12. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135: 1125-31.
13. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66:248-264.

12. BESİN YÜKLEME TESTLERİNDE GÖRÜLEN REAKSİYONLARIN TEDAVİSİ

Besin yükleme testi sırasında belirgin klinik reaksiyon geliştiğinde sonlandırılır ve belirtiler tedavi edilir. Reaksiyonların genellikle son dozdan 2 saat sonra ortaya çıktığı belirtilse de hastanın ilk basamak dozlarında da reaksiyon görülebilir. Ancak bazen akut olarak da gelişebilir. En sık ürtiker ve anjiyoödem şeklinde deri-mukoza bulguları görülür ama gastrointestinal, solunum, kardiyovasküler ve nörolojik sistemde objektif ve subjektif bulgular gelişebilir (1-3) (Bakınız; Bölüm 11, Tablo 11.1).

Tablo 12.1. Semptomlara göre reaksiyon şiddetinin sınıflandırılması

		1. Derece (hafif)	2. Derece (orta)	3. Derece (ağır)
Deri-mukoza belirtileri	Eritem, ürtiker ve ödem	Lokal	Yaygın	-
	Kaşıntı	Hafif kaşıntı (kendi kendine geçen)	Ciddi kaşıntı (ilaç gerektiren)	-
	Dudak veya gözde şişlik	Lokal	Tüm yüzde	-
Gastrointestinal S.	Ağız veya boğazda rahatsızlık	Ağız veya boğazda rahatsızlık, kaşıntı	Boğaz ağrısı	
	Karın ağrısı	Hafif karın ağrısı	Şiddetli karın ağrısı, kendiliğinden geçebilen	Devam eden şiddetli karın ağrısı (müdahale gerektiren)
	Kusma, ishal	Bulantı, tek bir kusma, ishal	Tekrarlayan kusma, ishal	Şiddetli kusma, şiddetli ishal
Solunum S.	Öksürük, rinore, nazal konjesyon, aksırık	Aralıklı öksürük, rinore, nazal konjesyon, aksırık	Tekrarlayan öksürük	Sürekli şiddetli öksürük, havlar tarzda öksürük
Nörolojik sistem	Vizing, dispne	-	Oskültasyonda vizing, hafif boğulma hissi	Dışardan duyulabilen vizing, dispne, siyanoz, asfiksi, SpO ₂ ≤%92, boğazda tıkanıklık, ses kısıklığı, yutma güçlüğü
Kardiyovasküler S.	Nabız, kan basıncı		Taşikardi (>15 atım/dk artış), *hafif hipotansiyon, yüzde soluk renk	Ritm bozukluğu, hipotansiyon, ciddi bradikardi, kardiyak arrest
Nörolojik S.	Bilinç durumu	Halsizlik, Yorgunluk	Uyku hali, hafif baş ağrısı, korku hissi	Halsizlik, anksiyete, idrar tutamama, bilinç kaybı

*Hafif hipotansiyon. 1 yaşın altında <80 mmHg, 1-10 yaş:[80 + (2xyaş)] mmHg, 11-erişkin; <100 mmHg, Hipotansiyon: 1 yaş altında <70 mmHg, 1-10 yaş:[70 + (2xyaş)] mmHg, 11-erişkin; <90 mmHg

Besin yükleme testi sırasında gelişen reaksiyonları uygun tedavi ile erkenden kontrol altına almak ve anafilaksinin ilerlemesini önlemek için semptomlar iyi değerlendirilmeli, ciddiyeti belirlenmeli, hemen tedavi edilmeli ve sonrasında sıkı takip edilmelidir. Adrenalinin erken uygulanması hastanede yatış oranını ve mortaliteyi azaltır. Bu nedenle alerjik reaksiyonlar ve anafilaksiyi iyi bilen deneyimli uzmanlar ve hemşireler hastayı yakından takip etmeli, hatta reaksiyonları hemen fark edebilecek hastanın yakını da test sırasında hazır bulunmalıdır (1-3).

Deri-mukoza, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, nörolojik ve kardiyovasküler sistemde gelişen erken reaksiyonlar ciddiyetine göre değerlendirilir (Tablo 12.1): 1.Derece: Hafif, 2.Derece: Orta, 3.Derece: Ağır

Derecelendirmede her bir organ için gelişen en ciddi bulgular esas alınarak buna göre tedavi edilir (Şekil 12.1).

3.derece reaksiyonlarda adrenalin gerekir. Ancak daha önce ciddi anafilaksi öyküsü varsa 2.derecede de adrenalin

uygulanmalıdır. Semptomlar hızla dolaşım ve solunum semptomlarına ilerliyorsa bronkodilatörler yeterli olmaz, adrenalin verilmelidir.

Atopik dermatitli hastalarda klinik bulgular hafif ise yüklemeye devam edilebilir. Az sayıda deride kızarıklık/ürtiker (<3 adet) hastane yatağı, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörlerden kaynaklanmış olabilir (1).

Etkilenen organa göre tedavi:

Deri-mukoza bulguları varsa ikinci jenerasyon H₁ antihistaminler oral yolla verilir.

Solunum sistemi bulguları: Hayatı tehdit edici kritik solunum yolu semptomlarını hemen fark edebilmek için dikkatli olunmalıdır. Boğazda tıkanma hissi, havlar tarzda öksürük (stridor) ve ses kısıklığı farengal ödemi gösterir ve hızla asfiksiye ilerleyebilir. Bu bulgular 3.derece semptomu gösterir ve hemen hava yollarını açarak oksijen verilir ve intramusküler adrenalin enjekte edilir. Daha

hafif semptomlarda; hafif öksürüğü olan hastalar dikkatle takip edilmeli, daha önce ciddi solunum semptomları veya astım öyküsü olan hastaya erkenden β 2-agonist verilmelidir. Hafif hışıltı ve aralıklı öksürük şeklinde 2.derece semptomlar inhaler β 2-agonist ile tedavi edilmeli ve hastanın solunum hızı ve oksijen saturasyonu (SpO₂) sık kontrol edilmeli, gerekirse de oksijen verilmelidir. Beta-2-agonist ile semptomlar hafiflemiyorsa, intramüsküler adrenalin enjekte edilmelidir (1,4-6).

Sindirim sistemi semptomları: Gıda alımından hemen sonra mide bulantısı ve kusma görülebilmesine rağmen, bazen semptomlar birkaç saat sonra da ortaya çıkabilir. Hafif karın ağrısı, hafif kusma ve ishal varsa 1.derece belirtidir ve tedavi edilmeden kendiliğinden düzelebilir. Ancak, 2.derece belirtiler varsa gıda alımı durdurulur ve sıvı tedavisi verilir. 3.derece belirtiler varsa intramüsküler adrenalin enjekte edilmelidir.

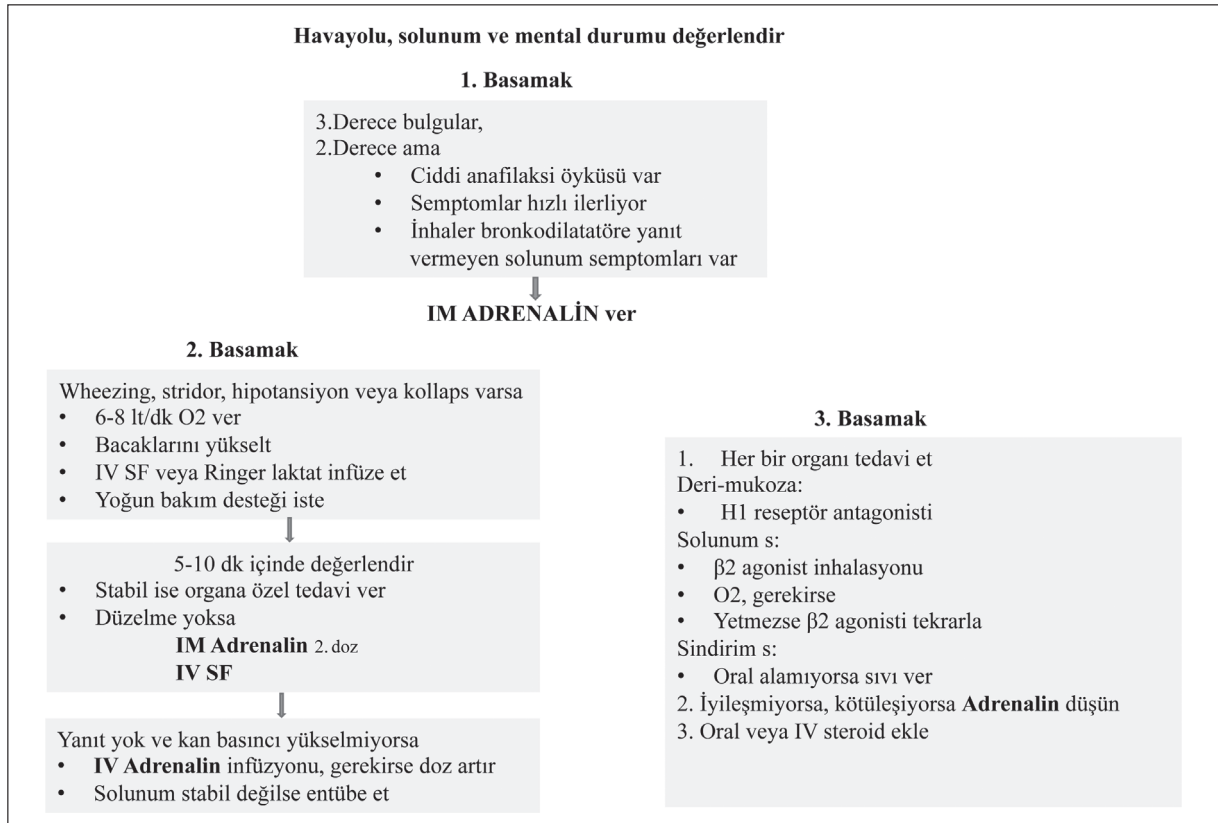
Solunum ve/veya kardiyovasküler sistemi içeren iki veya daha fazla organda bulguların ortaya çıkması anafilaksi belirtisidir ve anafilaksi tedavisi uygulanır (4-6):

Anafilaksi tedavisi

Anafilaksi tedavisinde ilk yapılması gereken, hızla hastanın genel durumu ve vital bulgularını değerlendirerek anafilaksi düşünüldüğü anda intramüsküler yolla adrenalin enjeksiyonudur. Adrenalin hayat kurtarıcı olmasına rağmen zamanında verilmezse reaksiyon hızla ilerleyerek solunum ve/veya kardiyak arrest ile ölüme neden olabilir (1,4-6). Şekil 12.1'de uygulanması gereken basamak tedavisinden bahsedilmektedir.

1. Basamak

Adrenalin hayat kurtarıcı ilaç olup alerjik reaksiyon geliştiği anda gecikmeden ilk olarak uygulanmalıdır. Adrenalin α -1 reseptörler üzerinden periferik vazokonstriksiyon yaparak hipotansiyon ve mukozal ödemi düzeltir. Beta-1 reseptörleri uyararak kardiyak kontraksiyonu artırır; β -2 reseptörler aracılığıyla da inflamatuvar mediatörleri ve bronkokonstrüksiyonu azaltır (28). 1 mg/ml'lik çözeltiden (1/1000) 0.01 mg/kg >12 yaş ve erişkinlerde 0.3 mg (0.3 mL) maksimum 0.5 mg, 6-12 yaş arası çocuklarda 0.3 mg (0.3 mL), <6 yaş altında 0.15 mg (0.15 mL) I.M. uygulanmalıdır.



Şekil 12.1. Reaksiyonların şiddetine göre tedavi

Gerekirse 5 dk sonra tekrarlanabilir. Maksimum 3 doz kullanılabilir. Yanıt yoksa, tansiyon yükselmiyorsa 1:1000 (1 mg/mL) çözeltiden 1 mg, 250 mL %5 dekstroz (veya SF) içine eklenerek (4 mikrogram/mL yoğunluk), 1-4 mikrogram/dk (15-60 damla/dk) infüzyon hızında verilir (10 mikrogram/dk doza kadar çıkılabilir). Adrenalin kullanımının kesin bir kontrendikasyonu yoktur. Yaşlı ve kalp hastalığı olanlarda yarar-risk oranı değerlendirilerek verilmelidir. İntramusküler adrenalin güvenli bir ilaç olup bazen geçici çarpıntı, titreme ve baş ağrısı yapabilir. İntravenöz ve infüzyon dozu ise yaşamı tehdit eden hipertansiyon, myokard iskemisi ve aritmi yapabilir. Ancak yoğun bakım şartlarında sürekli EKG, pulse oksimetre ve kan basıncı takip edilerek uygulanmalıdır.

2. Basamak

Hipotansiyon ve şok tablosunda ise yatırıp bacaklar yükseltilmeli, damar yolu açılıp intravenöz sıvı (kristaloitler): erişkinde, 1-2 L (ilk 5 dakikada 5-10 mL/kg), İV/introsöz (IO), çocukta, 20 mL/kg, (prepubertal ve/veya 40 kg altında), ilk 1 saatte bolus şeklinde verilmelidir.

Solunum sıkıntısı varsa dik oturtup, 6-8 L/dak O₂ ve inhale kısa etkili beta-2 agonist verilmelidir.

Solunum yetmezliği veya şok durumunda, damar yolu açıp acil sağlık/yoğun bakım ekipleri ile endotrakeal entübasyon sağlanır.

3. Basamak

Cilt bulguları varsa oral H₁ ve H₂ antihistaminler eklenebilir. H₁ antihistamin: Difenhidramin erişkinde 25-50 mg, çocuklarda 1 mg/kg (en fazla 50 mg) intravenöz ya da oral, maksimum günlük doz: erişkinde 400 mg; çocukta 200 mg verilebilir. Ancak intravenöz verildiğinde hipotansiyona neden olabilir, dikkatli olunmalıdır. H₂ antihistamin Ranitidin, erişkinde 50 mg, çocukta 12.5 - 50 mg (1 mg/kg) %5 Dextroz ile dilüe edilerek [total 20 ml, IV yavaş infüzyon ile (en az 10 dakikada)] verilmelidir.

Geç reaksiyon riskini azaltmak için sistemik kortikosteroid metilprednizolon 1-2 mg/kg/24 saat veya eşdeğeri, üst solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya stridor varsa da yüksek doz nebulizer olarak uygulanması yararlı olacaktır.

Adrenalinle düzelmeyen hipotansiyon ve özellikle β-bloker kullanan hastalarda Dopamin (400 mg 500 ml SF içinde IV 2 - 20 µg/kg/dk), Glukagon [1- 5 mg (çocukta 20 - 30 µg/kg, maks. 1 mg), 5 dakikadan daha uzun süreli

IV veya 5-15 µg/dk devamlı IV infüzyon] eklenmelidir (1,4-6).

Gözlem ve taburculuk süresi

Solunum sıkıntısı görülen hastalar en az 6-8 saat, dolaşım problemi gelişenler 12-24 saat takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. van Maaren MS, Dubois AE. Dutch guideline on food allergy. *Neth J Med.* 2016;74:376-382.
3. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:755-61.
4. Orhan F ve ark. Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018. *Astım Allerji İmmünoloji* 2018;16(Ek sayı 1):1-62.
5. Goodall N. Guideline review: Epinephrine use in anaphylaxis (AAP guideline 2017). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018 Nov 15
6. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026-45.

13. BESİN YÜKLEME TESTİ SONRASI İZLEM

Besin yükleme testi negatif ise; hasta 1-2 saat izlenmelidir. Öyküsünde geçirilmiş ağır reaksiyon tanımlayan hastalarda, özellikle memeli hayvanların etleri ile gelişebilecek geç başlangıçlı reaksiyonlar için hastalar 2-4 saat izlenmeli, non-IgE aracılı besin alerjili hastalarda BYT tamamlandıktan sonra en az 4-6 saat gözlem altında tutulmalıdır. Hastalar eve gönderilirken test yapılan besini o gün daha fazla yememesi, gelişebilecek her reaksiyonu bildirmesi ve tedavi etmesi yönünde bilgilendirilmelidir. Geç reaksiyon tanımlanmıyorsa besin ertesi güne diyeteye eklenebilir (1-4).

Besin yükleme testi pozitif ise; hafif semptomu olan ve minimal tedavi gerektiren hastalar en az 2 saat, daha ağır reaksiyonlar en az 4 saat izlenmelidir. Ağır anafilaktik reaksiyon tanımlanan hastalar 24 saat gözlem altında tutulmalıdır (1-4).

Test negatif olan hastalarda gıdaların diyeteye eklenmesi: Testin ertesi günü, hastanın günlük tüketebileceği miktar yaşına uygun porsiyonda diyeteye eklenir. Bazı hasta ve ailelerin korkusu negatif teste rağmen devam eder ve besin diyeteye eklenmez. En sık yer fıstığı ve cevizin eklenmediği görülmüştür. Yer fıstığı ile yapılan 219 BYT’de reaksiyon görülmeyen ve ortalama 3 yıl izlenen 103 hastanın %7’inde ailelerin tekrar besini vermedikleri görülmüştür. Çocuğun besini reddetmesi, ailenin korkusu, BYT’ye güvensizlik, ailede alerji olması gibi nedenlerle bazı çalışmalarda bu oran %25’e kadar yükselebilmektedir (3-5). Nadiren BYT sonrası besinin tam dozda verilmesi ile birkaç gün içinde hafif bir reaksiyon olabileceği ve çok önemli olmadığı aileye söylense de mutlaka tüm reaksiyon şüphelerinin doktoruna haber vermesi tembih edilmelidir. Farklı çalışmalarda bu oranlar %0.9-%3 olarak bildirilmiştir ancak genellikle deri semptomları, kusma ve diyare gibi hafif reaksiyonlardır (3,4,6,7).

Negatif BYT’den sonra, besin maddesinin diyeteye eklenmemesi veya çok nadiren verilmesi halinde besinlerle (en sık yer fıstığı) tekrar duyarlanma tanımlanmıştır (5,7). Bu nedenle besin maddesi diyeteye mutlaka eklenmeli ve bir sonraki hasta görüşmesinde besinin düzenli alınıp alınmadığı mutlaka sorulmalıdır. Düzenli alım ile kast edilen her gün alımdan ziyade haftada en az 1-3 kez tüketim halidir. Eliminasyona devam eden hastalarda gelişebilen rölaps veya yeniden duyarlanma (%7.9-14) nedeniyle BYT tekrarı gerekebilir (5-7).

Bu amaçla; BYT’nin mümkün olduğunca küçük yaşta yapılması, BYT hakkında aileye detaylı bilgi verilmesi, yalancı negatiflikleri engelleyecek şekilde yüksek dozlarla yapılması ve testten sonra yapılandırılmış danışma protokolleri ile besinin diyeteye nasıl eklenmesi gerektiği detaylıca anlatılıp yazılı öneri şeklinde eline verilmesi önerilmektedir (3,5). Şüpheli besini tolere edene kadar, hastaların yanlarında epinefrin otoenjektörü taşımaları önerilebilir (7).

Besin yükleme testinde reaksiyon görülen hastalar sıkı bir eliminasyon için uyarılmalıdır. Her ne kadar reaksiyonlar değişik olsa ve kesin eliminasyon önerilse de BYT ile reaksiyona neden olan eşik doz (kümülatif veya bir kerelik) hakkında da hastaya bilgi verilmelidir. Küçük dozları tolere edebilen hastalarda, bu hasta ve ailesinin bulaş şeklindeki dozlarla maruziyet sonrası olabileceğini düşündüğü ağır reaksiyonlar ile ilişkili korkularını

azaltabilir ve toleransı tetikleyerek yaşam kalite skorlarını da yükseltebilir (7-9). Eşik dozları çok düşük olan hastalarda ise eliminasyon detayları hastaya tekrar hatırlatılmalı ve nutrisyonel etkileri değerlendirilmelidir.

A. Besin yükleme testlerinin yaşam kalitesi ve ekonomiye etkisi

Besin yükleme testi yapılan çocukların yaşam kalite skorları BYT önerilmeyen veya yapılmayan çocuklardan iyidir. Yer fıstığı veya diğer kuruyemişlerle yapılan BYT sonucu ne olursa olsun çocuk ve ailenin yaşam kalite indekslerini testin sonucundan bağımsız olarak arttırdığı söylenmekle birlikte, fark saptamayan çalışmalar da vardır. BYT hasta ve ailesine öğün seçimi, kazara maruziyet ile reaksiyon gelişme riski, fırınlanmış veya eser miktarda besin maddesi ile reaksiyon riskleri, egzersiz ilişkili besin alerjileri hakkında bilgi vererek hasta ve ailesinin yaşam kalite skorunu yükseltmektedir (7,9-11).

Besin alerjisi, büyük bir kısmı (%80) aileye ait olmak üzere, ekonomik bir yük getirir. Besin yükleme testlerinin yarından fazlası, öncü testleri yapıldıktan sonra 12 ay kadar gecikmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılan bir çalışmada besin alerjisi çocuk başına yılda 4184 ABD doları maliyet getirmektedir ve bu gecikmenin toplam maliyeti 1.951.487 ABD Dolar olarak hesaplanmıştır. Uygun hastalarda BYT’nin geciktirilmemesi bu ekonomik yükü de azaltacaktır (6,7,12).

KAYNAKLAR

1. Sampson HA, GerthvanWijk 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.
2. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma& Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83.
3. Bird JA. Approach to evaluation and management of a patient w multiple food allergies *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:86 –91.
4. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diet safer negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:601-605.
5. Busse PJ, Noone SA, Nowak-Wegrzyn AH, Sampson HA, Sicherer SH. Recurrence of peanut allergy [abstract]. *J Allergy ClinImmunol* 2002;109:s92

6. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:74.
7. 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.
8. Graham F, Eigenmann PA. Clinical implications of food allergen thresholds. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:632-640.
9. Walkner M, Warren C, Gupta RS. Quality of Life in Food Allergy Patients and Their Families. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1453-1461.
10. Kansen HM, Le TM, Meijer Y, Flokstra-de Blok BMJ, Welsing PMJ, van der Ent CK, Knulst AC, van Erp FC. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:527-537.
11. Franxman TJ, Howe L, Teich E, Greenhawt MJ. Oral food challenge and food allergy quality of life in caregivers of children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:50-56.
12. Couch C, Franxman T, Greenhawt M. The economic effect and outcome of delaying oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:420-424.

II. BÖLÜM

BESİN YÜKLEME TESTLERİNİN UYGULANMASI VE ÖRNEK PROTOKOLLER

14. BESİN YÜKLEME TESTLERİNDE YÖNTEM FARKLILIKLARI VE DOZ STRATEJİLERİ

Besin alerjisi tanısında sıklıkla kullanılan DPT'nin ve sIgE uygulamalarının özellikle çocuklarda yanlış pozitifliklerinin fazla ve özgünlüklerinin düşük olması nedeni ile BYT tanısıl açıdan değerini korumaktadır (1,2). Ancak bu testlerin de geniş çapta kullanılan standart doz artım şemalarının ve optimum dozların olmayışı önemli bir sorundur. Bugün dünyanın farklı merkezlerinde farklı yaklaşımlarla BYT'ler yapılmaktadır (Tablo 14.1) (3).

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan Amerikan Alerji Astım İmmünoloji Akademisi ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi PRACTALL rehberi klasik protokol olarak besinin içerdiği protein miktarına göre 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg besin proteininin 15-30 dakikalık aralarla verilmesini önerir (4). Süre ile ilgili olarak farklı merkez veya ülkelerin farklı yaklaşımları söz konusudur. Düşük riskli hastalarda 30 dakikadan kısa süreli aralıklarla yapılan BYT'ler güvenli olarak kullanılabilir ve zaman açısından kolaylık sağlayabilir. Son yıllarda Japon araştırmacılar ise BYT'lerin güvenli olabilmesi için doz aralıklarının 30 dakikadan uzun olması gerektiğini savunmuşlardır (5). Sonuç olarak yükleme testinde basamaklar arasındaki süre her hasta için bireysel

değerlendirme sonrası besin alerjisinin şiddetine göre karar verilmelidir.

Geçmiş çalışmalara göre 3 µg protein içeriği reaksiyon gözlenmeyen miktarı sağlayacak düşüklükte bildirildiğinden EuroPrevall çalışması da doz basamaklarını 30 ve 300 µg; 3, 30, 100 ve 300 mg; ve 1 ve 3 g olarak uygulamıştır (6-8).

IgE aracılı besin alerjilerinde yükleme testi başlangıç dozu toplam dozun %0.1-1'i kadar önerilmektedir (9). Eğer biliniyorsa daha önce reaksiyon görülen miktardan daha düşük doz ile başlanmalıdır. Bireysel olarak DPT boyutları ya da sIgE düzeyleri ile klinik yanıt arasında direkt bağlantı kesin olmasa da klinik pratikte sonuçlara göre başlangıç dozu belirlemeleri yapılabilir (10,11). Her besin için farklı belirlenmiş kestirim noktası değerlerine göre riskli olduğu düşünülen kişilerde düşük doz başlangıçlı yüklemelerin tercih edilmesi önerilir. Spesifik IgE değeri alerjik reaksiyon için %95'in üzerinde prediktif değere sahipse düşük doz besin yükleme ile kişinin tolere edebileceği en düşük doz belirlenmeye çalışılır (12). 10 µg-100 µg -500 µg -1 mg dozlar verilebilir ve duyarlı kişilerin %5'inden azında 1 mg'lık doz eşik değer olarak objektif hafif alerjik belirtilere yol açar (12). Sütte alerjisi olanlarda 5 ml'ye kadar tüketim hastaların %15'inde reaksiyona neden olmaktadır (13). Astım gibi riski artıran durumların varlığında başlangıç

Tablo 14.1. Besin yükleme testi yaklaşımları

	Amerika	Avrupa	Japonya
Amaç	Tanıyı koyma, kazanılmış toleransı doğrulama, semptom eşliğini doğrulama		
Yöntem	ÇKPKBYT sonuçlarına dayalı	Açık çalışmalar> Kör çalışmalar	Açık çalışmalara dayalı
Dışlama kriteri	Anafilaksi hikayesi veya IgE sonuçları belirlenmiş pozitif prediktif kestirim değerlerinin üzerinde olanlar		Kontrolsüz astım veya atopik dermatit
Başlangıç doz	Toplam dozun 1/1000'i	3 mg besin proteini	Toplam dozun 1/16-1/1'i
Toplam doz	Besin tipi, yaş, önceki reaksiyonun şiddetine göre değişir	Sıklıkla 3 g (yaşa göre değişebilir)	Sırasıyla düşük, orta, yüksek doz olarak artar
Doz yöntemi	2-6 doz	Kümülatif ya da artımlı	Tek doz veya 2-5 doz
Doz aralığı	15 dakika	15-30 dakika	20-60 dakika

*ÇKPKBYT: Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

dozunun düşük tutulması önerilmektedir ve astım için FEV1% değeri beklenenin %80'inin üzerinde olmadan ya da solunum testi yapamayan çocuklarda semptomsuz dönem olmadan BYT yapılmamalıdır. Hastalığı stabil olmayan çocuklarda BYT sırasında oluşan semptomlar ile hastalık semptomları karışabileceğinden yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir (12).

Akut reaksiyonlarda Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin BYT'de önerdiği başlangıç dozları aşağıdaki gibidir (Tablo 14.2) (14).

Tablo 14.2. Sıklıkla önerilen BYT başlangıç dozları

İnek sütü	0.1 mg
Yumurta	1 mg
Yer fıstığı	0.1 mg
Fındık	0.1 mg
Buğday	100 mg
Soya	1 mg

Dozlar belirlenirken net değerler seçilebildiği gibi maksimum tek doz veya kümülatif dozun yüzdesi şeklinde de ayarlanabilir (4). Çalışmalarda başlangıç dozlarının düşük miligram düzeylerinden yüz katı düzeylere kadar geniş bir aralıkta olduğu, aynı şekilde doz artışlarının 5 ile 10 kat arasında değişebildiği görülmektedir. Doz artışları ya ikiye katlayan şekilde ya da yarı-logaritmik (semilogaritmik) (1-3-10-30-100-300-1000-3000 mg gibi) olarak tercih edilebilir. Yarı-logaritmik artışlar güvenli görünmektedir, ikiye katlayan şekilde daha yavaş artışlar olması güvenli olmakla beraber işlem süresini uzatmaktadır (4). Hedeflenen basamak sayısı 6-8'dir ve basamak aralarındaki süre hikayedeki reaksiyonun şiddetine ya da beklenen riske göre 15-30 dakika arasında belirlenir. Sıklıkla semptomlar 3-15 dakika içinde oluşur ve özellikle ağır reaksiyonlar hızlı oluşmaya eğilimlidir. Hastanın hikayesinde geç oluşan belirtiler varsa zamanlamada değişiklikler yapılabilir. Düşük dozların geniş zaman aralıklarında verilmesi kümülatif doza bağlı oluşabilecek etkileri azaltırken diğer yandan kısmi duyarsızlaşmaya neden olabileceği ve yanlış negatif sonuçlar doğurabileceği de unutulmamalıdır (4,15). Yanlış negatif ve kısmi duyarsızlaştırma olasılığı açısından reaksiyon olmadan sonuçlanan BYT'yi takip eden bir günde besinin doğal tüketilen formuyla tekrar hastanede denenmesi tolerans gelişimini ve reaksiyon olmadığının gösterilmesi amacıyla uygun bir yöntem olarak kullanılabilir.

Besin yükleme testinde hedeflenen miktar o yaştaki bir çocuğun tüketebileceği kadar olmalıdır. Toplam dozun yavaşça artan dozlarda verilmesi ağır alerjik reaksiyon riskini azaltmayı ve reaksiyonu tetikleyen dozu belirlemeyi sağlayacaktır. Bu miktar küçük çocuklar için sıvı gıdalarda toplam 100 ml (elma suyu), kuru gıdalarda ise 8-10 gram olarak belirlenmiştir, süt proteini olarak bu miktar 2800-3500 mg'a (ortalama 3 g) denk gelmektedir (9, 16). Balık ve ette önerilen hedef miktar ise 16-20 gramdır. Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için BYT'de verilmesi gereken maksimum doz çok net olarak belirlenmemiş olmakla birlikte en az 2 g olmalıdır. Son doz 875 mg (kümülatif doz 3500 mg) protein olduğunda yanlış negatiflik %5 civarındadır (17). Besinlerin içerdikleri protein miktarları kuru ya da yaş olmasına göre değişir ve balık gibi besinlerde protein içeriği yüksek iken kerevizde düşüktür (14). Besin yükleme testlerinde dozlar uygulanırken besinlerin protein içeriklerine göre hesaplanmalıdır. Tablo 14.3'te sık rastlanan alerjik besinlerin protein içerikleri görülmektedir. Değerler Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı'ndan alınmıştır (18).

2017 Japon Besin Rehberi'ne göre toplam yükleme dozları farklı şekillerde önerilir: "Tam yükleme dozu" okul çağı çocuklara verilir, süt çocuklarında miktar düşürülür. "Düşük yükleme dozu" kazara maruz kalınan düşük miktardaki besinin alerjik reaksiyonu tetikleyip tetiklemediğini belirlemek veya yüksek riskli hastalarda başlangıç yükleme testi olarak uygulamak için kullanılır. Eğer bu düşük doz yükleme testini geçebilirse ileride daha yüksek doz ile yükleme testi tekrarlanabilir.

Çok duyarlı hastalar için düşük doz başlangıç dozu ile yükleme testi yapılması düşünülmelidir. Yayımlanmış çalışmaların çoğunda başlangıç dozu ile reaksiyon sıklığı %50'lere ulaşmaktadır ve bunların %11'i ciddi reaksiyonlardır (14,17). Klasik protokollere ek olarak yakın zamanda düşük doz BYT uygulamaları ile eşik değerler belirlenebilmektedir (19). Yüksek riskli hastalarda düşük doz ile başlama önerilirken bazı araştırmacılar düşük riskli kişilerde bile ağır reaksiyon riskini minimize etmek için aynı öneride bulunmaktadır. Genel konsensustan birisi eşik değeri belirlemek için ilk dozda alerjenik besinden 10 µg, sonra 100 µg ve 1 mg olarak 30 dakika aralarla devam etmek, ve takiben 100 mg gibi yüksek değerlere çıkmak şeklindedir (13). EuroPrevall protokolünde ise başlangıç 3 µg protein olarak ayarlanmıştır (8). Ancak bu düşük dozların ölçülmesi özel ölçüm araçları (hassas terazi) gerektirir, yeterli donanım yoksa daha ileri merkezde hastanın testinin yapılması uygun olacaktır.

Tablo 14.3. Besinlerin 100 gramında (veya 100 ml'sinde) bulunan protein miktarına örnekler (Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı)

Besin	Protein miktarı (gram)	Besin	Protein miktarı (gram)
Alabalık	18.78	Kuzu eti, but	19.3
Antep fıstığı	20	Kuzu eti, kol	18.74
Arpa unu	8.22	Kuzu eti, sırt	17.72
Ay çekirdeği	24.75	Levrek balığı	19.48
Badem	21	Mısır unu	5.44
Badem ezmesi	21	Mısır, patlak	9.89
Bakla, kuru	23.07	Mısır, tatlı	3.47
Bakla, taze	3.61	Muz, Anamur	0.55
Barbun balığı	17.13	Muz, ithal	0.58
Barbunya	21.07	Nohut	18.56
Bezelye	6.49	Palamut balığı	20
Börülce	3.67	Peynir (beyaz yağsız)	15-20
Börülce (kuru)	22.8	Pirinç	6.84
Brazil nut	14	Sardalya balığı	20.69
Buğday unu	10.66	Sarımsak	2.84
Ceviz	14.57	Somon balığı	20
Çavdar unu	10.61	Soya	36
Çipura balığı	19.06	Soya kıyması (tekstüre)	45
Çilek	0.8	Soya unu, tam yağlı	38
Dana eti, bonfile	ortalama 30 g	Susam	16.81
Dana eti, but	21	Süt tozu	34.83
Dana eti, kontrfile	20.08	Süt, inek*	3.17
Dana eti, pirzola	20.15	Süt 100 ml, UHT	2.82
Domates	0.89	Şeftali	0.85
Elma	0.4	Tahin	20.03
Fasulye, kuru	21.75	Tam buğday unu	10.79
Fasulye, taze	2.2	Tam yumurta, tavuk	13.13
Fındık	15	Tavuk eti, but	24.4
Hamsi	16.95	Tavuk eti, göğüs	21.7
Haşhaş	17.14	Tavuk eti, kanat	20.3
Havuç	0.89	Yer fıstığı	23.51
Hindistan cevizi, kuru, rende	5.6	Yer fıstığı ezmesi	25
Kaju	18	Yeşil mercimek	23
Karabuğday	13	Yulaf unu	9.62
Karides	18.08	Yoğurt	3.8-4.5
Kırmızı mercimek	25.8	Yumurta (1 tam) (57 Gram)	6.3
Kinoa	14	Yumurta akı	11.18
Kivi	0.37	Yumurta sarısı	14.75

*Yabancı literatürde sıklıkla 3.4 g olarak geçmektedir

Düşük doz BYT’inde besinin standardize olması özellikle önemlidir. Örneğin inek sütü için farklı klinikler sıvı tam süt, kuru yağsız süt ya da formula kullanabilmektedir. Eşik değer belirleme çalışmalarında o besine karşı hastaların çoğunda alerjik etki oluşturan form seçilir, kuru formlar sıvı formlara göre daha stabildir, bu nedenle yağsız kuru süt ve kuru halde sprey veya toz yumurta beyazı sıvı formlarına göre daha avantajlıdır (12).

A. Düşük doz kademeli besin yükleme testi protokolleri

Kişiler arası eşik değerlerin farklı olması kademeli oral besin yükleme testlerini gündeme getirmiştir (20). Düşük dozları tolere eden hastaların belirlenmesi ile bu hastalar besinin tamamını diyetten elimine etmek zorunda kalmayacak ve yaşam kalitelerinin artması sağlanacaktır. Japon araştırmacılar düşük ve çok düşük doz besin miktarları ile yapılan BYT sonuçlarını seri olarak yayınlamışlardır. Çalışmalarda uygulanan kademeli BYT protokolleri aşağıda görülmektedir (Tablo 14.4) (3). Çok riskli hastalar için başlangıçtaki “doz 1” kademesinden önce daha düşük dozlar ile BYT yapılması için “doz 0” kademesi de eklenmiştir.

İlk çalışmada 25 ml ısıtılmış süt veya 15 g haşlanmış noodle (erişte) ile reaksiyon veren 217 süt alerjisi (ortanca yaş: 6 yıl) ve 186 buğday alerjisi (ortanca yaş: 6.8 yıl) olan çocuklar yer almıştır. Bu hastalara düşük doz süt (kek içinde 3 ml süt) ve buğday (2 g haşlanmış noodle) ile önce ¼’ü ve takiben bir saat sonra geri kalan ¾’ü olacak şekilde BYT yapılarak sonuçları incelendiğinde sIgE değerleri çok yüksek olan veya daha önce anafilaksi geçirmiş yüksek riskli hastalar da dahil olmak üzere süt ve buğday için sırasıyla %58 ve %43’ünün pozitif olduğu görülmüştür. (3). Reaksiyon vermeyenlere en az haftada bir evde düşük doz süt (3 ml süt veya 10 gram tereyağ) ve buğday (2 gr noodle)

tüketimi önerilmiş ve bir yıl içinde düşük doz sütü tolere eden grubun %45’i 25 ml ısıtılmış sütü, düşük doz buğdayı tolere edenlerin de %56’sı 15 gram buğdayı (noodle) tolere edebilmiştir.

Aynı araştırmacıların yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ortanca yaşı 4 yıl olan çocuklara süt, yumurta ve buğday için kademeli BYT uygulanmıştır. Düşük dozu (yumurta 213 mg, süt 850 mg, buğday 374 mg) tolere eden hastalara 12 ay içinde orta doz (1550 mg, 3400 mg, 2600 mg, sırası ile) verilmiştir (21). İkinci kademe dozlarla da sıkıntı olmamışsa 12 ay içinde tam doza (6200 mg, 6800 mg, 5200 mg sırası ile) geçilmiştir. Bu çalışmada hastaların büyük kısmı tam doz uygulamayı tolere edemezken düşük ve orta dozları tolere etmişlerdir. Bu durum, zamanla yüksek dozların toleransının daha hızlı olmasına olanak sağlayabilmesi açısından önemli bulunmuştur. Çalışma sürecinde sadece bir hastada ağır ve adrenalin gerektiren reaksiyon olmuştur ve bu durum kademeli BYT’inin güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Spesifik IgE düzeyleri ile test karşılaştırıldığında her bir besin için >100 kU_A/L değerler %90 pozitif prediktif değere sahip bulunmuştur. O yüzden yüksek sIgE düzeyleri birinci kademe BYT’nden sakınılmasını gerektirmez. Altı ay içerisinde hastaların yarısından fazlasının da yinelenen BYT’ini tolere ettiği belirtilmiştir. Üç kademeli uygulamalar hastaların düşük ya da orta doz protein miktarlarını tüketip tüketemediğini belirlemesi açısından faydalı görünmektedir. Çalışmada hastaların %25’inin birinci basamakta reaksiyonu gözlemlendiğinden daha düşük dozda bir başlangıç basamak eklenmesi ve dört kademeli uygulama ile güvenilirliğin artırılabilceği de öneri olarak sunulmuştur (21).

Son dönemlerde yapılan çok düşük doz ve düşük dozları içeren çok kademeli uygulamaları içeren BYT’ler

Tablo 14.4. Kademeli besin yükleme testi protokolleri

Doz	Kademe	Yumurta	İnek sütü	Buğday	Yer fıstığı
Düşük	0	Haşlanmış bir yumurta sarısı (2 mg)	3 ml fırınlanmış süt içeren ürünler (102 mg)	2 gram noodle (52 mg)	0.5 gr yer fıstığı (133 mg)
	1	1/32 fırınlanmış tam yumurta (194 mg)	25 ml fırınlanmış süt içeren ürünler	15 gram noodle (390 mg)	
Orta	2	1/2 fırınlanmış tam yumurta (3100 mg)	48 gram yoğurt (50 ml süt eşdeğeri) (1700 mg)	50 gram noodle (1300 mg)	3 gram yer fıstığı (795 mg)
Tam	3	Bir tam yumurtalı omlet (6200 mg)	200 ml inek sütü (6800 mg)	200 g noodle veya bir dilim beyaz ekmek (5200 mg)	10 gram yer fıstığı (2650 mg)

*Parantez içinde besin protein içeriği verilmiştir.

düşük dozlara toleransın değerlendirilmesi yanında evde küçük doz alımlara olanak sağlaması açısından da önem arz eder ve özellikle ilk bir yılda prognozun iyileşmesi ile de bağlantılı görünmektedir (19). Düşük doz uygulanan bir BYT sonrası yüksek doz uygulamaya geçilmesi besin tüketiminde tam kısıtlamaları da önleyerek beslenmeye katkı sağlar (21,22). Daha önce yapılan çalışmalarda haftada birkaç kez çok düşük doz alerjen besin alımının tolerans gelişimine yardımcı olduğu görülmüştür (23).

B. Eşik dozlar

Kısaltma	Açıklama	Literatür karşılığı
ED	Eşik doz	Eliciting dose (ED)
OEGEDS	Olumsuz etki gözlenen en düşük seviye	Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)
MED	Minimum eşik doz	Minimum Eliciting Dose (MED)
OEGS	Olumsuz etki gözlenmeyen seviye	No-Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

IgE aracılı besin alerjilerinde alerjen besinin çok az miktarının tüketilmesi bile önemli alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Çalışma verileri yüksek başlangıç dozlarının ağır reaksiyonlara neden olduğunu gösterdiğinden düşük mg düzeyleri ile başlamak genel öneri olarak sunulmaktadır (24,25). Farklı alerjen besinlerin hangi miktarının semptom oluşturan eşik değer (ED) (OEGEDS, MED) olduğunun ve bir etki oluşturmadığı güvenli miktarının (OEGS) belirlenmesi için çokça araştırma yapılmıştır (12,26,27). Çalışmalarda ED₁, ED₀₅ (veya ED₅), ED₁₀ veya ED₅₀ olarak belirtilen rakamlar çalışma grubunun sırasıyla %1, %5, %10 ve %50'sinde reaksiyon oluşturan eşik değer anlamına gelmektedir. Çalışmaların çoğu reaksiyon oluşturan değere odaklanmış, OEGS belirlenmeye çalışılmamıştır ve birçok çalışmada ise daha önce anafilaksi geçirmiş veya yüksek sIgE düzeyi olanlar çalışma dışı bırakıldığından pratikte eşik değer ile oluşan ilk objektif bulgular tahmin edilenden fazladır (28). Bireyler arasında da OEGEDS değerleri oldukça geniş bir yelpazededir (28-30). Eşik değer belirlemede OEGEDS, OEGS'e göre daha çok kullanılsa da net bir ilişki söylenememektedir, yer fıstığı OEGS verileri olan az sayıda alerjenden biridir ve objektif bulgulara neden olan OEGEDS yaklaşık olarak OEGS'den 2-3 kat fazladır. OEGEDS sıklıkla doğal besinlerde 1-2 mg aralığındadır ve birkaç yüz mikrogram proteine tekabül etmektedir. Sık görülen besin alerjenlerinin OEGEDS aralıkları 14.5'te görülmektedir (28).

Klinik reaksiyonlarda eşik değer ölçmenin üç farklı yolu vardır. Birinci yaklaşım tüketicinin kendisinin ürünlerde alerjenin maskelenmiş olarak bulunduğu şüphe etmesine dayanır (31). Gizli alerjen bulunur, konsantrasyonu hesaplanır ve konsantrasyon %0.003 ve %2.3 aralığındadır (32). Ağır anafilaktik şokun; 200 mg süt proteini, soya proteini ve ovalbumin proteini (32), somon balığında 50 mg'dan az kazein proteini (33), çikolata içinde 60 mg fındık (34), limon şerbeti içinde 180 mg laktoserum proteini (35) ve sütsüz olduğu garanti edilmiş tahıllı bebek yiyeceği içerisindeki 100 mg süt proteini (36) alınması ile oluştuğu rapor edilmiştir. İkinci yaklaşım geniş çalışma serileri üzerinde yapılan istatistiksel yöntemlerdir. Bir milyon alerjik kişide bir kişiye denk gelen teorik olarak bir eşik değer önerilir ve bu değer süt için 5 mg, yumurta için 2 mg, soya için 1.3 mg ve yer fıstığı için 0.7 mg olarak gösterilmiştir (11). Bu orijinal yaklaşımın pek çok mahsurları olduğu belirtilse de güvenilir tahminler vermektedir. Üçüncü yaklaşım standardize oral BYT'leri veya ÇKPKBYT'lerinin değerlendirilmesi ile yapılan referans metodudur (17,37-40). Besine alerjisi olan hasta grubuna uygulanır, artan dozlarda uygulamalarda klinik reaktivite değerlendirilir. Bazı çalışmalarda doğal besinlerin bazılarında kuru besinlerin kullanılması gibi çalışmalardaki metotların değişkenliği tartışma konusudur. Ayrıca pozitif yanıtın subjektif veya objektif semptomlara göre olması sonuçları değiştirir. O yüzden çalışmalar arasında kesin bir denklik bulunması olası değildir (41). Yer fıstığı için ortak görüş yer fıstığı alerjisi olanların %25'inin 100 mg ile reaksiyon verdiği ve ortalama reaktif dozun 850 mg olabileceğidir (42). Tüm çocuklar kümülatif test edildiğinde 7.11 gramın altında reaksiyon olduğu gözlenmiştir. Yumurta ve süt için 100 mg kabul edilen eşik değer alerjik çocukların %2.5'unda saptanmıştır (40). Sıklıkla ağır anafilaksi olguları BYT'ne tabi tutulmadığından reaktif değerler tahminlerin altında görünmektedir. Fransa'da Allergo-

Tablo 14.5. Besin alerjenleri için olumsuz etki gözlenen en düşük seviye (OEGEDS) aralığı

Besin	OEGEDS aralığı (mg protein)
Yumurta	0.13 – 1.0
Yer fıstığı	0.25 – 10
İnek sütü	0.36 – 3.6
Ağaç yemişleri	0.02 – 7.5
Soya	88 – 552
Balık	1 – 100

Vigilance Network ile 300 alerji hekiminin etiyolojileri ile birlikte ağır anafilaksi olgularını bildirmeleri riski yüksek olan besinlere dikkat çekilmesini sağlamıştır (43). 2004'te Avrupa ülkelerinde yüksek riskli bulunan 10 alerjen besinin bildirim zorunlu hale getirilmiştir (44). Buna karşın maskelenmiş alerjenler hala bir sorun olmaya devam etmektedir. OEGEDS ve OEGS belirlenmesinde daha geniş çaplı araştırmaların bu maskelenmiş alerjenlerin tolere edilebilir miktarlarının saptanabilmesi için yapılması gerekmektedir. Günümüzdeki sorulardan biri de gıda teknolojisi ile bağlantılı proteinlerin alerjenitesindeki değişikliklerin doğal haline göre eşik değerlerde düşmelerine neden olup olmayacağıdır.

Eşik Değer Çalışma Grubu çalışmalarda besinlerdeki toplam protein içeriğinin ne kadarının spesifik alerjen protein olduğunun ölçülememesinin, servis edilen besin miktarlarındaki değişkenliklerin ve besinlerin işlemden geçmiş olmasının alerjen reaktivitesinde ve alerjenik protein üzerinde ne düzeyde etkilerinin olduğunun yeterince tanımlanmamış olmasını çalışmaların açığı olarak görmektedir (28). Önemli noktalardan biri de OEGEDS olarak kabul edilen değerlerin kronik maruziyette eozinofilik gastroenteropati gibi kronik alerjik hastalıklara yol açıp açmadığıdır (45).

Yapılan çalışmalar bireyler arasında IgE aracılı besin alerjilerinde MED değerlerinin oldukça değişken olduğunu göstermektedir (46). Aynı besin bile farklı yaş gruplarında muhtemel yaşa bağlı olarak farklı OEGEDS ve OEGS değerlerine sahip olabilmektedir. Ayrıca artan dozlarda pozitif BYT'ne bakıldığında farklı eşik değerlerin mi yoksa kümülatif dozun mu reaksiyonu tetiklediğine dair delil yoktur (19). Çoğu çalışmada düşük alerjen dozlarında oluşan belirtilerin göreceli hafif olduğu savunulsa da (47) 0.3-1 mg protein içeriğinin laringeal ödeme ve solunum yollarının tıkanmasına neden olabildiği de unutulmamalıdır (48,49). Bazı besin yükleme çalışmalarında en düşük dozda ağır reaksiyonların geliştiğine de dikkat çekilmiştir (50,51). Bazı çalışmalar ise besin yükleme sırasında MED ile reaksiyon şiddeti arasında bir korelasyon olmadığını savunur (47). Özellikle yüksek riskli bireylerde tetikleyici eşik değerlerin standardize edilmesi riskin yönetiminin iyileştirilmesi ve halk sağlığındaki ölçüm uygulamaları açısından önem arz eder (19). Bu konuyu aydınlatmak amacı ile yer fıstığı, süt, yumurta ve soya için literatürde yapılmış 49 çalışmanın toplam 519 oral BYT sonuçları ve MED değerleri karşılaştırılmış, oluşan klinik bulgular üç grupta skorlanıp (hafif-orta-ağır)

sonuçlar değerlendirilmiştir. Süt, yumurta ve soyada klinik bulgularla eşik değer dağılımında fark gözlenmezken bazı hastalarda yer fıstığı ve diğer alerjenlerde düşük MED düzeylerinde sıklıkla hafif belirtiler gözlemlenmiştir. Bununla birlikte düşük MED değerinde ağır reaksiyon olanlar da bildirilmektedir. Süt, yumurta ve soya alerjisi olan çocuklarda ise semptomların ağırlık evresi ile MED düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir, bu durum bu besinlerle çok düşük miktarda alerjenle karşılaşıldığında ağır reaksiyonların görülebildiği anlamına gelmektedir. Dört alerjen besin için de hafif ve orta semptom grupları arasında MED ve eşik değerler yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bu verilerin farklı MED ve eşik değerlerin kullanıldığı pek çok farklı BYT'nin sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi ile elde edildiği akılda tutulmalıdır (47). Her besin için eşik değer farklılık gösterdiği için her biri için ayrı protokoller geliştirilmiştir. Kişiler arasında da farklı eşik değerler bulunmaktadır (52). Bu nedenle eşik değerler belirlenirken ÇKPKBYT'ler uygulanır ve pek çok araştırma sonucu değerlendirilerek standart protokoller oluşturulmaya çalışılır ancak günümüzde ayaktan hastalarda uluslararası standardize edilmiş besine spesifik BYT'ler bulunmamaktadır. Buna karşın ulusal rehberler ya da uluslararası pratik öneri niteliğinde rehberler bulunmaktadır ve bu anlamda en yaygın kullanılan rehber PRACTALL protokolüdür (19). Genel olarak kabul gören sonuç farklı besinler için eşik değerleri belirleyen ana faktörün besinin alerjen protein içeriği olduğudur (11).

Yumurta, fındık, inek sütü ve yer fıstığının eşik değerlerini karşılaştırmayı hedefleyen bir çalışmada farklı besinlerin eşik değerlerinin karşılaştırılamayacağı ve farklı besinler için protein içeriklerine göre düzenleme yapılırsa her besinin farklı bir eşik değere sahip olduğuna dikkat çekilmiştir (53).

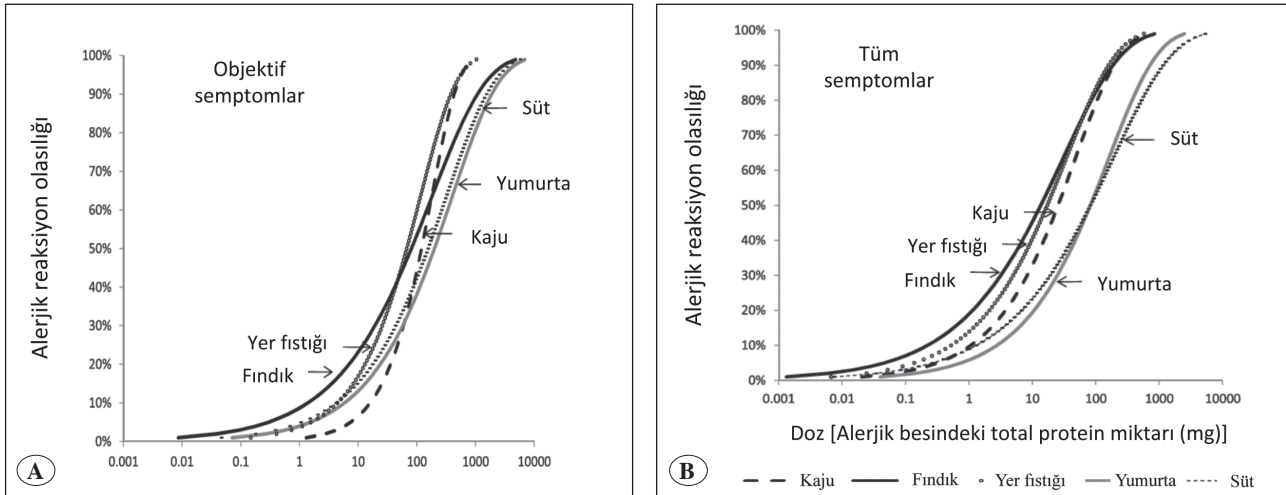
Besinlerin maruz kaldıkları işlemler de eşik değerlerde farklılıklara neden olur. Bunu objektif olarak değerlendiren bir çalışmada inek sütü ve yumurtanın hem taze hem de muffin (kek) içindeki hali ile BYT yapıp eşik değerler incelenmiştir. Bu çalışmada taze ya da fırınlanmış olan yumurta veya inek sütü için ED₅₀ değerlerinde istatistiksel önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir. Tüm istatistiksel dağılımlar (log-normal, log-logistic, Weibull) ise benzer eşik değerleri göstermiştir. Fırınlanmamış olan yumurta ve inek sütü için tahmini ED₁₀ değerleri sırası ile 19-29 (95% CI: 7-64) mg protein ve 1.6-2.7 (%95 CI: 0.4-8.8) mg protein olarak saptanmıştır (54).

Günümüzde fındık, yer fıstığı, kaju, inek sütü, yumurta, ceviz gibi sık görülen besin alerjilerine yönelik eşik değerler yayınlanmıştır (34,53,55). Yer fıstığı için ED_{05} 1.5 mg yer fıstığı proteindir. Düşük doz yer fıstığı duyarlılığını değerlendirmek ve ED_{05} belirlemek için 375 kişiye 1.5 mg yer fıstığı proteini ile üç farklı hastanede (ABD, İrlanda ve Avusturya) tek doz BYT yapılmış ve hastaların %2.1' inde objektif reaksiyon oluşmuştur ve hepsi hafif olmuştur. Bu çalışma tek doz BYT'inin klinik olarak güvenli olduğunu ve yüksek besin duyarlılığı olan kişilerde bir yöntem olabileceğine işaret etmektedir (57,58). Yer fıstığı için ED değerinin belirlenmesi amacıyla 15-20 dakika aralıklı doz artışıyla yapılan standart BYT'inin gerçek yaşamla uyumlu ED yanıtını belirlemede yeterli olduğu ve eşik değer kümülatif doza dayandığında gerçek ED'nin olduğundan daha yüksek tahminlere neden olabileceğine dikkat çekilmiştir. Çalışmada riske göre doz aralıkları belirlenmiş ve gerçek tek doz ED değerini bulabilmek için yüksek riskli bulunan hastalara birinci gün 2 saat aralarla 0.012, 0.04, 0.12 ve 0.4 g, ikinci gün 0.4, 1, 2, 4 ve 12 g yer fıstığı verilmiştir. Bir dozdan sonraki ortalama reaksiyon süresi 55 dakika olmuş ve sıklıkla ilk belirtiler 30 dakikada ortaya çıkmıştır. Yer fıstığı için ED değeri 1.95 mg yer fıstığı proteini olarak belirlenmiştir. Ayrıca eşik değer yer fıstığı duyarlılığına özgü spesifik biyobelirteçler, Th2 hücre aktivasyonu ve bazofil aktivasyonu ile ters ilişkili olduğu ama reaksiyon şiddeti ile bu ilişkinin olmadığı gözlenmiştir (56). Ceviz ile yapılan düşük doz BYT sonuçlarına göre ceviz için ED_{05} 3.1-4.1 mg aralığında ve ED_{10} 10.6-14.6 mg ve ED_{50} 590-625 mg ceviz proteini olarak belirlenmiştir (60). Yer fıstığı ve fındığa göre bu değerler hafif yüksektir.

Avrupa toplumunda beş majör alerjenik besin (yer fıstığı, fındık, kereviz, balık, karides) için düşük doz BYT'nin yapıldığı EuroPrevall doğum kohort çalışmasında fındık, yer fıstığı ve kereviz için ED_{10} 1.6-10.1 mg protein aralığında, balık için 27.1 mg protein ve karides için 2.5 g protein olarak bulunmuştur (61).

Başka bir çalışmada, beş alerjenik besinin (süt, yumurta, kaju, fındık, soya, ceviz ve yer fıstığı) eşik değerlerini saptamaya yönelik yapılan ÇKPKBYT sonuçlarına göre eşik değer dağılımları beş besin için şöyle görünmektedir. Bu değerlerin %95 güven aralığına bakıldığında ED_1 ile ilişkinin yoğun olduğu görülür, bu yüzden alerjenik popülasyonda geniş serilerle ED_1 'in tanımlanması önemli görünmektedir. Bu çalışma ile yeterli klinik veri olduğunda besinler için model eşik değer dağılım eğrileri oluşturulabileceği de görülmüştür (Şekil 14.1) (55). Yer fıstığı, süt ve yumurta alerjisinde objektif bulgularla belirlenen ED_5 değerleri benzer bulunmuştur (sırası ile 1.6 mg, 1.1 mg ve 1.5 mg). Kaju alerjisi olanlarda ED_5 değeri 7.4 mg iken fındık alerjisi olan grup objektif bulgularla ED_5 değeri 0.29 mg ile diğer besinlere göre en duyarlı grup saptanmıştır, ED_{10} ise 1.4 mg bulunmuştur (55).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada besin yükleme testlerinde 11 besin (süt, yumurta, ceviz, fındık, kaju, susam, buğday, pıkan cevizi, antep fıstığı, yer fıstığı ve badem) için ortalama ED değeri 35 mg'ın altında bulunurken en yüksek ED yer fıstığında (75 mg), en düşük antep fıstığında (5 mg) saptanmıştır. ED_{50} değeri yer fıstığı için 29.9 mg, bu değeri susam 21.2 mg ve badem 20.7 mg ile izlemiştir.



Şekil 14.1. Yer fıstığı, süt, yumurta, kaju, fındık için saptanmış olan eşik değerlerin olasılık dağılım eğrileri (55 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tablo 14.6. Besinlerin Eşik Doz değerleri

Besin	Eşik doz (mg) Ortanca (aralık)	Eşik Doz Eğrileri (ED) (mg) (%95 Güven aralığı)		
		ED ₀₅	ED ₁₀	ED ₅₀
Antep fıstığı	25.0 (5–500)	0.86 (0- 1.92)	1.73 (0- 3.60)	20.77 (5.76- 35.78)
Badem	25.0 (0.1–500)	0.07 (0- 0.13)	0.25 (0.05- 0.46)	8.78 (5.40- 12.16)
Buğday	8.1 (0.1–500)	0.04 (0- 0.12)	0.18 (0- 0.42)	7.07 (2.61- 11.54)
Ceviz	25.0 (1.6–500)	0.07 (0- 0.17)	0.29 (0- 0.68)	14.38 (5.36- 23.39)
Fındık	32.7 (1.7–500)	0.21 (0- 0.49)	0.74 (0- 1.55)	20.41 (9.73- 31.09)
Kaju	75.0 (0.1–500)	0.49 (0.24- 0.73)	1.52 (0.89- 2.15)	29.90 (23.81- 35.98)
Pikan cevizi	25.0 (1.7–500)	0.38 (0.04- 0.71)	0.79 (0.19- 1.39)	10.68 (5.71- 15.64)
Susam	5.0 (5–275)	0 (0- 0.1)	0.01 (0- 0.04)	1.71 (0- 3.61)
Süt	25.0 (5–500)	0.26 (0- 0.75)	0.88 (0- 2.24)	21.19 (5.28- 37.10)
Yer fıstığı	25.0 (1.7–500)	0.15 (0- 0.31)	0.56 (0.07- 1.05)	18.01 (10.54- 25.47)
Yumurta	32.7 (5–500)	0.03 (0- 0.17)	0.16 (0- 0.75)	12.64 (0- 33.20)

En düşük ED₅₀ değeri antep fıstığında (1.7 mg) görülmüştür (62). Araştırmacılar tüm alerjenler için ED₅₀ değerini 30 mg proteinin altında bulduklarından güvenlik nedeni ile düşük dozlardan başlayıp artırmayı önermişlerdir (62) (Tablo 14.6). Oysa daha önce yapılan çalışmalarda bu değerler daha yüksek olarak ifade edilmiştir (55). Çalışma grubunun çoğunun çoklu besin alerjisi olması ve yarısının beraberinde astım, rinit ya da atopik dermatit olması eşik değerlerin düşük bulunmasına neden olmuş olabilir.

Herhangi bir bulgu için oluşturulmuş eşik değer dağılım eğrilerine baktığımızda çoğu şikayetin subjektif olduğu ve genellikle de hafif olduğu, belirtiler objektif veya daha ciddi olmaya başladıkça eğride sola kayma (Şekil 14.1) dikkat çekmektedir. Herhangi bir bulguya neden olan ED değeri objektif bulgulara göre daha düşüktür. Buradan da eşik değer dağılım eğrilerinin bireysel belirtiler ve reaksiyonlara göre farklılık gösterdiği söylenebilir (55).

KAYNAKLAR

- Barbara K, Ballmer-Weber, Kirsten Beyer. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:69-71.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016–1025.
- Yanagida N, Satob S, Nagakura K, Asaumia T, Ebisawab M. Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18:222-227.
- 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.
- Yanagida N, Imai T, Sato S, Ebisawa M. Do longer intervals between challenges reduce the risk of adverse reactions in oral wheat challenges? *PLoS One.* 2015;10:e0143717.
- Crevel RW, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Hourihane JO, Knulst AC, Mackie AR, et al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy.* 2008;63:597-609.
- Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and metaanalysis. *Br J Nutr.* 2014;111:12–22.
- Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie, P, Fritsche AR, Vazquez-Cortes S, Jedrzejczak Czechowicz M, Kowalski ML, et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy.* 2015;70: 576–584.
- Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-383.
- Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:196–201.
- Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy.* 2002; 57:741–746.
- Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensenw C, Atkinsz FM, Andre C, Bruijnzeel-Koomenz C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clinical and Experimental Allergy.* 2004;34:689–695.

13. Moneret-Vautrin DA. Cow's milk allergy. *Allerg Immunol (Paris)*.1999;31:201–10
14. Bindslev-Jensen C ,Ballmer Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C ,Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59: 690–697.
15. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Muller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:261-263.
16. Altıntaş D, Buyuktiryaki B. Besin alerjisi Türk Ulusal Rehberi 2017. *Asthma Allergy Immunol* 2017;15: Ek Sayı 1.
17. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebocontrolled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:582-586.
18. Ulusal Gıda kompozisyonu veri tabanı <http://www.turkomp.gov.tr/> (erişim tarihi: 25 Temmuz 2019)
19. Cox AL, Nowak-Węgrzyn A. Innovation in food challenge tests for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 ;30;18:74.
20. Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int*. 2016;65:135-140
21. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S, Ebisawa M. A three-level stepwise oral food challenge for egg, milk, and wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):658-660.
22. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Butter tolerance in children allergic to cow's milk. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:186-9.
23. 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;133:485-491.
24. Perry TT, Matsui EC, Connover-Walker MK, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:144-149.
25. Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Dubois AE. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1935-42.
26. Flinterman AE, Pasmans SG., Hoekstra MO, Meijer Y, van Hoffen E, Knol EF, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:448–454.
27. Peeters KA, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CW, den Hartog Jager CF, Penninks AH, et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? 2007. *Clin Exp Allergy* 37,108–115.
28. The Threshold Working Group. Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food. Revised 2006.1-108.
29. Norgaard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:940 –947.
30. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebocontrolled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1757–1762
31. Hefle SL. Hidden food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1:269–271.
32. Malmheden Yman I, Eriksson A, Everitt G, et al. Analysis of food proteins for verification of contamination or mislabelling. *Food Agric Immunol*. 1994; 6:167–172.
33. Koppelman S, Wensing M, de Jong GAH, Knulst AC. Anaphylaxis caused by the unexpected presence of casein in salmon. *Lancet* 1999; 354:2136.
34. Wensing M, Koppelman S, Penninks AH, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. Hidden hazelnut is a threat to allergic patients. *Allergy*. 2001;56:191–192.
35. Laoprasert N, Wallen ND, Jones RT, Hefle SL, Taylor SL, Yunginger JW. Anaphylaxis in a milk-allergic child following ingestion of lemon sorbet containing trace quantities of milk. *J Food Prot*. 1998; 61:1522–1524.
36. Fre' mont S, Kanny G, Bieber S, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Identification of a masked allergen, alpha-lactalbumin, in a baby-food cereal flour guaranteed free of cow's milk proteins. *Allergy*. 1996; 51:749–754.
37. Kanny G, Fremont S, Talhouarne G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Anaphylaxis to mustard as a masked allergen in "chicken dips". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:340–342.
38. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Allergo-Vigilance Network. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:133–140. 3ü z?p2 son
39. Bock S, Atkins FM. Pattern of food hypersensitivity during sixteen years of double blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561– 567.
40. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, et al. Food allergy to peanuts in France – Evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28:1113– 1119.
41. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109:24–30.
42. Rance F, Dutau G. Peanut hypersensitivity in children. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999; 18:165–167.
43. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Parisot L. First survey from the "Allergy Vigilance Network": life-threatening food allergies in France. *Allerg Immunol*. 2002;34:194–198.
44. A proposal to modify the rule 2000/13/CE of the European Parliament as concerns the labelling of food allergenic components to be found in the food products. *Journal Officiel des Communaute ´ s Europe ´ ennes*. 2002;C 331E/188:188-193.

45. Denise Anne Moneret-Vautrin, Gise` le Kanny. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:215–219.
46. Crevel RW, Briggs D, Hefle, SL, Knulst AC, Taylor SL. Hazard characterisation in food allergen risk assessment: the application of statistical approaches and the use of clinical data. *Food Chem. Toxicol.* 2007;45, 691–701.
47. Jianmei Zhu, Régis Pouillot, Ernest K. Kwegyir-Afful, Stefano Luccioli, Steven M. Gendel A. Retrospective analysis of allergic reaction severities and minimal eliciting doses for peanut, milk, egg, and soy oral food challenges. *Food and Chemical Toxicology.* 2015;92–100.
48. Anagnostou K, Clark A, KingY, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41,1273–1281.
49. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:915–920.
50. Lam HY, van Hoffen E, Michelsen A, Guikers K, van der Tas CH, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:995–1002.
51. 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.
52. Turner PJ, Wainstein BK. Crossing the threshold: can outcome data from food challenges be used to predict risk of anaphylaxis in the community? *Allergy.* 2016;72:9-12
53. Eller E, Hanse TJ, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:332–336.
54. Remington1 BC, Westerhout1 j, Campbell DE, Turner PJ. Minimal impact of extensive heating of hen's egg and cow's milk in a food matrix on threshold dose-distribution curves. *Allergy.* 2017;72:1816–1819.
55. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):172–179.
56. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:156–164
57. Zurzolo GA, Allen KJ, Taylor SL, Shreffler WG, Baumert JL, Tang ML, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): validation of eliciting doses using a novel single-dose challenge protocol. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9:35
58. Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1583–1590 A novel approach to evaluating eliciting doses of peanut.
59. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:390–398
60. Blankestijn MA, Remington BC, Houben GF, Baumert JL, Knulst AC, Blom WM, et al. Threshold dose distribution in walnut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:376–380.
61. Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, et al. How much is too much?. Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:964–971
62. Purington N, Chinthrajah RS, Long1 A, Sindher S, Andorf S, O'Laughlin K Eliciting dose and safety outcomes from a large dataset of standardized multiple food challenges. *Front Immunol.* 2018;21:9:2057.

15. İNEK SÜTÜ PROTEİNİ İLE YÜKLEME TESTLERİ

Besin yükleme testlerinde genel yaklaşım semilogaritmik dozlar şeklinde 3, 10, 30, 100, 300, 1000 ve 3000 mg besin proteininin en az 15 dakika bekleyerek basamaklar halinde verilmesidir (1). İnek sütü diğer alerjik besinlere kıyasla akıcı nitelikte olması, ısıtma, mayalama gibi işlemler sonrasında alerjenitesinin azalması özellikleri ile ayrıcalıklı bir yere sahiptir.

Bu bölümde sütün fırınlanmış, mayalanmış ve doğrudan pastörize formları ile BYT örnekleri verilecek ve daha sonrasında kapalı süt yükleme testi örneği, sütü gizlemek üzere tarifler ile birlikte verilecektir.

İnek sütünün protein içeriği

Alerjik reaksiyonlara neden olan besin içindeki proteindir, bu nedenle verilen besinin protein içeriği miktarına göre her basamakta verilecek süt proteini miktarı hesaplanabilir. Tablo 15.1'de inek sütü proteininin kaç ml pastörize süt ve kaç mg yağsız kuru süt tozuna denk geldiği gösterilmiştir. Yükleme testlerinde amaç toplam kümülatif dozun hastanın bir porsiyon veya bir öğünde alabileceği miktarı karşılamasıdır. İki yaşında bir çocuk bir öğünde yarım çay bardağı süt içebilirken (50 ml süt, yaklaşık 1650 mg süt proteini), daha büyük çocuklar 1 çay bardağı (100 ml süt, 3300 mg süt proteini) veya 1 su bardağı (180-200 ml süt, yaklaşık 6000 mg süt proteini) süt içebilir. Hastanın kendisi veya ailesi ile görüşülerek tüketebileceği miktar önceden konuşularak belirlenir ve buna göre hastanın tamamlaması gereken basamaklar planlanır. Üç yaşında bir çocuğun 7 basamaklı süt yükleme testini tamamlayarak 200 ml süt içmesi şart değildir. Reaksiyon göstermeden içebildiği basamağa kadar ilerlemesi yeterli kabul edilebilir.

İnek sütünün protein içeriği ile ilgili olarak kaynaklar arasında farklılıklar olabildiği dikkati çekebilir. Yayınlanmış çalışmalarda sıklıkla 100 ml inek sütünde 3.3 g süt proteini olduğu bazı yayınlarda ise bu değer 3.4 g olarak alındığı görülmüştür. Ulusal Gıda Kompozisyon veri tabanında ise 100 ml sütte 3.17 g süt proteini, pastörize sütte ise 2.82 g süt proteini olduğu belirtilmektedir. Rehberde alınan kaynaklardaki değerler değiştirilmeden protokoller aslı gibi sunulmuştur.

A. SÜT MERDİVENİ: Fırınlanmış ürünler (az süt proteini → çok süt proteini içeren tarifler) → Mayalanmış süt ürünleri (Yoğurt, peynir) → Doğrudan pastörize süt

İngiltere Klinik Alerji İmmünoloji topluluğunun 2014 rehberindeki önerisine göre hasta 12 aylık olduktan sonra 6-12 ay aralarla inek sütü denemesi daha az alerjik formları içerecek şekilde (süt merdiveni) yavaşça artırarak yapılabilir (2). Tablo 15.2'de İngiltere Klinik Alerji İmmünoloji topluluğunun rehberindeki önerilerden ülkemiz için uyarlanabilecek inek sütü merdiveni önerisi gösterilmiştir. Fırınlanmış ve az miktarda besinle başlayarak (bisküvi, kek, poğaç, 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 doğrudan süt ürünleri (fırınlanmamış, pişirilmemiş, fermente edilmemiş ürünler, örneğin: dondurma) ve doğrudan süt denenebilir (Kanit Düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).

Tablo 15.1. Pastörize sütün protein içeriği

Protein miktarı (mg)	%3.3 protein içeren pastörize süt miktarı (ml)	%36 protein içeren süt tozu miktarı (mg)
3 mg	0.1 ml	8.3 mg
10	0.3	27.8
30	0.9	83.3
100	3.0	277.8
300	9.1	833.3
1000	30.3	2777.8
3000	90.9	8333.3
6000 mg (6 g)	180 ml (ortalama 1 su bardağı, servis miktarı)	16666.6 mg (16 g)
10000 mg (10 g)		27.7 g

Tablo 15.2. İnek sütü ürünleri merdiveni: İnek sütü ürünlerinde en az alerjik üründen başlayarak süt proteini miktarının artırılması ve daha alerjenik süt ürünlerine kademeli geçiş

1. Kademe	2. Kademe	3. Kademe	4. Kademe
Fırınlanmış inek sütü ürünleri (30 dakika, 180-200°C)	Fırınlanmış inek sütü ürünleri (30 dakika, 180-200°C) 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 Tereyağ	Yayla çorbası (Yoğurtlu çorba) Pizza (peynirli), puding Yoğurt	Yağlı peynirler, kaşar ve diğerleri Dondurma, mus, sütlü krema (pişmemiş ve fermente edilmemiş süt ürünleri)
		Yağsız yumuşak peynir, labne peyniri, yağsız beyaz peynir Sütlü çikolata	İnek sütü

*Kaynaktaki tablo ülkemiz yiyeceklerine göre adapte edilmiştir (2 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

B. Fırınlanmış süt ürünleri ile yükleme testleri

a) Kime, ne zaman yapılmalı?

Süt fırınlanmış ürünler içinde 180-200°C ısıda 30 dakika un şeker gibi ek besinler ile pişirildiğinde hem ısı hem de karışımın matriks etkisi ile bazı süt proteinleri denatüre olur. Fırınlanmış ürünler (kek, ekmek, muffin, çörek gibi) içinde β-laktoglobulin denatüre olurken kazein proteini yapısını korumaktadır. Fırınlanmış süt içeren ürünleri tüketebilen hastaların süt alerjisi şiddetinin daha hafif olduğu gözlenmektedir ve fırınlanmış süt ürünleriyle reaksiyon gösteren kişilere göre daha erken yaşta direkt süte tolerans geliştirdikleri gözlenmektedir. Hastanın hikayesinden fırınlanmış süt içeren bir yiyeceği (süt veya yoğurt veya peynir içeren kek, bisküvi, poğaç, börek vs) yediği ve bir reaksiyon gelişmediği öğrenildiğinde hastane koşullarında fırınlanmış sütlü bir ürün ile açık BYT yapılabilir. Ancak hikayeden hiçbir ipucu elde edilemediği takdirde Caubet ve ark'nın çalışmasında süt sIgE<10 kU/L ve kazein sIgE<5 kU/L ise tolere edebilme şansının %50 olduğu belirtilmektedir (3). Bir başka deyişle %50 reaksiyon riski var demektir ve hastane koşullarında fırınlanmış süt yükleme testi yapılması önerilir. Ancak süt veya kazein sIgE değeri negatif olsa dahi (<0.35 kU/L) reaksiyon tarifleyen hastalar bildirilmektedir. Ayrıca 2017 yılında Amerika'da hastanede fırınlanmış süt ürünü ile yükleme testi sırasında reaksiyon geliştiren 3 yaşındaki hasta kaybedilmiştir (4). Her vakada risk analizi yapılmalı ve risk düşük ise besin denemesi kararı alınmalıdır. Deneme öncesinde hastaya olası riskler anlatılmalı ve onam formu alınmalıdır.

b) Leonard ve ark'nın ve Nowak-Wegryzyn ve ark'nın çalışması (5,6)

Fırınlanmış süt ürünlerinde süt proteinlerinin denatüre olarak IgE'ye bağlanmasının azaldığı ve kazein sIgE düzeyi düşük hastaların fırınlanmış süt ürünlerini tüketebileceği konusunda geniş kapsamlı araştırmaları ilk yapan merkezlerden biri Mount Sinai Hospital'deki Jaffe Food Allergy Institute (Newyork)'dur (5, 6). Fırınlanmış süt ile yükleme testlerinde kullandıkları muffin tarifi ve protokolü aşağıda verilmiştir (Tablo 15.3) (5).

Muffin tarifi

(1 bardak: 128 gram, 1 tatlı kaşığı: 5 gram, 1 bardak: 225 ml, 1 yemek kaşığı: 15 ml)

Toplam 6 muffin yapılır ve her 1 muffin 1.3 gram süt proteini içerir.

Kuru malzemeler:

- 160 gram un
- 64 gram toz şeker
- Tuz
- 2 tatlı kaşığı kabartma tozu (10 gram)

Sıvı malzemeler:

- 225 ml süt
- 2 yemek kaşığı sıvı yağ (30 ml)
- Vanilya ekstresi

-1 yumurta (Yumurta alerjik ise yumurta yerine geçen Ener-G önerilmiştir, ülkemizde bulunan bir başka yumurta ikamesi kullanılabilir)

Tarif: Fırın önceden 180°C'ye ısıtılır. Önce kuru malzemeler karıştırılır. Bir başka kapta sıvılar karıştırılır ve ardından sıvı karışım, kuru karışım içine azar azar eklenerek homojen akıcı bir hamur elde edilir. Sonra hamur 6 adet muffin kabına eşit dağıtılır ve önceden 180-200°C'de ısıtılmış fırında 30-35 dakika altın sarısı renge gelip pişinceye kadar tutulur. Tablo 15.3'de muffin yükleme testi basamakları gösterilmiştir.

Eğer hasta reaksiyon göstermez ise 2 saat sonra waffle ile yükleme testine geçilebilir. Aynı miktarda süt proteini içeren (1.3 gram) waffle hamuru (hamur kalınlığı 15 mm'den ince olmalı) waffle yapım makinasında 3 dakika, 260°C'de pişirilerek muffin yükleme testine benzer şekilde verilebilir (waffle yumurta içerir, hastada ek olarak yumurta alerjisi varsa ilave edilmemelidir, yerine yumurta ikamesi kullanılabilir).

c) Kıyım ve ark'nın çalışması (7)

Marmara Üniversitesinde uygulanan 3.25 gram süt proteini içeren fırınlanmış süt ürünü olan ekmek (SUTMEK®) ile yükleme testi

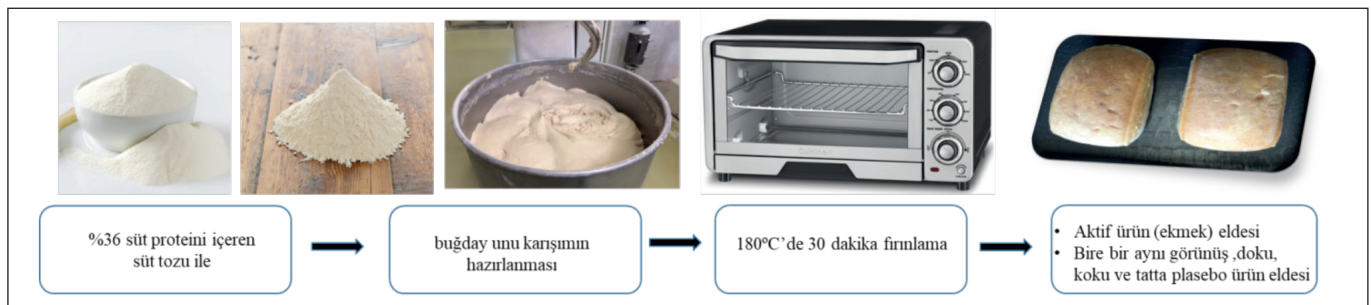
Proje kapsamında (Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN12615001155583) araştırmanın ön

koşulu olarak her bir porsiyonun nihai ağırlığı 50 gram olan ve 9 gram 180°C'de 30 dakika fırınlanmış %36'lık süt tozu (3.2 gram/porsiyon inek sütü proteini) içermek üzere aktif madde içeren ürün olarak ekmek ve buna eşdeğer görünüm, koku, doku ve tattaki plasebo ürünün üretimi tek seferde fabrika tesislerinde 3000 adet olarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 15.1) (7). Bu işlem sırasında fabrikada üretilen diğer mamüllerin üretimi durdurulmuş ve üretim bantlarında bulaşı engellemek açısından temizlik işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından AR-GE mutfağında yapılan ön çalışmalarındaki oranlar korunarak un ve süt tozu ile aktif ekmek için kuru homojenize karışım ve hamur hazırlanmıştır. Aynı şekilde başka bir alanda süt tozu içermeyen karışım ve hamurlar hazırlanmıştır. Her iki üründe de fabrikada üretilen diğer ürünlerde kullanılan yumurta, peynir altı suyu ya da fındık yağı kullanılmamıştır ve bunlarla temas engellenmiştir. Önce bantlardan süt proteini içermeyen ürünler ardından aktif ürün geçirilerek fırınlanmıştır. Üretimden 1 saat sonra üretim yerinde bulunan panelistlerin denemesi sağlanmış olup görüşleri kaydedilmiştir. Soğuması sağlanan ürünlere ekipten sadece bir araştırmacının katılımı ile ambalajlama, kilitleme yapılarak diğer araştırmacıların ürüne kör kalması sağlanmıştır. Bu araştırmacının daha sonra test uygulaması sırasında katılımı ya da gözlemci olmasına izin verilmemiştir. Soğuk depolama alanlarında donuk ürün haline getirilen ürünlerin tamamı soğuk zincir korunarak hastanedeki mutfak alanında -20°C

Tablo 15.3. Jaffe Food Allergy Institute, Newyork'da fırınlanmış süt ürünü muffin ile yükleme testi basamakları, 1 adet muffin 37.5 ml süt ve 1.3 gram süt proteini içerir

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	1/4 muffin	9 ml süt içerir	325 mg
2	1/4 muffin	9 ml süt içerir	325 mg
3	1/4 muffin	9 ml süt içerir	325 mg
4	1/4 muffin	9 ml süt içerir	325 mg

Toplam kümülatif süt proteini 1.3 gramdır. Her basamak 20 dakika ara ile uygulanarak, 1 saatte 1 adet muffin bitirilir (5 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Şekil 15.1. Fırınlanmış süt proteini içeren ve içermeyen (plasebo) ekmek üretim basamakları (7)

Tablo 15.4. Fırınlanmış süt proteini içeren ve içermeyen ekmek plasebo kontrollü BYT için gerekenler (Bir tam ekmek porsiyonu 50 gramdır ve 9 gram %36'lık süt tozu içerir ve bu 1.3 gram süt proteinine tekabül eder)

Fırınlanmış Sütli Ürün ile Yükleme Testinde Gerekenler	
Kullanılan toplam ürün miktarı	125 gram (2.5 porsiyon)
Aktif üründeki toplam süt proteini miktarı	3250 g
Aktif ürün tanımı	180°C'de 30 dakika fırınlanmış %36'lık süt tozu (9 gram/porsiyon) içeren ekmek
Plasebo ürün tanımı (Gereğinde kullanılmak üzere)	Süt tozu içermeyen ekmek
Verilen doz aralığı	20 dk

(7 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 15.5. Fırınlanmış süt proteini içeren ve içermeyen ekmek ile plasebo kontrollü BYT için basamaklar (Bir tam ekmek porsiyonu 50 gramdır ve 1.3 gram süt proteini içermektedir)

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü proteini miktarı	
		Aktif	Plasebo
1	1/4 ekmek (12.5 gram ekmek)	325 mg	0 mg
2	1/2 ekmek (25 gram ekmek)	650 mg	0 mg
3	3/4 ekmek (37.5 gram ekmek)	975 mg	0 mg
4	1 ekmek (50 gram ekmek)	1300 mg	0 mg
Toplam kümülatif miktar		3200 mg (3.2 g)	0

Toplam kümülatif süt proteini 3.2 gramdır. Her basamak 20 dakika ara ile uygulanır (7 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

saklama alanlarına transfer edilmiştir. Daha sonra çalışma kapsamında günlük oda ısısında bekletilerek ekmeğin çözülme işlemi gerçekleştirilerek ihtiyaç oranında hastalarda kullanımı sağlanmıştır (Tablo 15.4 ve Tablo 15.5).

Belirtildiği üzere her bir porsiyonun nihai ağırlığı 50 gram olmak ve 180°C'de 30 dakika fırınlanmış 9 g %36'lık süt tozu (3.2 gram/porsiyon inek sütü proteini) içermek üzere aktif madde içeren ürün olarak ekmek ve buna eş değer görünüm, koku, doku ve tattaki plasebo ürünün üretiminin bireysel mutfaklarda gerçekleştirilmesi mümkündür. Öte yandan bu ürün araştırmacılar tarafından SÜTMEK® adı altında 2017 yılında 120349 numara ile tescillenmiştir. Ürünün küçük miktarlarda sürekli üretimine ve ülke çapında erişilebilir hale gelmesine ilişkin görüşmeler sürmektedir.

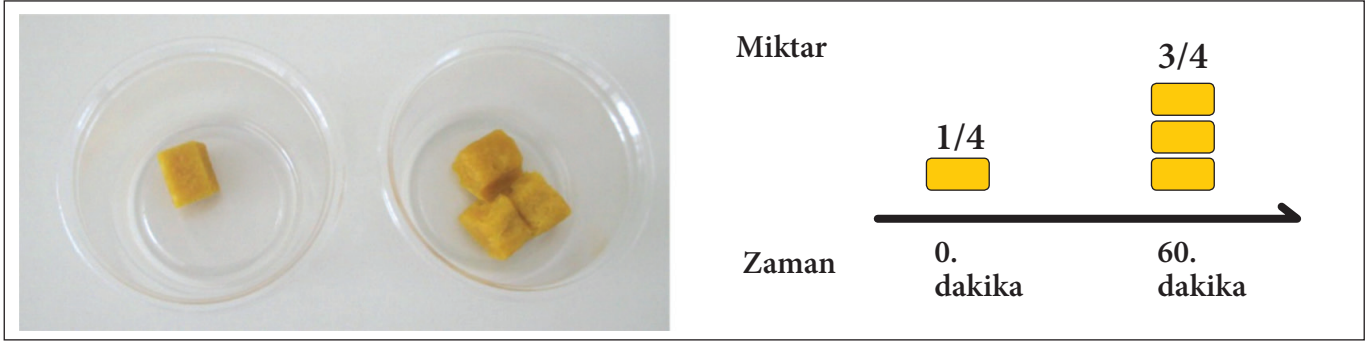
d) Japonya'da uygulanan düşük dozda süt yükleme testi ve birkaç kademe ile ilerlenen merdiven: fırınlanmış süt → mayalanmış süt → pastörize süt yükleme testleri, Yanagida ve ark.'nın çalışması (8,9)

Besin alerjilerinin en sık görüldüğü ülkelerden biri de Japonya'dır ve son yıllarda Japonya'dan batılı ülkelere nazaran daha farklı BYT protokolleri ve immünoterapi yaklaşımları yayınlanmaktadır (8-10). Gerçek hayata adaptasyonu kolay olan bu yükleme testi örneklerinden burada örnekler verilecektir (Tablo 15.6). 2018 yılında yayınlanan bir araştırma makalesinde süt alerjili olguların az miktarda da olsa süt proteini tüketebilmelerini amaçlayan 4 kademeli süt yükleme testi tecrübe edilmiştir (8,9). Çok düşük dozda süt içeren kademedan (kademe 0) başlanır ve hasta bu basmamağı geçer ise 12 ay içinde düşük

Tablo 15.6. Farklı miktar ve formlarda süt proteini içeren besinler ile süt yükleme test aşamaları

Kademeler	İnek sütü	İnek sütü proteini
0 (Çok düşük doz)	3 ml süt içeren kek	102 mg
1 (düşük doz)	25 ml süt içeren kek	850 mg
2 (orta doz)	48 gram yoğurt	1700 mg
3 (yüksek doz)	200 ml inek sütü	6800 mg

Kademeler arasında 3-12 ay vardır (8 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Şekil 15.2. Düşük doz süt yükleme testinin basamakları. Verilmesi planlanan besin 4 eşit parçaya bölünür ve ilk basamakta $\frac{1}{4}$ 'ü verilir ve 1 saat sonunda reaksiyon yok ise $\frac{3}{4}$ 'ü verilir.

doz aşamasındaki yükleme testi (kademe 1) yapılır ve hasta bunu da geçer ise yine 12 ay içinde bir sonraki kademeye geçilir. Hastanın riski düşük ise doğrudan kademe 1'den başlanabilir. Her bir kademe de verilmesi planlanan besin 4 eşit parçaya bölünür ve ilk basamakta $\frac{1}{4}$ 'ü verilir ve 1 saat sonunda reaksiyon yok ise $\frac{3}{4}$ 'ü verilir (Şekil 15.2).

Düşük doz süt proteini içeren kek tarifi

- 3 ml inek sütü
- 3 gram bal kabağı
- 2 gram darı unu (kaynakta sorghum bicolor olarak belirtilmiştir, isteğe göre başka bir tahıl ile değiştirilebilir)
- 1 gram şeker
- 0.02 gram kabartma tozu
- 1 ml su

Hazırlanış: Malzemeler karıştırıldıktan sonra 1.5 dakika 1000 W mikrodalga fırında 90°C ısıya denk gelecek şekilde pişirilir (8).

Not: Yukardaki tarif aynen kaynakta verildiği üzere yazılmıştır. Ülkemizde mikrodalga fırında kek pişirme deneyimi azdır, klasik yöntemlerle hazırlanan kek tariflerinden faydalanılması ve $180\text{-}200^{\circ}\text{C}$ fırında pişirilmesi tercih edilebilir.

e) Hacettepe ve Koç Üniversitesinde uygulanan düşük doz ve birkaç kademe ilerlenen daha az riskli süt yükleme testleri, Saçkesen ve ark.'nın çalışması (11)

Merdiven: fırınlanmış süt (kek) → mayalanmış süt (yoğurt, peynir) → pastörize süt yükleme testleri

İnek sütü alerjili hastalar süt dışında hemen her türlü kek, börek, pasta, tipi hamur işi besinleri ve tereyağı,

yoğurt, peynir, dondurma gibi çok sık tüketilen ve kazara karşılaşma riski de fazla olan besinleri yaşamlarından çıkartmak zorundadırlar. Bu uzun yasak listesi hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda düşürmekte, kaygı ve endişe artmasına neden olmaktadır. Öte yandan hastaların %70'nin fırınlanmış süt ürünlerini, yaklaşık %50'sinin mayalanmış süt ürünlerini alerjik reaksiyona neden olmadan tüketebildiği gözlenmektedir (11). Süt yükleme testinde en az riskin hedeflenmesindeki amaç hastada hem besini tüketmeye başlayabilmek hem de reaksiyona neden olmamaktır. Bu amaçla alışkın olduğumuz tarifler ve ölçekler ile kek tarifleri hazırlanarak bunun günlük pratiğimizde yer alması hedeflendi. Böylece haftada 1-2 hastaya doğrudan pastörize süt ile yüksek riskli BYT yapmak yerine çok sayıda hastaya daha az süt içeren ve sütün denatüre formunu (daha az alerjenik) içeren ürünler ile yükleme yapmaya başlandı. Bu ürünleri tüketebilen çocukların anneleri "yoğurt ve peynir tüketebilir miyiz?" diye sormaya başladılar ve ardından yoğurt ve peynirin içerdiği süt proteinine göre yükleme testi protokolleri hazırlandı ve fırınlanmış sütü tüketen olguların %50'sinin beyaz peynir ve/veya yoğurt da yiyebildiği görüldü. Burada en az miktarda süt proteini içeren yükleme testi ve bu testte kullanılan ürünün tarifi ile başlanmıştır (Tablo 15.7). Hastaların risk analizi yapılarak istenen basamaktan yükleme testine başlanabilir. Örneğin daha önce yoğurtlu çorba içip, reaksiyon olmadığı söyleyen bir hastada fırınlanmış süt ürünlerini atlayarak doğrudan yoğurt ile yükleme testine başlanabilir. Örneğin önceden hiç bir süt ürünü ile karşılaşmamış bir hastada süt sIgE değeri 30 ku/L ve kazein sIgE değeri <5 ku/L ise 1 su bardağı süt ile yapılmış kek ile yükleme testi yapılabilir. Her bir hasta bireysel olarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Örneğin süt sIgE <30 ku/L, kazein sIgE >5 ku/L ise geçmişinde süt ürünleri ile karşılaşmayı ve reaksiyon hikayesini mutlaka

Tablo 15.7. Farklı miktar ve formlarda süt proteini içeren besinler ile süt yükleme test aşamaları, Saçkesen ve ark.'nın çalışması

Kademeler	İnek sütü	İnek sütü proteini
0 (Çok düşük doz, 1 çay bardağı süt)	10 ml süt içeren 1 dilim kek (tüm kekin 1/10'u)	340 mg
1 (düşük doz, 1 su bardağı süt)	20 ml süt içeren 1 dilim kek	680 mg
2 (orta doz, yoğurt veya beyaz peynir)	35 gram yoğurt	1320 mg
3 (yüksek doz, doğrudan süt)	200 ml inek sütü	6800 mg

Aşamalar arasında 3-12 ay vardır.

çok detaylı sorgulamak gerekir, eğer bu hasta peynirli poğaçaya (en az birkaç lokma) yemiş ve reaksiyon gelişmemiş ise kek ile yükleme testi yapılabilir. Ancak bu hasta peynirli poğaçadan (fırınlanmış süt ürünü) birkaç lokma yemiş ve ciddi reaksiyon geliştirmiş ise fırınlanmış ürünler ile BYT gelecekte daha az riskli koşulların oluşacağı bir döneme ertelenebilir.

Sütlü Kek (1 Çay Bardağı Süt ile)

Malzemeler:

- 1 yumurta
- 1 çay bardağı süt (100 ml, 3400 mg süt proteini içerir)
- 1 çay bardağı sıvı yağ
- 1 çay bardağı toz şeker (dileyen hurma koyabilir)
- 2 tatlı kaşığı kabartma tozu
- 3 çay bardağı un

Yapılışı: Malzemeler karıştırılıp kek kalıbına (dikdörtgen şekilli kek kalıbı) boşaltılır, 180°C fırında 30

dakika pişirilir. Tüm kek 10 eşit parçaya bölünür. 1 dilim kek (tüm kekin 1/10'u) 10 ml süt ve 340 mg süt proteini içerir. (Kek tarifleri beraberinde yumurta alerjisi de olan hastalar için hazırlanırken yumurta eklenmeyebilir veya yumurta ikamesi kullanılabilir)

Sütlü Kek (1 su bardağı süt ile)

Malzemeler:

- 2 yumurta
- 1 su bardağı süt (200 ml, 6800 mg süt proteini içerir)
- 1 su bardağı sıvı yağ
- 1 su bardağı toz şeker
- 1 paket kabartma tozu
- 6 çay bardağı un

Yapılışı: Malzemeler karıştırılıp kek kalıbına (dikdörtgen şekilli kek kalıbı) boşaltılır, 180°C fırında 30 dakika pişirilir. 10 eşit parçaya bölünür. 1 dilim kek (tüm kekin 1/10'u) 20 ml süt ve 680 mg süt proteini içerir.

Tablo 15.8. 1 çay bardağı süt içeren kek ile yükleme testi basamakları

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	1 dilim kekin 1/4'ü	2.5 ml süt içerir	85 mg
2	1 dilim kekin 1/4'ü	2.5 ml süt içerir	85 mg
3	1 dilim kekin 1/2'i	5 ml süt içerir	170 mg

Her bir basamak 20 dakika ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak fırınlanmış ve matriks etkisinde 10 ml süt ve 340 mg süt proteini verilmiş olur.

Tablo 15.9. 1 su bardağı süt içeren kek ile yükleme testi basamakları

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	1 dilim kekin 1/4'ü	5 ml süt içerir	170 mg
2	1 dilim kekin 1/4'ü	5 ml süt içerir	170 mg
3	1 dilim kekin 1/2'i	10 ml süt içerir	340 mg

Her bir basamak 20 dakika ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak fırınlanmış ve matriks etkisinde 20 ml süt ve 680 mg süt proteini verilmiş olur.

Yoğun Sütü Kek (3 yemek kaşığı süt tozu, 10 gram süt proteini içerir)

Malzemeler: (1 su bardağı= 200 ml, 1 yemek kaşığı= 10 gram)

2 yumurta

1 su bardağı su içinde 3 yemek kaşığı (30 gram) Pınar® süt tozu eritilir (200 ml su içinde 3 yemek kaşığı süt tozu eritilir, 10 gram süt proteini içerir)

1 su bardağı sıvı yağ

1 su bardağı toz şeker

1 paket kabartma tozu

6 çay bardağı un

Yapılışı: Malzemeler karıştırılıp kek kalıbına (dikdörtgen şekilli kek kalıbı) boşaltılır, 180°C fırında 30 dakika pişirilir. 10 eşit parçaya bölünür. 1 dilim kek (tüm kekin 1/10'u) 1000 mg süt proteini içerir.

Süt tozu: Tüm ambalajlı süt tozu ürünlerinde yağ dışı katı madde içinde minimum süt proteini oranı %36 olarak

bildirilmektedir. Bu bilgiye göre 30 gram yağsız süt tozu içinde yaklaşık 10 gram süt proteini bulunur.

C. Mayalanmış süt ürünleri, yoğurt ve beyaz peynir ile yükleme testleri

Hastanın geçmiş süt karşılaşmalarında tecrübe ettiği reaksiyonlar ve süt, kazein sIgE ve DPT sonucuna göre herhangi bir basamaktan başlanarak fırınlanmış süt ile hastanede yükleme testi yapılır (11). Bundan sonraki aşamalarda 3-12 ay arasında istenirse fırınlanmış ürünler içindeki süt proteini miktarı peynir ve yoğurt ilavesi daha da artırılarak devam edilir ve bu yükleme testleri hastanın riski düşük ise evde devam edilebilir.

Daha sonrasında 3-12 ay arasında mayalanmış süt ürünleri ile yükleme testine geçilir. Marketlerde satılan 45 gram yoğurt yaklaşık 1.35- 2.1 gram süt proteini içerir.

Hastanın tercihi bazen peynir olabilir. Benzer şekilde 10 gram yağsız beyaz peynir yaklaşık 1.5-2 gram süt proteini içerir.

Tablo 15.10. 3 yemek kaşığı (30 gram) süt tozu içinde 10 gram süt proteini içeren kek ile yükleme testi basamakları

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	1 dilim kekin 1/4'ü	5 ml eritilmiş süt tozu (750 mg süt tozu)	250 mg
2	1 dilim kekin 1/4'ü	5 ml eritilmiş süt tozu (750 mg süt tozu)	250 mg
3	1 dilim kekin 1/2'i	10 ml eritilmiş süt tozu (1500 mg süt tozu)	500 mg

Her bir basamak 20 dakika ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 3000 gram süt tozu ve 1000 mg süt proteini verilmiş olur

Tablo 15.11. Mayalanmış süt ürünü olan yoğurt ile besin yükleme basamakları

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	1 tatlı kaşığı (5 gram)	5 g yoğurt	188 mg
2	1 yemek kaşığı (10 gram)	10 g yoğurt	377 mg
3	2 yemek kaşığı (20 gram)	20 g yoğurt	755 mg

Her bir basamak 20 dakika ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 35 gram yoğurt ve 1320 mg süt proteini verilmiş olur, istenirse ¼ tatlı kaşığı (1.25 gram) yoğurt veya ½ tatlı kaşığı (2.5 gram) yoğurt basamakları ile başlanabilir (11 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 15.12. Mayalanmış süt ürünü olan yağsız beyaz peynir ile besin yükleme basamakları, 1 kibrit kutusu beyaz peynir: 40 gram, ¼ kibrit kutusu beyaz peynir: 10 gram

Basamaklar	Veriliş	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	1/8x1/4 kibrit kutusu beyaz peynir	1.25 gram yağsız beyaz peynir	218 mg
2	1/4x1/4 kibrit kutusu beyaz peynir	2.5 gram yağsız beyaz peynir	437 mg
3	1/4x1/4 kibrit kutusu beyaz peynir	2.5 gram yağsız beyaz peynir	437 mg

Her bir basamak 20 dakika ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 6.25 gram peynir ve 1092 mg süt proteini verilmiş olur.

D. Açık süt yükleme testleri (doğrudan pastörize süt ile)

En yaygın şekilde kullanılan açık süt yükleme basamakları ve süt proteini içeriği aşağıda verilmiştir.

Küçük çocuklarda tüm basamakların bitirilmesi şart değildir. Açık süt yükleme testi kayıt formu bir sonraki sayfada verilmiştir. İstenirse verilen süt hacmi bazı basamaklarda azaltılabilir veya basamak sayısı azaltılabilir, 1 ml → 3 ml → 10 ml → 30 ml → 100 ml.

Tablo 15.13. 1 su bardağı süt ile yükleme testi basamakları

Basamaklar	Verilen inek sütü miktarı (ml)	İnek sütü proteini
1	0.1 ml	3 mg
2	0.5 ml	15 mg
3	1 ml	30 mg
4	3 ml	90 mg
5	10 ml	300 mg
6	30 ml	900 mg
7	50 ml	1500 mg
8	100 ml	3000 mg

Her bir basamak 20 dakika ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 194.6 ml süt ve 5838 mg süt proteini verilmiş olur.

SÜT YÜKLEME TESTİ KAYIT FORMU					
Adı-Soyadı:			Tarih:		
Dosya No:					
Total IgE:					
En son spesifik IgE:					
Eozinofil sayı/yüzde:...../.....					
Eşlik eden hastalık:			Astım	Alerjik rinit	Atopik dermatit
			Kronik 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				
<ul style="list-style-type: none"> ➤ İşlem araları 15-20 dk olacaktır. ➤ Son adımdan sonra reaksiyon gözlenmez ise hasta klinikte 2 saat izlenecektir. ➤ Aile ortaya çıkabilecek geç reaksiyonlar açısından bilgilendirilecektir. 					
REAKSİYON ŞEKLİ					
Deri:					
Ağız çevresinde kızamıklık		Jeneralize ürtiker		Anjiyödem	A. dermatitte artma
Gastrointestinal:					
Karın ağrısı		Bulantı		Kusma	
İshal		Ağzında kaşıntı			
Solunum sistemi:					
Rinit		Boğuk ses		Vizing	
Zor yutma		Siyanoz/SpO 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.					

Ege Üniversitesi deneyimi, reaksiyon riski yüksek ve çok yüksek inek sütü alerjili çocuklarda desensitizasyon öncesi yapılan süt yükleme testi

Düşük doz ile süt yükleme testi

Besin yükleme testlerinde inek sütü, buğday ve balık ile sık ve ağır reaksiyonların geliştiği gösterilmiştir. İnek sütü ile geçirilen ilk reaksiyonun anafilaksi veya anafilaktik şok şeklinde olması, kazara maruziyetler ile hastanın yineleyen anafilaksi tanımlaması, persistan astımının varlığı (OR:3.75), süt sIgE yüksek olması (OR:3.88), hasta yaşının büyük olması (her yaş başına 0.89 artmış risk) BYT'de saptanan ağır reaksiyon riskini arttırır (12-16). Uzun süreli sıkı eliminasyon yapılması da bir çalışmada BYT'de ağır reaksiyon gelişimi için en anlamlı (OR:11.6) risk faktörü olarak bulunmuştur (15). Bu yüksek riskli hastalarda normal BYT için önerilen dozlardan düşük dozlarla test yapılması ile ilgili çalışmalar 2004 yılında başlamış ve Euro-Prevall protokolünde 3 mikrogram ile 3 gram dozlarda 13 basamak kullanılarak hastaların %5'den azının 1 mg'den düşük dozlarda reaksiyon gösterebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (17,18). Özellikle Japon araştırmacılar reaksiyon oluşturmayan düşük dozlarda besin verilmesinin tolerans geliştirilmesindeki önemi anlaşıldıktan sonra düşük doz BYT ile eşik dozların saptanması ve paketlenmiş gıdalardaki bulaş olası risklerinin önlenmesi için düşük doz çalışmalarını arttırmışlardır (9, 17, 18).

Kör, Plasebo Kontrollü Süt Yükleme Testleri

99 ml su ve 1 ml süt karıştırılır ve 1/100 dilüsyon (sulandırma) ile süt yükleme testi

EÜTF Çocuk Alerji protokolü olarak, yukarıda tanımlanan riskleri olan (5 yaşından büyük, süt sIgE 100kUA/L'den yüksek, yineleyen anafilaksi ve persistan astımı olan) hastalarda düşük doz protokolü uygulanmaktadır. Genellikle aynı gün içinde düşük doz ile başlayıp normal protokolle devam edilmektedir.

Basamaklar 20 dakika ara ile uygulanır ve toplam kümülatif 6.45 mg süt proteini verilir. Bu tarz 5-6 basamak besin yüklemeleri sırasında desensitizasyon oluşmadığı bilinmektedir.

9 ml su ve 1 ml süt karıştırılır ve böylece süt 1/10 dilüsyon (sulandırma) ile yükleme testi

Süt spesifik IgE değeri ≥ 50 kU/L veya anafilaksi geçirenlerde desensitizasyon öncesinde 9 ml su + 1 ml süt karışımı ile 1/10 dilüsyon (sulandırma) hazırlanarak yukarıdaki basamaklardakine benzer şekilde süt proteini ile yükleme testi yapılabilir.

Basamaklar 20 dakika ara ile uygulanır ve toplam kümülatif 64.5 mg süt proteini verilir.

Tablo 15.14. 99 ml su ve 1 ml süt karışımı ile yapılan süt yükleme testi basamakları, tüm basamaklara yeterli karışım sağlanması için 99 ml su + 1 ml süt karışımı hazırlanır

Basamaklar	Veriliş (99 ml su + 1 ml süt karışımı)	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	0.5 ml	0.005 ml süt	0.15 mg
2	1 ml	0.01 ml süt	0.3 mg
3	3 ml	0.03 ml süt	1 mg
4	6 ml	0.06 ml süt	2 mg
5	9 ml	0.09 ml süt	3 mg

Tablo 15.15. 9 ml su ve 1 ml süt karışımı ile yapılan süt yükleme testi basamakları, tüm basamaklara yeterli karışım sağlanması için 18 ml su + 2 ml süt karışımı hazırlanır

Basamaklar	Veriliş (18 ml su + 2 ml süt karışımı)	İnek sütü	İnek sütü proteini
1	0.5 ml	0.05 ml süt	1.5 mg
2	1 ml	0.1 ml süt	3 mg
3	3 ml	0.3 ml süt	10 mg
4	6 ml	0.6 ml süt	20 mg
5	9 ml	0.9 ml süt	30 mg

E. Çift kör plasebo kontrollü süt yükleme testleri

Çeşitli merkezler ve literatür gözden geçirilmiş ve gizlenerek/maskelenerek verilen süt ve plasebo içeren tarifler burada sunulmuştur. Bu bölüm sonunda boş form örneği sunulmuştur. Bu form üzerine istenen protokole göre dozlar işlenerek kullanılabilir.

a) Marmara Üniversitesi, Çift Kör Plasebo Kontrollü Süt Proteinini Yükleme Testi, Kıyım ve ark.'nın çalışması (7)

Kuru yağsız süt tozunun yaklaşık %36'sı süt proteindir. 30 gram süt tozu yaklaşık 10 gram süt proteini içermektedir. Bu yükleme testinde maskeleyici olarak amino asit bazlı formüle ve vanilya şurubu kullanılmaktadır. Protokolün uygulama kolaylığı olması açısından kullanılan sıvı hacimleri süt ile yapılan protokollere benzer belirlenmiştir.

Tablo 15.16. Çift kör plasebo kontrollü inek sütü proteini ile yükleme testinde gerekenler (%36'lık kuru yağsız süt tozu ile hazırlanmaktadır)

İçerik	Aktif solüsyon	Plasebo solüsyon
Amino asit bazlı formülünün (AAF) hazırlanması	120 ml su, 2 ölçek AAF	120 ml su, 4 ölçek AAF
Kuru yağsız %36'lık süt tozu	12,34 gram (4,44 gram süt proteini)	0 g
Sıvı vanilya esansı (isteğe göre)	5 damla	5 damla
Sıvı hacmi	144 ml	144 ml
Verilen doz aralığı	20 dk	20 dk

(7 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 15.17. Çift kör plasebo kontrollü inek sütü proteini ile yükleme testi basamakları (Kümülatif toplam 4.443 gram süt proteini uygulanmaktadır)

Basamaklar	Sıvı karışım hacmi	İnek sütü protein içeriği	
		Aktif	Plasebo
1	0.1 ml	3 mg	0 mg
2	0.3 ml	10 mg	0 mg
3	1 ml	30 mg	0 mg
4	3 ml	100 mg	0 mg
5	10 ml	300 mg	0 mg
6	30 ml	1000 mg	0 mg
7	100 ml	3000 mg	0 mg

(7 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

b) Hacettepe ve Koç Üniversitesi, çift kör plasebo kontrollü süt yükleme testi, Saçkesen ve ark.'nın çalışması (11)

Bu yükleme testinde doğrudan inek sütü kullanılır. Maskeleyici olarak hastanın alerjisi yok ise soya sütü/badem sütü/fındık sütü ve vanilya şurubu, kakao kullanılır.

Aktif (Gerçek) yükleme testinde tüm basamaklar tamamlandığı takdirde kümülatif toplam 194 ml inek sütü verilir, yaklaşık 6 gram inek sütü proteini içerir. Küçük çocuklarda daha erken basamaklarda sonlandırılabilir. Amaç toplam dozun bir hastanın 1 öğünde yiyeceği miktara eşit olmasıdır. Plasebo yükleme testinde ise soya sütü/badem sütü/fındık sütü ile hazırlanan karışımdan aktif yükleme testindeki hacimler kullanılır ancak hasta hiç süt proteini almaz.

Tablo 15.18. Aktif süt ve plasebo ile yapılan yükleme testleri materyalinin hazırlanış içeriği

İçerik	Aktif (Gerçek)	Plasebo
Soya/badem/fındık sütü	200 ml	400 ml
İnek sütü	200 ml	-
Vanilya şurubu (isteğe bağlı)	30 ml	30 ml
Kakao (isteğe bağlı)	4 tatlı kaşığı (20 gram)	4 tatlı kaşığı (20 gram)

Tablo 15.19. Aktif süt ve plasebo ile yapılan yükleme testlerinde basamaklarda verilen miktar ve süt proteini içeriği

Basamaklar	Verilen sıvı karışım hacmi	Süt ve süt protein içeriği					
		Aktif			Plasebo		
		İnek sütü içeriği	Süt proteini içeriği	Badem sütü içeriği	Süt proteini içeriği	Badem sütü içeriği	Süt proteini içeriği
1	0.2 ml	0.1 ml	3 mg	0.1 ml	0 mg	0.2 ml	0 mg
2	1 ml	0.5 ml	15 mg	0.5 ml	0 mg	1 ml	0 mg
3	2 ml	1 ml	33 mg	1 ml	0 mg	2 ml	0 mg
4	6 ml	3 ml	100 mg	3 ml	0 mg	6 ml	0 mg
5	20 ml	10 ml	330 mg	10 ml	0 mg	20 ml	0 mg
6	60 ml	30 ml	1000 mg	30 ml	0 mg	60 ml	0 mg
7	100 ml	50 ml	1650 mg	50 ml	0 mg	100 ml	0 mg
8	200 ml	100 ml	3300 mg	100 ml	0 mg	200 ml	0 mg

**ÇİFT KÖR PLASEBO KONTROLLÜ
SÜT YÜKLEME TESTİ KAYIT FORMU**

Adı-Soyadı:

Tarih:

Dosya No:

Total IgE:

En son spesifik IgE:

Eozinofil sayı/yüzde:...../.....

Eşlik eden hastalık: Astım Alerjik rinit Atopik dermatit Kronik ürtiker

Kod	saat	Doz (ml)	Reaksiyon
1		0.1	
2		0.5	
3		1	
4		3	
5		10	
6		30	
7		50	
8		100	

- ❖ Her adım 15-20 dk aralarla verilecektir.
- ❖ Son adımdan sonra reaksiyon gözlenmez ise hasta klinikte 2 saat izlenecektir.
- ❖ Aile oluşabilecek geç reaksiyonlar açısından bilgilendirilecektir.

Kod	saat	Doz (ml)	Reaksiyon
1		0.1	
2		0.5	
3		1	
4		3	
5		10	
6		30	
7		50	
8		100	

Reaksiyon şekli

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

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

KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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;44:642-72.
3. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn 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;131:222-224.

4. Smith G (2017). <https://allergicliving.com/2017/08/02/alabamaboy-3-dies-of-severe-reaction-during-baked-milk-challenge-test>.
5. 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.
6. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:342-7.
7. Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Gunes E, Nain E, Ogulur I, Yazici D, et al. Evaluation of a Standardized Bakery Product (SUTMEK) as a Potential Tool for Baked-Milk Tolerance and Immunotherapy Research Studies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:1-9.
8. Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int*. 2016;65:135-140.
9. Yanagida N, Sato S, Nagakura KI, Asaumi T, Ebisawa M. Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:222-227.
10. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S, Ebisawa M. A three-level stepwise oral food challenge for egg, milk, and wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:658-660.e10.
11. Sackesen C, Suárez-Fariñas M, Silva R, Lin J, Schmidt S, Getts R, et al. A new Luminex-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy*. 2019;74:327-336.
12. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-J, Spensensw C, Atkinsz FM, Andre C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004; 34:689-695.
13. Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse Reactionsto Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma& Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
14. Yanagida N, Ebisabawa M, Katsunuma T, Yoshizawa J. Accidental ingestion of food allergens: A nationwide survey of Japanese nursery schools. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Jun 17 doi:10.1111/pai.13095
15. Kawahara T, Tezuka J, Ninomiya T, Honjo S, Masumoto N, Nanishi M, Nakayama H, Ohga S. Risk prediction of severe reaction to oral challenge test of cow's milk. *Eur J Pediatr*. 2019;178: 181-188.
16. 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;67:107-13.
17. Moneret-Vautrin D, Kanny G. Update on threshold doses of food allergens: implications and the food industry. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2004;4:215-219.
18. Graham F, Eigenmann PA. Clinical implications of food allergen thresholds. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:632-640.

16. YUMURTA (YUMURTA SARISI, YUMURTA AKI) İLE BESİN YÜKLEME TESTLERİ

Yumurta alerjisi çocukluk çağının en sık görülen besin alerjilerinden biridir. Bu nedenle yumurta ile BYT klinik pratikte sık uygulanmaktadır. Bu bölümde önce yumurtanın protein içeriği ve özelliklerinden bahsedilecek; daha sonra yumurta akı ve yumurta sarısının çiğ ve haşlanmış formları ile BYT örnekleri verilecektir.

Yumurtanın protein içeriği

Yumurta protein içeriği yüksek bir besindir. Yumurtanın büyüklüğüne göre protein içeriği değişmektedir. Küçük boy yumurtada (38 g) protein miktarı ortalama 4.9 g iken; orta boy yumurtada (44 g) 5.7 g; büyük boy yumurtada (50 g) 6.5 g protein bulunmaktadır. Bu toplam protein miktarının yaklaşık %60'ı (3-4 g) yumurta akında, %40'ı (2-2.5 g) yumurta sarısında bulunur. Yumurtada 20'den fazla alerjenik protein bulunmaktadır. Bu alerjenik proteinlerin çoğu yumurta akındadır. Yumurta akında dört ana alerjenik protein bulunur: ovalbumin (Gal d 2, total protein içeriğinin %54'ü), ovotransferrin (konalbumin veya Gal d 3, total protein içeriğinin %12'si), ovomukoid (Gal d 1, total protein içeriğinin %11'i), ve lizozim (Gal d 4, total protein içeriğinin %3.5'i). Yumurta sarısında bulunan başlıca alerjenler ise α -livetini (tavuk serum albümini veya Gal d 5) ve lipoprotein YGP42 (Gal d 6)'dir. Yumurtadaki alerjenik proteinlerin bazıları (Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4, Gal d 5) ısı işlem ve enzimatik hidroliz ile denatüre olup kısmen veya tamamen alerjenik özelliğini yitirebilirken, yumurta akında bulunan Gal d 1 (ovomukoid) ve sarısında bulunan Gal d 6 ısı işlemlere dirençlidir (1). Isıl işlemler yumurtada ısıya duyarlı konformasyonel epitoplarda denatürasyona yol açarak sIgE antikoruna bağlanmada azalmaya ve böylece alerjenik özelliklerinde azalmaya neden olur (2, 3). Alerjenik özelliklerindeki farklılıklarından dolayı yumurtanın ısıya maruz kalan veya kalmayan formları ile farklı; sarısı ve akı ile farklı besin yükleme protokolleri oluşturulmuştur.

A. Yumurta akı ile açık besin yükleme testleri

Yumurta ile açık yükleme testleri klinik pratikte en sık kullanılan yükleme testlerinden biridir. Test sırasında kullanılan yumurta formuna göre (çiğ yumurta akı, pastörize yumurta akı tozu veya haşlanmış yumurta akı) protokoller farklılık gösterse de temel prensip içerdiği yumurta akı protein miktarının düşük dozdan başlayarak semi-logaritmik olarak artan dozlarda (1, 3, 10, 30, 100, 300 gibi) 20 dk aralıklarla hastaya verilmesi şeklindedir (4).

Besin yükleme testi sırasında verilen toplam doz hastanın yaşına göre günlük tüketebileceği miktarı (1 yumurta) geçmemelidir (4).

a) Çiğ yumurta akı / pastörize yumurta akı tozu ile besin yükleme testleri

Yumurta günlük hayatta çoğunlukla ısıya maruz kalmış formları ile tüketilir. Ancak ısı işlem yumurtanın alerjenik özelliğini azalttığından, çiğ formu daha alerjeniktir ve mayonez, pasta kreması ve bazı salata soslarında bulunabilir. Yumurtanın ısıya maruz kalmamış ve dolayısıyla alerjenik özelliği değişmemiş çiğ formu ile yapılan BYT yumurta alerjisi tanısını doğrulamada ve yumurtanın her türlü formuna karşı toleransı belirlemede altın standart tanı yöntemidir. Ancak enfeksiyon endişelerinden dolayı taze çiğ yumurta BYT'lerinde doğrudan olarak kullanılmamakta, alerjenik özelliği taze çiğ yumurta ile eş değer olduğu gösterilen ticari dehidrate yumurta akı veya pastörize yumurta akı tozları kullanılmaktadır (5). Bu ürünler su ile veya hastaların daha rahat içebilmesi için meyve suyu gibi sıvılarla karıştırılarak test için hazırlanır. Karışımdaki yumurta proteini miktarına

göre basamaklar halinde hastaya verilir. Tablo 16.1'de ticari pastörize sıvı veya toz halinde yumurta ürünleri ile açık BYT örneği verilmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken noktalardan biri her bir ticari ürünün içerdiği yumurta proteinin değişebildiğidir. Bu nedenle kullanılan ürünün içerdiği yumurta proteini miktarı bilinmelidir.

b) Arık Yılmaz ve ark.'nın çalışması, yumurta akı tozu ile açık BYT

Pastörize yumurta akı tozu ile açık BYT örneği Tablo 16.2'de verilmiştir. Test karışımı 100 ml %100 meyve suyuna 6 g pastörize yumurta akı tozu eklenip karıştırılarak hazırlanır (7). Testte kullanılan meyve suyunu hastanın sorunsuz bir şekilde tüketebiliyor olması gerekmektedir. Pastörize yumurta tozu ile yaptığımız yükleme testlerinde doğrudan yumurta ile yapılan testlere nazaran daha fazla sayıda reaksiyon tecrübe edilmiştir. Bu nedenle bu metnin yazarları araştırma amaçlı olmadığı müddetçe rutin klinik uygulamalarda pastörize yumurta tozu kullanımı yerine doğrudan yumurta akı veya sarısı ile yükleme testi yapılmasının daha uygun olacağı kanısındadır (Uzman görüşü).

Tablo 16.1. Yumurtanın protein içeriğine göre örnek besin yükleme testi

Basamaklar	Yumurta Protein miktarı (mg)	%12.8 protein içeren pastörize çirpılmış yumurta miktarı (mg)	%47 protein içeren yumurta tozu miktarı (mg)
1	3	23.4	6.4
2	10	78.1	21.3
3	30	234.4	63.8
4	100	781.3	212.8
5	300	2343.8	638.3
6	1000	7812.5	2127.7
7	3000	23437.5	6383
Toplam kümülatif miktar	4443 mg (4.4 g)	34711 mg (34.7 g)	9453.3 mg (9.45 g)

Bu protokole göre toplam 4443 mg yumurta proteini verilmiş olur (4 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir). Burada önemli olan bir nokta toplam verilen yumurta proteini miktarının yüklemeyi izleyen bir günde tek seferde tekrar verilmesidir. Test sonucu pozitif bulunan vakaların %13'ünün bu şekilde tespit edildiği gösterilmiştir (6 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 16.2. Pastörize yumurta akı tozu ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta akı protein miktarı

Basamaklar	Verilen karışım miktarı	İçerdiği yumurta proteini (mg)
1	0.05 ml (dudağa değdirme şeklinde)	3
2	0.2 ml	10
3	0.6 ml	30
4	2 ml	103
5	6 ml	309
6	20 ml	1029
7	40 ml	2058
Toplam kümülatif miktar	68.85 ml	3542 mg

Test materyali olarak kullanılan pastörize yumurta akı tozu içerisindeki yumurta akı proteini değişken olabilmektedir. Burada 1000 g'ında 245 yumurta akı bulunan bir ürün kullanılmıştır. Her bir yumurta akında bulunan protein miktarı 3500 mg olarak hesaplanmıştır. Basamaklar 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 3542 mg yumurta akı proteini verilmiş olur (Buradaki BYT örneği 7 no'lu kaynak örnek alınarak yeniden düzenlenmiştir).

c) Haşlanmış yumurta akı ile açık yükleme testleri

Haşlanmış yumurta akı ile BYT klinik pratikte çığ yumurta akına göre daha sık kullanılmaktadır. Isıl işlem yumurtanın alerjenik özelliğini azaltsa da sulu ısıl işlemin yumurta alerjenitesi üzerine etkisi daha hafiftir. Rafadan yumurta (100°C suda birkaç dakika) ve tam haşlanmış yumurtada (100°C suda 10 dk) ovalbumin ve ovomukoid alerjenitesini korumaktadır (8). Ancak ısı derecesi ve süresi arttıkça alerjenite belirgin olarak azalmaktadır. Haşlanmış yumurta ile açık BYT'de sıklıkla 100°C suda

10 dk haşlanmış yumurta kullanılmaktadır. Haşlanmış yumurtanın kabuğu soyulup akı sarısından iyice ayrılır. Tablo 16.3'de PRACTALL referans alınarak hazırlanan haşlanmış yumurta akı ile açık BYT örneği verilmiştir (4).

Her ne kadar Tablo 16.3'de verilen örnek ideal gibi görünse de pratikte uygulaması ve tartılması daha kolay olan bir başka örnek Tablo 16.4'de ve Resim 1'de verilmiştir (7). Ancak reaksiyon riski yüksek hastalarda ilk basamakta 0.5 mg'dan önce 0.1 ve/veya 0.25 mg yumurta akı basamakları eklenebilir.

Tablo 16.3. Haşlanmış yumurta akı ile Açık BYT örneği ve içerdiği yumurta protein miktarı

Basamaklar	Verilen yumurta akı miktarı (g)	İçerdiği yumurta proteini (mg)
1	0.09	10 mg
2	0.26	30 mg
3	0.9	100 mg
4	2.6	300 mg
5	8.6	1000 mg
6	17.6	2053 mg
Toplam kümülatif miktar	30 g	3500 mg (3.5 g)

Bir yumurtanın ağırlığı 50 g, yumurta akı ağırlığı 30 g, toplam yumurta proteini 6 g, yumurta akı proteini 3.5 g olarak alınmıştır. Her bir basamak 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 30 g yumurta akı ve 3.5 g yumurta akı proteini verilmiş olur. Küçük çocuklarda tüm basamakların bitirilmesi şart değildir.

Tablo 16.4. Arık Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında uygulanan haşlanmış yumurta akı ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta protein miktarı

Basamaklar	Verilen yumurta akı miktarı (g)	İçerdiği yumurta proteini (mg)
1	0.5	60 mg
2	1	117 mg
3	3	350 mg
4	6	700 mg
5	10	1167 mg
6	15	1750 mg
Toplam kümülatif miktar	35.5 g	4144 mg=4.1 g

Test için 100°C suda 10 dk haşlanmış yumurta kullanılmaktadır. Ortalama bir yumurtanın ağırlığı 50 g, içerdiği yumurta akı ağırlığı 30 g olarak alınmıştır. Bir yumurta içerisindeki yumurta proteini 6 g, yumurta akı proteini 3.5 g olarak alınmıştır. Her bir basamak 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 35.5 g yumurta akı ve 4.1 g yumurta akı proteini verilmiş olur. Küçük çocuklarda tüm basamakların bitirilmesi şart değildir (7 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).



Resim 16.1. Haşlanmış yumurta akı ile açık BYT örneği

B. Yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri besin alerjisi tanısında altın standart tanı yöntemidir. Yumurta akı ile ilgili farklı merkezlerde farklı karışımlarla ve farklı protokollerle yapılmış çift kör plasebo kontrollü BYT örnekleri bulunmaktadır. Temel prensip, aktif karışımın içerdiği yumurta akı protein miktarının açık BYT’de olduğu gibi semi-logaritmik olarak artması ve yumurta içermeyen plasebo karışımı ile tat, koku, kıvam ve miktar olarak ayırt edilemez olmasıdır. Kullanılan yumurta formuna göre maskeleyici seçimi değişmektedir. Pastörize yumurta akı tozu genellikle %100 meyve suyu ile maskelenebilirken, haşlanmış yumurta akınının hem görüntü hem de tat ve koku bakımından maskelenmesi daha zor olabilmektedir. Maskeleyici için kullanılan içerik o toplumun beslenme alışkanlıklarına ve genel damak tadına uymalıdır. Ayrıca bu tür testler zaman alıcı olduğundan karışımların pratik olması önemlidir.

a) Yumurta akı tozu ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri

Hacettepe Üniversitesi’nin deneyimine göre bu yükleme testinde aktif madde olarak pastörize yumurta akı tozu, maskeleyici olarak kolay ulaşılabildiği ve hazırlık gerektirmediği için hazır %100 meyve suyu kullanılmıştır. Testte kullanılacak meyve suyunu hastanın daha önceden sorunsuz olarak tüketebiliyor olması gereklidir. Pastörize yumurta akı tozu ile çift kör plasebo kontrollü BYT hazırlanması Tablo 16.5’te, test basamakları ve içerdiği yumurta akı protein miktarı Tablo 16.6’da verilmiştir

b) Haşlanmış yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri

Haşlanmış yumurta akı görünüm, koku ve tat bakımından maskelenmesi oldukça zor bir besin olup literatürde çok fazla çift kör plasebo kontrollü BYT örneği bulunmamaktadır. Arık Yılmaz ve ark.’nın çalışmasında haşlanmış yumurta akı (100°C suda 10 dk), haşlanmış pirinç, muzlu puding ve karamel şurubu ile hazırlanan karışımda başarılı bir şekilde maskelenebilmiştir (7). Haşlanmış yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi için gerekenler Tablo 16.7’de, test basamakları ve içerdiği yumurta akı protein miktarı Tablo 16.8’de verilmiştir (7).

Tablo 16.5. Çift kör plasebo kontrollü yumurta akı tozu ile besin yükleme testinde kullanılan test materyalinin içeriği ve hazırlanması

İçerik	Aktif (Gerçek)	Plasebo
Hazır meyve suyu (tercihen turuncu renkli olan portakal suyu, kayısı suyu, havuç suyu)	100 ml	100 ml
Pastörize yumurta akı tozu	4 g	-
Tarçın, pekmez eklenebilir	İstendiği kadar	İstendiği kadar

Tablo 16.6. Çift kör plasebo kontrollü yumurta akı tozu yükleme testinde basamaklarda verilen miktar ve yumurta akı proteini içeriği

Basamaklar	Verilen karışım miktarı (ml)	Yumurta protein içeriği (mg)	
		Aktif	Plasebo
1	0.05 ml	3 mg	-
2	0.2 ml	10 mg	-
3	0.6 ml	30 mg	-
4	2 ml	103 mg	-
5	6 ml	309 mg	-
6	20 ml	1029 mg	-
7	40 ml	2058 mg	-
Toplam kümülatif miktar	68.85 ml	3542 mg=3.5 g	

Test materyali olarak kullanılan pastörize yumurta akı tozu içerisindeki yumurta akı proteini değişken olabilmektedir. Burada 1000 g’ında 245 yumurta akı bulunan bir ürün kullanılmıştır. Her bir yumurta akında bulunan protein miktarı 3.5 g olarak hesaplanmıştır. Basamaklar 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 3.5 g yumurta akı proteini verilmiş olur.

Tablo 16.7. Haşlanmış yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi için gerekenler

İçerik	Aktif karışım	Plasebo karışım
Haşlanmış pirinç	35.5 g	71 g
Haşlanmış yumurta	35.5 g	-
Muzlu puding (sarı rengi ve tadı ile maskeleyici için en ideal olanı)	4.5 yemek kaşığı (45 ml)	4.5 yemek kaşığı (45 ml)
Karamel şurubu	9 ml	9 ml

Test için 100°C suda 10 dk haşlanmış yumurta kullanılmıştır. (7 no’lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 16.8. Haşlanmış yumurta akı ile çift kör plasebo kontrollü BYT basamakları

Basamak	Verilen karışım miktarı	Aktif karışım			Plasebo		
		Pirinç	Yumurta akı (g)	Yumurta proteini	Pirinç	Yumurta akı	Yumurta proteini
1	2 g	0.5 g	0.5 g	60 mg	1 g	-	-
2	4 g	1 g	1 g	117 mg	2 g	-	-
3	12 g	3 g	3 g	350 mg	6 g	-	-
4	24 g	6 g	6 g	700 mg	12 g	-	-
5	40 g	10 g	10 g	1167 mg	20 g	-	-
6	60 g	15 g	15 g	1750 mg	30 g	-	-
Toplam kümülatif miktar	142 g	35.5 g	35.5 g	4144 mg=4.1 g	71 g		

Bir yumurtanın ağırlığı 50 g, içerdiği yumurta akı ağırlığı 30 g bir yumurta içerisindeki yumurta proteini 6 g, yumurta akı proteini 3.5 g olarak alınmıştır. Her bir basamak 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 35.5 g yumurta akı ve 4.1 g yumurta akı proteini verilmiş olur. Küçük çocuklarda tüm basamakların bitirilmesi şart değildir. (7 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

C. Yumurta sarısı ile açık besin yükleme testleri

Yumurta sarısı, akına göre daha az alerjeniktir. Yakın zamanda yapılan iki farklı çalışmada yumurta alerjisi olan hastaların %90'dan fazlasının yumurta sarısını tolere edebildiği (9, 10), bir başka yeni çalışmada da haşlanmış yumurta sarısına reaksiyon gösteren yumurta alerjili hastaların daha geç tolerans geliştirdiği gösterilmiştir (11). Bu nedenle yumurta alerjisi olan bir hastaya yumurta akı ile BYT yapmadan önce yumurta sarısı ile BYT yapılması daha güvenli bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ancak yumurta sarısı ile BYT protokolleri oldukça az sayıdadır. Test için seçilen yumurta sarısı materyalinin çiğ, pastörize veya haşlanmış olması alerjenite özelliğini etkileyebilir. Taze çiğ yumurtada yumurta akı bulaşı olmadan yumurta sarısını ayırmak oldukça zordur. Ticari pastörize yumurta

sarısı tozunda bile yumurta akı bulaşı olabilmektedir. Tam haşlanmış yumurtada yumurta akı bulaşının en az olduğu kabul edilmektedir. Yumurta sarısı yükleme testlerinde verilecek toplam miktar hastanın yaşına uygun olmalı, günde 1 yumurta sarısı vermek yeterli olacaktır.

a) Pastörize yumurta sarısı tozu ile açık besin yükleme testi

Literatürde pastörize yumurta sarısı tozu ile açık veya kapalı BYT örneği bulunmamaktadır. Bu tür ürünlerin üretimi sırasında yumurta sarısı akından çiğ haliyle ayrıldığından yumurta akı bulaşı olabilmektedir. PRACTALL kaynak alınarak içerdiği protein miktarının semi-logaritmik artışı ile bir yumurta sarısı tozu BYT örneği Tablo 16.9'da oluşturulmuştur.

Tablo 16.9. Pastörize yumurta sarısı tozu ile açık BYT örneği ve içerdiği yumurta sarısı protein miktarı

Basamaklar	Verilen karışım miktarı	İçerdiği yumurta proteini (mg)
1	0.8 ml	10
2	2.4 ml	30
3	8 ml	100
4	24 ml	300
5	80 ml	1000
6	85 ml (kalan miktar)	1062
Toplam kümülatif miktar	200.2 ml	2502 mg=2.5 g

Test materyali olarak kullanılan pastörize yumurta sarısı tozu içerisindeki yumurta sarısı proteini değişken olabilmektedir. Burada 1000 g'ında 125 yumurta sarısı bulunan bir ürün kullanılmıştır. Test materyali 200 ml meyve suyuna 8 g (1 yumurta sarısına eşdeğer) toz eklenerek hazırlanmıştır. Basamaklar 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 1 yumurta sarısı, 2.5 g yumurta sarısı proteini verilmiş olur.

b) Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi

Klinik pratikte sıklıkla uygulanmasına rağmen literatürde haşlanmış yumurta sarısı ile BYT örnekleri oldukça nadirdir. PRACTALL rehberindeki semi-logaritmik artış temel alınarak oluşturulmuş bir örnek ve içerdiği yumurta sarısı miktarı Tablo 16.10'da ve Resim 16.2'de verilmiştir.

Yakın zamanda Japonya'dan yayınlanan bir çalışmada (11) kullanılan haşlanmış yumurta sarısı ile BYT

Tablo 16.10. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi örneği

Basamaklar	Verilen yumurta sarısı miktarı*	Verilen yumurta sarısı miktarı (g)	İçerdiği yumurta sarısı proteini (mg)
1	1/32	0.625 g	78.125
2	1/16	1.25 g	156.25
3	1/8	2.5 g	312.5
4	¼	5	625
5	½	10	1250
Toplam kümülatif miktar	31/32 (yaklaşık 1 yumurta sarısı)	19.375 g	2421.8 mg (2.4 g)

Basamaklar 20 dk aralıklarla verilir. Her bir basamakta verilen yumurta sarısı miktarı ve protein içeriği, 1 adet yumurta 50 g, yumurta sarısı 20 g, içerdiği yumurta sarısı proteini 2.5 g kabul edilerek hesaplanmıştır. Buna göre toplam 19.375 g yumurta sarısı, 2.4 g yumurta sarısı proteini verilmiş olur.

Tablo 16.12. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi örneği

Basamaklar	Verilen yumurta sarısı miktarı*	Verilen yumurta sarısı miktarı (g)	İçerdiği yumurta sarısı proteini (mg)
1	1/8	2.5 g	312.5
2	1/4	5 g	625
3	½	10 g	1250
Toplam kümülatif miktar	7/8 yumurta sarısı	17.5 g	2187.5 mg=2.2 g

Bu protokole göre basamaklar 1 saat aralıklarla verilmiştir. Makalede sadece yumurta sarısı miktarı verilmiş olup, gram olarak yumurta sarısı miktarı ve içerdiği yumurta proteini miktarı; 1 adet yumurta 50 g, yumurta sarısı 20 g, içerdiği yumurta sarısı proteini 2.5 g kabul edilerek hesaplanmıştır. Buna göre toplam 7/8 yumurta, 2.2 g yumurta sarısı proteini verilmiş olur

basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı Tablo 16.11'de verilmiştir.

Bir başka çalışmada ise daha önce hiç yumurta ile karşılaşmamış yumurta duyarlı hastalarda uygulanan haşlanmış yumurta sarısı ile açık BYT örneği Tablo 16.12'de verilmiştir (12).

İngilizce ve Türkçe literatürde yumurta sarısı ile çift kör plasebo kontrollü BYT örneği bulunamamıştır.

Tablo 16.11. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık besin yükleme testi örneği

Basamaklar	Verilen yumurta sarısı miktarı*	Verilen yumurta sarısı miktarı (g)	İçerdiği yumurta sarısı proteini (mg)
1	1/10	2 g	250 mg
2	3/10	6 g	750 mg
3	6/10	12 g	1500 mg
Toplam kümülatif miktar	1 adet yumurta sarısı	20 g	2500 mg

Bu protokole 100°C suda 20 dk haşlanmış yumurta kullanılmıştır. Yumurta haşlandıktan hemen sonra soyularak sarısı akından dikkatli bir şekilde ayrılmıştır. Basamaklar 30 dk aralıklarla verilmiştir. Makalede sadece yumurta sarısı miktarı verilmiş olup, gram olarak yumurta sarısı miktarı ve içerdiği yumurta proteini miktarı; 1 adet yumurta 50 g, yumurta sarısı 20 g, içerdiği yumurta sarısı proteini 2.5 g kabul edilerek hesaplanmıştır. Buna göre toplam 1 yumurta sarısı, 2500 mg yumurta sarısı proteini verilmiş olur



Resim 16.2. Haşlanmış yumurta sarısı ile açık BYT örneği

D. Yumurta alerjisinde merdiven kademelerine uygun besin yükleme testleri düzenlenmesi

Isıl veya ısıl olmayan işlemler yumurtanın alerjenik özelliğini etkileyebilir. Yumurta proteinindeki konformasyonel epitoplara (proteini oluşturan amino asit zincirinin lineer yapısında komşuluğu bulunmayıp, üç boyutlu, katlanmış yapısında antikora beraberce bağlanan yapı taşlarından oluşan epitoplardır) ısıl işleme, enzimatik hidrolize ve mekanik gıda işleme koşullarına lineer epitoplardan (proteini oluşturan amino asitlerin birbirine bağlanma sırasında komşu olan yapı taşlarından oluşan epitoplardır) daha duyarlıdır. Bu işlemler ile denatüre olarak sIgE antikorlarına bağlanma özelliklerini yitirebilirler ve alerjenik özellikleri azalabilir (13). Maruz bırakılan ısının derecesi, süresi ve birlikte pişirildiği diğer besinlerle (matriks) etkileşimi alerjenik özelliği farklı düzeylerde etkileyebilir. Isıl işlem, yumurtayı kabuğu ile birlikte suda haşlama (100°C suda 10 dk, haşlanmış yumurta), direk olarak kısa süreli yüksek ısıya maruz bırakma (>100°C'de kızartma, krep gibi) veya fırınlama (180-200°C'de 30 dk) mikrodalga fırın şeklinde olabilir. Yumurta günlük hayatta sıklıkla çeşitli derecelerde ısıya maruz kalmış şekilde tüketilmektedir. Yumurta içeren besinlerin ısıya maruz kalma şekline göre sınıflandırılması Şekil 16.1'de verilmiştir.

Isıl işlemin yumurtanın alerjenik özelliği üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ısıya maruz bırakılan sürenin ısının derecesinden daha etkili olduğu gösterilmiştir

(15). Fırınlama sırasında ısı kaynama derecesinden çok daha yükseklere çıkar. Hem yüksek ısının hem sürenin etkisi hem de yumurtanın birlikte bulunduğu diğer besinlerin içeriği ile girdiği kimyasal tepkime sonucunda yumurtanın alerjenik özelliği belirgin olarak azalır (13, 16). Yumurta alerjili hastaların %50-85'inin çiğ veya haşlanmış yumurta ile reaksiyon gösterdikleri halde fırınlanmış yumurta ürünlerini tolere edebildikleri (17-20); beslenmelerine fırınlanmış yumurta ürünleri eklenen hastaların yumurta alerjisine daha erken tolerans geliştirdikleri gösterilmiştir (21). Ayrıca bu ürünleri tüketebilen çocukların besin çeşitliliği ve hayat kaliteleri artmaktadır.

Tüm bu verilerden yola çıkarak yumurta alerjili hastalar için ısıl işleme maruz kalmış yumurtalı ürünleri tolere edemeyeceklerini belirlemek, tolere edebilirlerse beslenmelerine eklemek, bu şekilde hem beslenme çeşitliliğini artırabilmek hem de yumurtaya karşı toleranslarını hızlandırabilmek amacı ile yumurta merdivenleri oluşturulmuştur. Yumurta merdiveninde temel prensip alerjenik özelliği çok düşük (yüksek ısıya uzun süre maruz kalmış) ürünlerden başlayarak ısı derecesi ve süresi giderek azalan ve yumurta protein içeriği giderek artan basamaklar halinde alerjenik özelliği daha yüksek (düşük ısıya kısa sürede maruz kalmış) ürünlere doğru ilerlemektir. Ancak her ne kadar alerjenik özelliği azalmış olsa da bu ürünlerle hafif reaksiyonlardan anafilaksiye kadar değişen derecelerde reaksiyon gelişebilmektedir (17). Bu tür ürünlerle hastaları karşılaştırmadan önce her hastanın reaksiyon

		3. Kademe
		Çiğ yumurta
1. Kademe	2. Kademe	Taze mayonez
İyi pişmiş yumurta	Az pişmiş yumurta	Köpük Beze Taze dondurma Sorbe Pişmemiş kek karışımındaki çiğ yumurta
Kek Bisküvi Yumurtalı makarna (kurutulmuş) Krep (pankek)	Çırpılarak ve karıştırılarak kızartılmış yumurta Haşlanmış yumurta Sahanda yumurta Omlet	Lizozim içeren peynirler Mayonez Çiğ yumurta içeren salata sosları
Et ve sebze yemeklerinde kullanılan yumurta Yumurtalı makarna (İyi pişmiş taze)	Krep (pankek) Muhallebi Yumurtalı kremalı pastalar Çılbır gibi suya yumurta kırılarak pişirilen yumurta	
Nuga veya kurutulmuş yumurta içeren çikolatalar waffle		

Şekil 16.1. Yumurta içeren besinlerin ısıya maruz kalma şekline göre sınıflandırılması (14 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

riski açısından değerlendirilmesi ve standart BYT prosedürlerinin uygulanması gerekmektedir (Kanıt Düzeyi II, Öneri Düzeyi B).

Yapılan çalışmalarda yumurta akı sIgE ve DPT reaktivitesi yüksek olan hastaların fırınlanmış ürünlerle reaksiyon gösterme olasılığının yüksek olduğu belirtilse de kestirim değerleri (reaksiyon eşik değerleri) çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bir sistematik derlemede fırınlanmış yumurta ürünleri ile reaksiyonu öngörmede yumurta akı, ovalbumin ve ovomukoid sIgE veya DPT reaktiviteleri ile ilgili bir kestirim değeri araştırılmış ve sensitivitesi (duyarlılığı), spesifitesi (özgünlüğü) ve pozitif tahmin indeksi yüksek bir kestirim değeri saptanamamıştır (22). Bir başka çalışmada ısıya dirençli yumurta alerjisi olan ovomukoid ile DPT ödem çapının ≥ 11 mm olması %100 pozitif tahmin indeksinde bulunurken (23), başka bir çalışmada ovomukoid sIgE düzeyinin fırınlanmış yumurtayı tolere eden çocukları öngörmede yumurta akı sIgE düzeyinden daha üstün olmadığı gösterilmiştir (19). Birkaç çalışmada fırınlanmış ürünün kendisi ile yapılan prik testlerinin negatif olmasının bu tür ürünlerle alerjik reaksiyon gelişmeyeceğini öngörmede daha değerli olduğu öne sürülmüştür (Negatif Tahmin İndeksi %94.8-100) (23, 24). Sonuç olarak kabul görmüş bir kestirim değeri olmamakla birlikte yumurta ile sIgE ve DPT yüksek olmayan ancak çiğ yumurta ile reaksiyon gösteren ve son 6 ayda fırınlanmış yumurta ürünleri ile anafilaksi öyküsü olmayan hastalarda yumurta merdiveni denenebilir (Kanıt Düzeyi V, Öneri Düzeyi D). Ancak yumurta merdiveninde her yeni basamak anafilaksi önlemleri alınarak yapılmalıdır (Kanıt Düzeyi II, Öneri Düzeyi B). Reaksiyon olmaması durumunda evde beslenmeye eklenmeli, herhangi bir aşamasında alerjik reaksiyon olması durumunda bir önceki basamağa geri dönülmelidir.

Yumurta Sarısı Merdiveni

Yumurta sarısının alerjenik özelliği yumurta akına göre daha azdır. Yumurta akına reaksiyon gösteren hastaların büyük bir kısmı yumurta sarısını sorunsuz tüketebilmektedirler (9, 10). Üstelik yumurta sarısını tüketebilen hastaların yumurta alerjileri tüketemeyenlere göre daha erken geçmektedir (11). Ancak yumurta sarısını tüketebilmeyi öngörebilen objektif bir kriter henüz yoktur (10). Yumurta alerjisi olan hastalarda yumurta sarısı ile BYT yapmadan önce alerjenik özelliği azalmış fırınlanmış yumurta sarısı ürünleri ile başlayan yumurta sarısı merdiveni uygulamak hastanın beslenme çeşitliliğini artırmak ve belki de toleransı hızlandırmak için bir seçenek olabilir.

Yumurta sarısı merdiveni için kullanılacak yumurta sarısını yumurta akı bulaşı olmadan elde etmek oldukça zor bir işlemdir. Çiğ formunda yumurta sarısına akının bulaş olma ihtimali daha fazla olup, bulaşı en aza indirmek için yumurtanın haşlanmış formu kullanılabilir. Tam haşlanmış yumurta (100°C suda 10 dk) soğuduktan sonra sarısı ve beyazı birbirinden ayıran zar dikkatle soyularak ayrılır. Ancak haşlanmış formunun da çiğ formuna göre alerjenik özelliğinin daha az olduğu göz önünde tutulmalıdır. Ticari yumurta sarısı tozlarında veya sıvılarında da bir miktar yumurta akı bulaşı olabilmektedir.

İngiliz Alerji ve Klinik İmmünoloji topluluğunun rehber önerisinden ülkemizin beslenme alışkanlıkları dikkate alınarak uyarlanmış yumurta sarısı merdiveni örneği Tablo 16.13'de verilmiştir. Basamaklardaki ürünlerin hazırlanışı ve BYT basamakları aşağıda verilecektir.

Tablo 16.13. Yumurta sarısı merdiveni örneği

1. Kademe	2. Kademe	3. Kademe	4. Kademe
Fırınlanmış yumurta sarısı ürünleri	Terbiyeli çorba	Tam pişmiş yumurta sarısı	Krep (Akıtma) Sahanda yumurta sarısı Menemen
Bisküvi Kek Kurabiye Poğaç	(1 yumurta sarısı ile hazırlanır, yumurta sarısı çorba pişiminin başından itibaren eklenir)	(100°C suda 10 dk haşlanmış)	(4. kademe tariflerinde sadece yumurta sarısı kullanılır, yumurta sarısı akından çiğ halde ayrılır)
(Bu basamakta fırınlanmış ürünler önce 1 yumurta sarısı ile, tolere edebilirse 2 yumurta sarısı ile hazırlanır)			

1.ve 2. Kademelerdeki ürünler hazırlanırken yumurta sarısı akından çiğ halde iken ayrılır. Ancak hastaların kliniğine göre reaksiyon ihtimali göz önünde bulundurularak bazı hastalarda bu aşamalar için tam pişmiş yumurta sarısı kullanılabilir. Tam pişmiş yumurtada sarısı ile akını birbirine bulaştırmadan ayırma daha başarılı olmaktadır. Reaksiyon olmaması durumunda bu basamaklar çiğ formu ile tekrarlanır.

a. Fırınlanmış yumurta sarısı ürünleri ile BYT örnekleri:

Literatürde 180-200°C fırınlanmış yumurta sarısı ile BYT örneği bulunmamaktadır. Burada Hacettepe ve Koç Üniversitesi deneyimine göre uygulanan yumurta sarısı merdiveni için önerilen fırınlanmış yumurta sarısı ile kek örneği aşağıda verilmiştir. Test basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı Tablo 16.14'te verilmiştir. Ayrıca Japonya'da mikrodalga fırında yumurta sarısı içeren kek ile yükleme testi örneği vardır ve bu çalışmanın detayları da bu bölümde ve Tablo 16.15'te verilmiştir.

***Hacettepe ve Koç Üniversitesi deneyimi:** 200°C fırında 30 dakika, 250 mg yumurta proteini

Fırınlanmış 1 Yumurta Sarısı ile Kek Tarifi

Malzemeler:

1 tam yumurta sarısı (1 tam çiğ yumurtada sarısı akından dikkatli bir şekilde ayrılır, ancak yumurta akı bulaşma ihtimali vardır)

1 çay bardağı süt (süt alerjisi olan çocuklar için soya/badem/hindistancevizisi sütü kullanılır)

1 çay bardağı ay çiçek yağı

1 su bardağı toz şeker

2 tatlı kaşığı kabartma tozu

3 çay bardağı un

Yapılışı: Tüm malzemeler karıştırılıp dikdörtgen şekilli kek kalıbına boşaltılır. Önceden 180°C'ye ısıtılmış fırında 30 dakika pişirilir.

***Japonya deneyimi:** 1000 W mikrodalga fırında (90°C) 90 saniye, 232 mg yumurta proteini

Yakın zamanda Japonya'dan yapılan bir çalışmada yumurta alerjisi olan geniş bir kohortta pişmiş yumurta sarısı ile BYT yapılmış ve %0.8'i şiddetli olmak üzere hastaların %17'si yumurta sarısına da reaksiyon göstermiştir (10). Büyük yaş, yüksek ovomukoid sIgE düzeyi, düşük total IgE düzeyi ve diğer besinlerle anafilaksi olması risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastalara uygulanan tarifte 1 tam yumurta sarısı manuel olarak akından ayrılarak kullanıldığından bir miktar yumurta akı ile bulaş olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan pişmiş yumurta sarısı ile balkabağı kek tarifi aşağıda, test basamakları ve içerdiği yumurta proteini Tablo 16.15'te verilmiştir.

Tablo 16.14. Fırınlanmış yumurta sarısı ile besin yükleme testi basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta sarısı	Yumurta proteini
1	1 dilim kekin 1/8'i	1/80 yumurta sarısı	31.5 mg
2	1 dilim kekin 3/8'i	3/80 yumurta sarısı	93.5 mg
3	1 dilim kekin 1/2'si	1/20 yumurta sarısı	125 mg
Toplam kümülatif miktar	1 dilim (tüm kekin 1/10'u)	1/10 yumurta sarısı	250 mg

Test için hazırlanan tüm kekin 1/10'u (bir dilim) kullanılır. Tüm basamaklar 20 dk aralıklarla verilir. Protein miktarı, 1 yumurta sarısında 2500 mg yumurta proteini olduğu kabul edilerek hesaplanmıştır. Toplam 1/10 yumurta sarısı ve 250 mg yumurta sarısı proteini verilmiş olur.

Tablo 16.15. Tam pişmiş yumurta sarısı içeren balkabağı kek ile besin yükleme test basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta	Yumurta proteini
1	1 kekin 1/8'i	1/232 yumurta	26.6 mg
2	1 kekin 3/8'i	1/77 yumurta	80 mg
3	1 kekin 1/2'si	1/58 yumurta	106.6 mg
Toplam kümülatif miktar	1 kek	1/29 yumurta	213.2 mg

Makaleye göre tüm basamaklar 30 dk aralıklarla verilmiştir. Toplam 1/29 yumurta ve 213.2 mg yumurta proteini verilmiş olur (10 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Balkabağı kek (70 g) Tarifi**Malzemeler:**

40 g balkabağı

1 yumurtanın sarısı (Çiğ yumurtadan manuel olarak beyazından ayrılmış) (25 g)

5 g şeker

Yapılışı: Tüm malzemeler el mikseri ile çırpılır. Silikon bir kaba konularak mikrodalga fırında 1000 W'da 90 sn pişirilir. Sonra 8 eşit parçaya bölünür. Bu tarifte kekin kor sıcaklığı 90°C olmaktadır.

b. Tam pişmiş yumurta sarısı ile hazırlanan fırınlanmış ürünler ile BYT örnekleri:

Literatürde tam pişmiş yumurta sarısı ile BYT örnekleri sınırlıdır. Koç Üniversitesi deneyimine göre uygulanan yumurta sarısı merdiveninde reaksiyon riskini daha da azaltmak amacıyla fırınlanmış yumurta sarısı ile kek örneği için çiğ yumurta yerine tam pişmiş yumurta sarısı kullanılmıştır. Bu test için hazırlanan kek tarifi aşağıda, test basamakları ve protein içerikleri ise Tablo 16.16'da verilmiştir. Bu tarifte protein içeriği fırınlanmış yumurta sarısı ile aynı olmakla birlikte yumurta akı bulaşma hemen hemen hiç yoktur ve hem öncesinde hem fırınlama sırasında ısıya maruz kaldığından alerjenik özelliğinin daha fazla azaldığı düşünülebilir.

Tam pişmiş 1 yumurta sarısı ile kek**Malzemeler:**

1 tam pişmiş yumurta sarısı (100°C suda 10 dk haşlandıktan sonra akından ayrılmış)

1 çay bardağı süt (süt alerjisi olan çocuklar için soya/badem/hindistancevizi sütü kullanılır)

1 çay bardağı ay çiçek yağı

1 su bardağı toz şeker

2 tatlı kaşığı kabartma tozu

3 çay bardağı un

Yapılışı: Tüm malzemeler karıştırılıp dikdörtgen şekilli kek kalıbına boşaltılır. Önceden 180°C'ye ısıtılmış fırında 30 dakika pişirilir.

c. Fırınlanmış yumurta sarısı+ yumurta akı ürünleri ile BYT örnekleri:

Yumurta sarısı ve akının birlikte kullanıldığı fırınlanmış ürünlerle ilgili farklı BYT örnekleri bulunmaktadır. Testlerde kullanılan fırınlanmış ürünler genellikle o toplumun beslenme alışkanlığı ve damak tadına göre değişebilmekte ve diğer toplumlara uyarlanması güç olabilmektedir. Fırınlanmış tam yumurta ile ilgili tariflerde yumurtanın alerjenik özelliği içeriğindeki yumurta proteini miktarı, ısı derecesi (180-200°C), ısıya maruz bırakılma süresi (20-30 dk) ve eşlik eden diğer besinlerle (un, yağ gibi) etkileşimine göre değişebilmektedir. Aşağıda çeşitli merkezlerden fırınlanmış tam yumurta ile BYT örnekleri verilmiştir.

***Mount Sinai Hospital, Jaffe Food Allergy Institute, Newyork deneyimine göre yumurta merdiveni: Muffin:** 177°C, 30 dakika, 2.2 gram yumurta proteini → **Waffle:** 260°C, 3 dakika, 2.2 gram yumurta proteini

Mount Sinai Hospital deneyimine göre yumurta alerjili hastalara önce yüksek ısıya maruz kalmış yumurtalı muffin, reaksiyon olmazsa yumurtalı waffle ile, reaksiyon olmaması durumunda da Fransız usulü tost (yumurtalı ekmek) veya karıştırılarak kızartılmış yumurta ile açık BYT yapılmıştır. Bu makalede muffin ve waffle için standart bir tarif verilmeyip içerdiği yumurta miktarı (her bir adet muffin veya waffle'da 1/3 yumurta olacak şekilde); ısı (muffin'de 350°F=177°C; waffle'da 500°F=260°C), süre (muffin'de 30 dk; waffle'da 3 dk) ve kalınlık (<0.625 inch=1.6 cm) şartlarına uyulması yeterli görülmüştür

Tablo 16.16. Fırınlanmış yumurta sarısı ile besin yükleme testi basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta sarısı	Yumurta proteini
1	1 dilim kekin 1/8'i	1/80 yumurta sarısı	31.5 mg
2	1 dilim kekin 3/8'i	3/80 yumurta sarısı	93.5 mg
3	1 dilim kekin 1/2'si	2/20 yumurta sarısı	125 mg
Toplam kümülatif miktar	1 dilim (tüm kekin 1/10'u)	1/10 yumurta sarısı	250 mg

Test için hazırlanan tüm kekin 1/10'u (bir dilim) kullanılır. Tüm basamaklar 20 dk aralıklarla verilir. Protein miktarı, 1 yumurta sarısında 2500 mg yumurta proteini olduğu kabul edilerek hesaplanmıştır. Toplam 1/10 yumurta sarısı ve 250 mg yumurta sarısı proteini verilmiş olur.

(17). Makaleye göre her bir muffin/ waffle 4 eşit parçaya bölünüp 15 dk aralıklarla verilmiştir. Tablo 16.17'de Mount Sinai Hospital, Jaffe Food Allergy Institute'de fırınlanmış yumurta ürünleri ile yükleme testi basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı verilmiştir.

***Avustralya Klinik İmmünoloji ve Alerji Topluluğu'nun fırınlanmış tam yumurta ile besin yükleme testi örneği**

Avustralya Klinik İmmünoloji ve Alerji Topluluğu'nun fırınlanmış yumurta ile BYT için önerdiği muffin tarifi aşağıda, besin yükleme testi basamakları ise Tablo 16.18'de verilmiştir (25).

2 Tam yumurtalı muffin tarifi

Malzemeler:

2 büyük yumurta (50 g)

100 g margarin

160 g şeker

220 g un

2 tatlı kaşığı kabartma tozu

125 ml süt (süt alerjisi varsa soya sütü)

Yapılışı: Fırın önceden 180°C'ye ısıtılır. Un ve kabartma tozu bir kaptaki karıştırılır. Üzerine margarin ve şeker eklenerek iyice karıştırılır. Daha sonra içine 2 yumurta ve süt eklenerek iyice karıştırılır. 12 adet muffin kabına eşit miktarda dağıtılır. 20 dk pişirilir.

***Hacettepe ve Koç Üniversitesinde uygulanan fırınlanmış tam yumurta (akı ve sarısı) ile düşük doz ve birkaç aşamada ilerlenen yumurta merdiveni kademeleri**

Kültürel ve yemek alışkanlıklarımıza göre içeriği hazırlanan bu yumurta merdiveninde önce fırınlanmış 1 tam yumurtalı kek ile başlanır ve tolere edebilirse 2 yumurtalı keke geçilir. Daha sonra krep ve sonra haşlanmış yumurta kademelerine geçilir. Tüm yumurta merdiveni örneği Tablo 16.19'da, merdivende kullanılan tarifler aşağıda, test kademeleri sırasıyla Tablo 16.20, 16.21, 16.22, 16.23'te verilmiştir.

Tüm Yumurta Merdiveni: Fırınlanmış yumurta → krep → haşlanmış yumurta

Tablo 16.17. Muffin ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta ve protein miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta	Yumurta proteini
1	1 muffin'in 1/8'i	1/24 yumurta	275 mg
2	1 muffin'in 1/4'ü	1/12 yumurta	550 mg
3	1 muffin'in 5/8'si	1/5 yumurta	1375 mg
Toplam kümülatif miktar		1 adet muffin	1/3 yumurta
			2200 mg (2.2 g)

BYT sırasında verilen muffin 2.2 g yumurta proteini içermektedir. Basamaklar 15 dk aralıklarla verilmiştir. 1 yumurta 6.5 g protein olarak hesaplanmıştır Toplam 1/3 yumurta ve 2.2 g yumurta proteini verilmiştir.

Tablo 16.18. Avustralya Klinik İmmünoloji ve Alerji Topluluğu'nun önerdiği yumurtalı muffin ile besin yükleme test basamakları ve içerdiği yumurta ve yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta (g)	Yumurta proteini (mg)
1	Bir adet muffin'in 1/16'sı	0.47 g	62.5
2	Bir adet muffin'in 1/8'i	0.94 g	125
3	Bir adet muffin'in 1/4'ü	1.88 g	250
4	Bir adet muffin'in 1/4'ü	1.88 g	250
5	Bir adet muffin'in geri kalanı	2.35 g	312.5
Toplam kümülatif miktar		1 adet muffin	1/6 tam yumurta
			1000 mg (1 g)

Her bir basamak 20 dk ara ile verilir, 1 yumurtadaki protein miktarı 6 g olarak hesaplanmıştır. Toplam kümülatif olarak 1/6 yumurta ve 1000 mg yumurta proteini verilmiş olur (25 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

Tablo 16.19. Tüm yumurta merdiveni örneği

1. Kademe	2. Kademe	3. Kademe	4. Kademe
Fırınlanmış yumurta ürünleri Bisküvi Kek Kurabiye Poğaç (Bu basamakta fırınlanmış ürünler önce 1 yumurta ile, tolere edebilirse 2 yumurta ile hazırlanır)	Terbiyeli çorba (1 tam yumurta çorba pişiminin başından itibaren eklenir)	Tam pişmiş yumurta 100°C suda 10 dk haşlanmış)	Krep (Akitma) Sahanda yumurta Menemen (Bu tariflerde tüm yumurta kullanılır)

Her bir kademe 3-12 ay ara ile uygulanabilir.

1 Yumurtalı Kek Tarifi

Malzemeler:

- 1 yumurta
- 1 çay bardağı süt (100 ml) (süt alerjisi olan çocuklar için soya sütü kullanılabilir)
- 1 çay bardağı ay çiçek yağı (100 ml)
- 1 su bardağı toz şeker
- 2 tatlı kaşığı kabartma tozu
- 3 çay bardağı un

Yapılışı: Tüm malzemeler karıştırılıp dikdörtgen şekilli kek kalıbına boşaltılır. Önceden 180°C'ye ısıtılmış fırında 30 dakika pişirilir. Tüm kek 10 eşit parçaya bölünür. 1 dilim kek (tüm kekin 1/10'u) 1/10 yumurta ve 600 mg yumurta proteini içerir.

2 Yumurtalı Kek Tarifi

Malzemeler:

- 2 yumurta
- 1.5 çay bardağı süt (150 ml) (süt alerjisi olan çocuklar için soya sütü kullanılabilir)
- 1.5 çay bardağı ay çiçek yağı (150 ml)
- 1 su bardağı toz şeker
- 1 paket kabartma tozu
- 1 paket vanilya
- 5 çay bardağı un

Üzeri pudra şekeri ile süslenebilir

Yapılışı: Tüm malzemeler karıştırılıp dikdörtgen şekilli kek kalıbına boşaltılır. Önceden 180°C'ye ısıtılmış fırında 30 dakika pişirilir. Tüm kek 10 eşit parçaya bölünür. 1 dilim kek (tüm kekin 1/10'u) 1/5 yumurta ve 1200 mg yumurta proteini içerir.

Tablo 16.20. Bir tam yumurta (akı ve sarısı) içeren kek ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta	Yumurta proteini	
1	1 dilim kekin 1/8'i	1/80 yumurta	75 mg	
2	1 dilim kekin 3/8'i	3/40 yumurta	225 mg	
3	1 dilim kekin 1/2'si	2/20 yumurta	300 mg	
Toplam kümülatif miktar		1 dilim kek	1/10 tam yumurta	600 mg

Her bir basamak 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 1/10 yumurta ve 600 mg yumurta proteini verilmiş olur

Tablo 16.21. İki tam yumurta (akı ve sarısı) içeren kek ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta	Yumurta proteini	
1	1 dilim kekin 1/8'i	1/40 yumurta	150 mg	
2	1 dilim kekin 3/8'i	3/40 yumurta	450 mg	
3	1 dilim kekin 1/2'si	4/40 yumurta	600 mg	
Toplam kümülatif miktar		1 dilim	1/5 tam yumurta	1200 mg

Her bir basamak 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 1/5 yumurta ve 1200 mg yumurta proteini verilmiş olur.

Terbiyeli çorba tarifi (1 yumurtalı)Malzemeler:

- 1 yumurta
- 2 çorba kaşığı limon
- 2 çorba kaşığı ayçiçeği yağı
- 1 orta boy havucun yarısı
- 1 orta boy patatesin yarısı
- 4 su bardağı su
- 2 çorba kaşığı tel şehriye
- Bir tutam tuz

Yapılışı: Havuç ve patates rendelenir, 2 çorba kaşığı ayçiçeği yağında orta ateşte çevrilir. Üzerine 3 su bardağı sıcak su ekleyerek kaynattıktan sonra tel şehriyeler eklenerek orta ateşte pişirilir. Ayrı bir kapta 1 yumurta ve limon suyu mikserle çırpılarak üzerine 1 bardak soğuk su eklenir. Şehriyeler yumuşadıktan sonra hazırlanan karışım yavaş yavaş çorbaya eklenerek 10 dakika daha pişirilir.

1 Yumurtalı Krep (Akıtma) TarifiMalzemeler:

- 1 yumurta
- 1 su bardağı süt (200 ml) (süt alerjisi olan çocuklar için soya/badem/hindistan cevizi sütü kullanılabilir)
- 1 su bardağı su (200 ml)

- 1 tatlı kaşığı şeker
- 1/2 çay kaşığı tuz
- 1 tatlı kaşığı kabartma tozu
- 1 su bardağı un

Yapılışı: Tüm malzemeler karıştırılır. İçerisine bir çay kaşığı ayçiçek yağı konulup kızdırılmış 20 cm çapındaki bir tavaya bir kepçe (5 çorba kaşığı= 50 ml) dökülür, üzeri pembeleşinceye kadar iki tarafı kızartılır. Her bir krep 750 mg yumurta proteini içermektedir.

***Japonya'da uygulanan yumurta merdiveni**

Japonya Alergoloji Topluluğu 2017 yılında yayınladığı rehberde yumurta alerjili hastalar için risk grubuna göre düşük doz, orta doz ve tam doz BYT önerisinde bulunmuştur.

Yine Japonya'dan yayınlanan bir çalışmada yumurta alerjili hastalar için dört aşamalı yumurta merdiveni uygulanmıştır. Önerilen yumurta merdiveni aşamaları ve içerdiği yumurta protein miktarı Tablo 16.25'te verilmiştir.

d. Tam pişmiş yumurta sarısı + yumurta akı ürünleri ile BYT örnekleri:

Fırınlama olmadan tam pişmiş yumurta ile BYT örnekleri oldukça sınırlıdır. Burada Avustralya Alerji Topluluğu'ndan alınan bir BYT örneği verilmiştir.

Tablo 16.22. Terbiyeli çorba ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta	Yumurta proteini
1	10 ml	1/80 yumurta	75 mg
2	20 ml	1/40 yumurta	150 mg
3	40 ml	1/20 yumurta	300 mg
Toplam kümülatif miktar	70 ml	1/11 yumurta	525 mg

Her bir basamak 20 dk ara ile verilir. Toplam kümülatif olarak 1/11 yumurta ve 525 mg yumurta proteini verilmiş olur

Tablo 16.23. 1 tam yumurta içeren krep ile BYT basamakları ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Veriliş	Yumurta	Yumurta proteini
1	1 krepin 1/4'ü	1/32 yumurta	187.5 mg
2	1 krepin 1/4'ü	1/32 yumurta	187.5 mg
3	1 krepin 1/2'si	1/16 yumurta	375 mg
Toplam kümülatif miktar	1 adet krep	1/8 tam yumurta	750 mg

Her bir basamak 20 dk ara ile verilir. 1 adet krepte 750 mg yumurta proteini bulunmaktadır ve toplam kümülatif olarak 1/8 yumurta ve 750 mg yumurta proteini verilmiş olur. İstenirse ilk basamakta 1 krepin 1/8'i ile başlanabilir.

***Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) Topluluğu'nun tam pişmiş tüm yumurta ile besin yükleme testi örneği**

Test materyalinin hazırlanışı: 1 büyük yumurta (50 g) kırılıp 1 dk çatalla çırpılır, mikrodalga fırına konulur, her 10 sn'de bir çıkarılıp çatalla ezilir, toplam 30 sn sonra yarı katı hale gelir. Mikrodalga fırın yok ise aynı dozlar olacak şekilde haşlanmış yumurta ile de yükleme testi yapılabilir (Resim 16.3)

Tablo 16.24. Üç farklı kademede yumurta ile besin yükleme testi örneği

Kademe	Yumurta proteini
Düşük doz	1 pişmiş yumurta sarısı (1/32 pişmiş tüm yumurta)
Orta doz	1/2 veya 1/8 pişmiş tüm yumurta
Tam doz	1 pişmiş tüm yumurta

(26 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 16.25. Dört kademeli yumurta merdiveni ve içerdiği yumurta protein miktarı

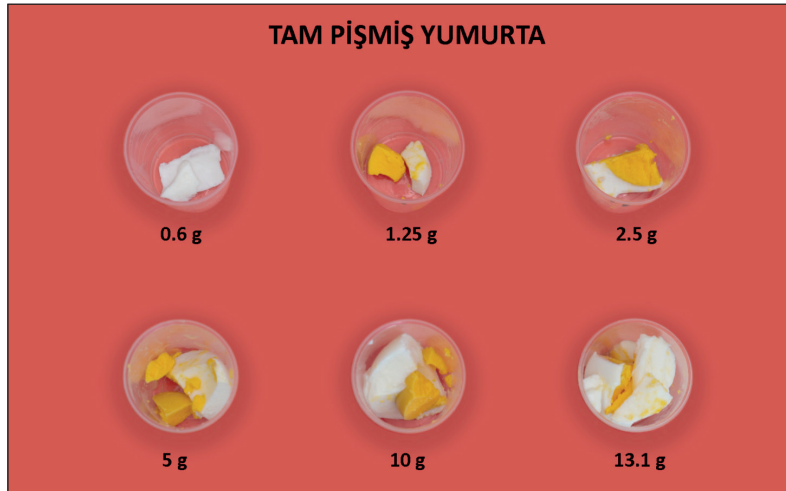
Kademeler	Verilen yumurta	Verilen miktar (g)	Yumurta proteini (mg)
0 (Çok düşük doz)	1/4 haşlanmış yumurta sarısı (yumurta akı 0.5 mg)	0.5 g	1.8 mg
1 (Düşük doz)	1 yumurta sarısı ile balkabağı kek (yumurta akı 148 mg)	70 g	213.2
2 (Orta doz)	1/4 tam yumurta ile yapılmış balkabağı kek (yumurta akı 1076 mg)	24.2 g	1657.1 mg
3 (Tam doz)	Çırpılmış yumurta (yumurta akı 4303 mg)	45.3 g	6591.5 mg

Her bir basamağın besin yükleme testi şu şekilde yapılır; önce yükleme yapılacak miktarın 1/4'ü verilir, reaksiyon olmaması durumunda 1 saat sonra geri kalanı verilir. Kaynakta parantez içerisinde verilen yumurta akı protein miktarları bulaş nedeniyle olabilecek içeriği temsil etmektedir. (27 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 16.26. Avustralya Klinik İmmünoloji ve Alerji Topluluğunun önerdiği tam pişmiş yumurta (sarı+akı) ürünleri ile BYT örneği ve içerdiği yumurta proteini miktarı

Basamaklar	Verilen miktar	Yumurta miktarı	Yumurta proteini miktarı
1	Dudağa değdirme	Dudağa değdirme	Belirsiz
2	1/8 tatlı kaşığı	0.6 g	122 mg
3	1/4 tatlı kaşığı	1.25 g	244 mg
4	1/2 tatlı kaşığı	2.5 g	487.5 mg
5	1 tatlı kaşığı	5 g	975 mg
6	2 tatlı kaşığı	10 g	1950 mg
7	Kalanı	13.1 g	2661 mg

Her bir basamak 20 dk ara ile verilir ve toplam kümülatif olarak 32 g yumurta (pişmenin etkisi ile volümü azalır, 1 yumurtaya eşdeğerdir) ve 6439.5 mg yumurta proteini verilmiş olur. 1 yumurtanın 6.5 gram yumurta proteini içerdiği kabul edilerek hesaplanmıştır. (25 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Resim 16.3. Tam pişmiş yumurta ile açık BYT örneği

KAYNAKLAR

1. Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, Faludi R, Feys M, Flanagan S et al. Food processing and allergenicity. *Food Chem Toxicol.* 2015;80:223-240.
2. 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;62:758-65
3. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*2009;9:234-7
4. 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.
5. Escudero C, Sánchez-García S, Rodríguez del Río P, Pastor-Vargas C, García-Fernández C, Pérez-Rangel I et al. Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment for egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:263-9.
6. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:69-71.e2.
7. Arik Yılmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyler O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:434-8
8. Liu X, Feng BS, Kong X, Xu H, Li X, Yang PC, Liu Z. Food-cooking processes modulate allergenic properties of hen's egg white proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:134-42.
9. 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;9:31
10. 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.
11. Horino S, Kitazawa H, Satou T, Miura K. Hyperresponsiveness to Boiled Egg Yolk in Early Life Leads to Prolonged Egg Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:433-7
12. 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.
13. Cox AL, Nowak-Węgrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:74.
14. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugué P, Brathwaite N et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1116-29.
15. Shin M, Han Y, Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:96-101.
16. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee SI, Han Y. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:42-7.
17. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:977-83. e1.
18. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:275-81.
19. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid Is Not Superior to Egg White Testing in Predicting Tolerance to Baked Egg. *J Allergy Clin Immunol: In Practice.* 2013;1:354-60.
20. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S et al. Baked egg food challenges - clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1189-95.
21. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:473-80.e1.
22. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, Caimmi D, Cuomo B, Dondi A et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:509-21.
23. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S et al. Baked egg food challenges - clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1189-95.
24. Faraj Z, Kim HL. Skin prick testing with extensively heated milk or egg products helps predict the outcome of an oral food challenge: a retrospective analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012;8:5.
25. http://allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_food_allergy_challenge_protocols_Sept_2011.pdf (erişim tarihi: 15 Ağustos 2019)
26. 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.
27. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S, Ebisawa M. A three-level stepwise oral food challenge for egg, milk, and wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:658-660.

17. FINDIK YÜKLEME TESTLERİ

Fındık (*Corylus avellana*) botanik olarak huşgiller (Betulaceae) familyasına ait sert bir kabuk ve bir tohumdan oluşan ağaç yemişidir (1). Çiğ olarak tüketilmekle birlikte kavrulmuş halde ya da bazı yağlar, hamur işleri, tatlılar, çikolatalar, gofretler ve sosların içerisinde bulunabilir. Türkiye tüm dünyadaki fındık üretiminin %70'ini tek başına gerçekleştirmektedir (2). Bu nedenle ülkemizde çok yaygın olarak tüketilmektedir.

Fındık alerjisi en çok hayatın ilk 5 yılında görülür, IgE aracılı reaksiyon olarak ve çoğunlukla ilk tüketim sonrası görülme oranı sıktır (3). Ayrıca özellikle erişkinlerde sık bildirilen polen besin alerji sendromu ile ilişkili olarak fındık ile reaksiyonlar tetiklenebilir; gerçek besin alerjilerinden klinik olarak ayrılmasında hastanın daha önce besini semptom olmadan tüketmesi yardımcıdır (3). Fındık alerjisinin prevalansı coğrafi bölgeye, tüketim alışkanlıklarına ve araştırmaların metodolojisine göre farklılık göstermektedir. Çocukluk çağında sıklığı Finlandiya'da %6.3 iken Rusya'da %0.8'dir (4). İngiltere'de okul çağı çocuklarında duyarlılığı %1 olarak rapor edilmiştir (5). Avrupa'nın farklı ülkelerinden hastaları içeren çok merkezli bir çalışmada erişkinlerde en sık görülen besin alerjisi olarak fındık bulunmuştur (6). Ülkemizde çocuklarda yapılan bir çalışmada fındık alerjisi en sık görülen kuruyemiş alerjisi olarak saptanmıştır ve tüm besin alerjileri içerisinde üçüncü sırada yer almaktadır (7).

Toplumdaki sıklığında yıllar içerisinde bir değişim olup olmadığını araştırmak üzere Amerika'da 1997, 2002 ve 2008 yıllarında yapılan sırasıyla 4374, 13494 ve 5300 hastanın yer aldığı anket çalışmasında erişkinlerde kuruyemiş alerjisi prevalansında bir fark saptanmamıştır. Ancak, 18 yaş altındaki çocuk hastalarda kuruyemiş alerjilerinde yıllar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür (sırasıyla %0.2, %0.5, %1.1) (8,9,10).

Fındık alerjilerinde hafif reaksiyonlardan hayatı tehdit edici reaksiyonlara kadar geniş bir yelpazede klinik bulgular oluşabilir. En sık tutulan organ deri (%93), gastrointestinal sistem (%36) ve solunum sistemi (%6)'dir (11). Ülkemizde fındık alerjili çocuklarda yapılmış olan çalışmada ise ÇKPKBYT sonuçlarına göre en sık deri (%87.3), takiben solunum sistemi (%36.5) ve gastrointestinal sistem (%29.2) tutulumu görülmüş, pozitif reaksiyonların %41.6'sı anafilaksi olarak rapor edilmiştir (12).

Avrupa Anafilaksi Kayıt Sistemi (European Anaphylaxis Registry) tarafından 2007-2015 yılları arasına ait on farklı ülkeden rapor edilen sonuçlara göre, ilk 2 yaşta süt ve yumurta, okul öncesi çağda fındık ve kaju, tüm yaşlarda ise yer fıstığı besin ilişkili anafilaksilerde en dikkat çeken tetikleyicilerdir (13). Yer fıstığı ve ağaç yemişlerinin hepsini içeren kuruyemiş grubu besin ilişkili anafilaksilere bağlı ölümlerin %70-90'ını oluşturur ve ağaç yemişleri tek başına %18-40'ından sorumludur (14-16). İki ile altı yaş arası çocuklarda en sık anafilaksiye neden olan besin olarak fındık saptanmıştır (13). Astım, alerjik rinit, egzama gibi eşlik eden atopik hastalığın şiddeti reaksiyonların daha ağır olması ile ilişkilidir.

Besin alerjilerinin bazılarında zaman içerisinde tolerans gelişebilirken kuruyemiş alerjileri ömür boyu kalıcı olabilir. Yapılan bir çalışmada ağaç yemişlerine (fındık, ceviz, antep fıstığı, badem, kaju, çam fıstığı gibi) karşı tolerans %9 iken diğer bir çalışmada ise bu oran %14.3 olarak bulunmuştur (17, 18).

Kuruyemişler kendi aralarında benzer homoloji gösterir ve bir kuruyemişe alerjisi olan hasta diğer kuruyemişlere karşı reaksiyon gösterebilir. Fındık alerjisi olan çocukların %60'ı en az bir tane diğer bir ağaç yemişine karşı da reaksiyon gösterir (1). Eski yıllarda bir kuruyemiş alerjisi saptandığında diyetten tüm kuruyemişlerin eliminasyonu önerilirken günümüzde duyarlılık saptanan hastalarda tüketebileceği veya kaçınması gereken dozun belirlenmesi amacıyla BYT yapılarak karar verilmesi ve diyetinin düzenlenmesi daha uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir.

Fındıkta bulunan majör alerjenler Tablo 17.1'de listelenmiştir (3). Kuzey ve Orta Avrupa'da endemik olan huş ağacı (birch) poleni alerjenine duyarlılık PR-10 ailesinden Cor a 1 ile çapraz reaktivite göstererek polen besin alerji sendromu gibi hafif semptomlara neden olabilir (20). Özellikle Akdeniz bölgesinde yapılan çalışmalarda lipid transfer protein olan Cor a 8 sistemik reaksiyonlarla ilişkili bulunmuştur, son yıllarda Kuzey Avrupa'da da bunu destekleyen çalışmalar rapor edilmiştir (21). Kuzey Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda depo proteinlerden olan Cor a 9 ve 14'ün ağır sistemik semptomlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir ve klinik reaktiviteyi öngörmeye özellikle birlikte kullanılmalarının daha duyarlı ve özgün olduğu rapor edilmiştir (22). Ülkemizden Büyüktiryaki ve ark'nın fındık alerjili hastalarda yaptığı tek çalışmada pediatrik yaş grubunda klinik reaktiviteyi öngörmeye

sIgE, DPT, Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9 ve Cor a 14 içerisinde, Cor a 14 klinik tanısıl açıdan en değerli ve faydalı olarak saptanmıştır (12). Bu çalışmada Cor a 14 sIgE için %50 ve %95 olasılıkla klinik reaktiviteyi öngörmek için saptanan değerler sırasıyla 0.48 kU/L ve 1.0 kU/L'dir.

Tablo 17.1. Fındıkta bulunan majör alerjenler

Patogenez ilişkili protein	
PR-10 (Bet v 1 homologu)	Cor a 1
Profilin	Cor a 2
PR-14 nonspesifik lipid transfer protein	Cor a 8
Oleosin	Cor a 12
Oleosin	Cor a 13
Depo proteinler	
11s Albumin	Cor a 9
7s Globülin	Cor a 11
2s Albumin	Cor a 14

Pek çok besinde olduğu gibi kuruyemişlerin alerjenitesi gördüğü işleme göre değişebilir. Yapılan çalışmalara göre huş ağacı polen duyarlılığı olan ve çiğ fındık ile reaksiyon gösteren hastalarda kavurma işlemi fındığın alerjenitesini azaltır. Isıyla işlem görme fındıktaki PR-10 proteinlerinin alerjenitesini azaltırken, nonspesifik-lipid transfer proteinler ve tohum depo proteinlerinin farklı ısıl yöntemlere karşı dirençli olduğu gösterilmiştir (23).

Besin alerjisi olan hastada reaksiyonu tetikleyen en düşük alerjen konsantrasyonu eşik doz olarak adlandırılır. Çalışmalarda hastaların %5'i, %10'u veya %50'sinde reaksiyonu tetikleyen eşik dozlar hesaplanarak ED₀₅, ED₁₀ ve ED₅₀ olarak belirtilir. Yapılan bir çalışmada fındık için belirlenen ED₁₀ değeri 133.8 (95.9–186.6) mg olarak bulunmuştur (24). Yer fıstığı, fındık, kereviz, balık, karides için eşik dozun belirlendiği EuroPrevall doğum kohort çalışmasında fındık, yer fıstığı ve kereviz için ED₁₀ değerleri 1.6-10.1 mg protein aralığında saptanmıştır (25). Yer fıstığı, süt, yumurta, kaju, fındık alerjisinde eşik dozu belirlemek amacıyla yapılan çalışmada fındık alerjisi olan grup, objektif bulgular oluşturan ED₀₅ değeri 0.29 mg ve ED₁₀ değeri 1.4 mg ile diğer besinlere göre en duyarlı grup olarak bulunmuştur (26). Son olarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise ED₀₅, ED₁₀ ve ED₅₀ değerleri sırasıyla 0.21 (0- 0.49), 0.74 (0- 1.55) ve 20.41 (9.73- 31.09) mg olarak rapor edilmiştir (27).

A. Açık fındık yükleme testleri

Ağaç yemişleri için BYT sırasında 30-40 g öğütülmüş (25-30 adet) yemiş verilmesi amaçlanır (28). Bir adet fındık ortalama 1000 mg'dır (bazen büyüklüğüne göre 1200 mg), her 100 gram fındıkta 15 g fındık proteini bulunur. BYT'de kuru gıdalar için önerilen en üst doz 8-10 g'dır. En üst dozu belirlerken hastanın yaşına göre tüketebileceği miktar göz önüne alınmalıdır. Açık BYT'de fındık artan dozlarda hastaya verilir, burada hem hasta hem doktor fındığın tüketildiğini bilmektedir.

Avrupa Alerji Akademisi tarafından farklı besinler için BYT başlangıç dozları belirlenmiştir, fındık için önerilen başlangıç doz 0.1 mg'dır (29). Çok düşük miktarda bir doz olması nedeniyle dozların hesaplanması hassas terazi kullanılmasını gerektirir. Diğer yandan literatürde başlangıç dozları belirtilmiş olmak ile beraber testi yapacak doktor hastanın risk durumunu hafif olarak değerlendirirse daha yüksek doz içeren üst basamaklardan testi başlatabilir. Hasta çok duyarlı ise 10-100 mg dozlarda reaksiyon görülebilir, böyle hastalar için düşük-doz yükleme testi protokolleri tercih edilmelidir. Eşik dozun belirlenmesi amaçlandığında da düşük başlangıç dozu ile yükleme testine başlamak uygundur.

Tüm dünyada çok yaygın şekilde kullanılan Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology) PRACTALL rehberine göre yükleme testinin en az 20 dakika aralıklarla semilogaritmik olarak 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg protein içeriği dozları şeklinde verilmesi önerilir (Tablo 17.2) (30).

Tablo 17.2. Fındık protein içeriği ve yükleme testlerinde uygulanabilecek logaritmik artış basamakları (PRACTALL)

Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	3 mg	20 mg
2	30 mg	200 mg
3	100 mg	666 mg
4	300 mg	2000 mg (2 g)
5	1000 mg	6666 mg (6.6 g)
6	3000 mg	20000 mg (20 g)
Toplam kümülatif miktar	4433 mg (4.4 g)	29552 mg (29.5 g; yaklaşık 29 fındık)

(30 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

PRACTALL ve EuroPrevall protokolleri yayınlanmadan önce sıklıkla kullanılan fındık yükleme testi protokolünden birinde ise başlangıç dozu 12 mg (1.75 mg fındık proteini), basamaklar 4-5 adet ve 30 dakika aralıklarla uygulanması şeklindedir (Tablo 17.3) (Resim 17.1) (31).

Danimarka'da fındığın çiğ formu kullanılarak 4 yaşın altındaki çocuklara açık BYT, 4 yaşın üzerindeki çocuklara ÇKPKBYT protokolü oluşturulmuştur (24). Açık BYT protokolü burada, ÇKPKBYT protokolü ise ilgili kısımda sunulmuştur. Açık BYT sırasında fındık yulaf unu, şeker, çikolata, vanilya aroması içeren çikolatalı içecek içerisinde verilmiştir (Tablo 17.4).

Tablo 17.3. Açık fındık yükleme testi örnek protokol

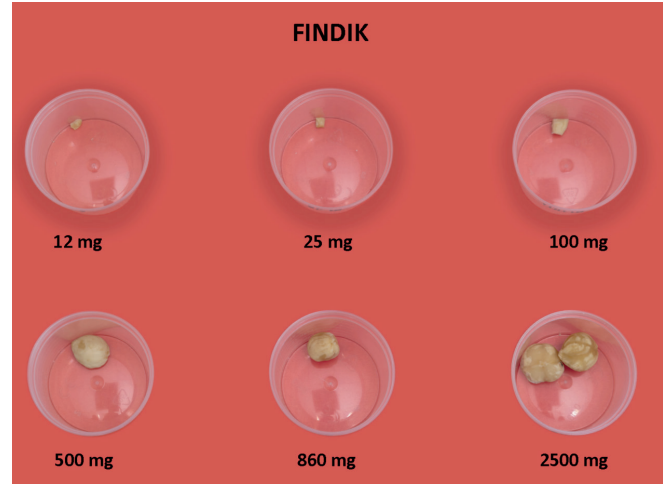
Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	1.75	12
2	3.5	25
3	14	100
4	70	500
5	130	860
6	350	2500
Toplam kümülatif miktar	570 mg	4000 mg (4 g) (Yaklaşık 4 fındık)

(31 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 17.4. Danimarka'da uygulanan fındık ile açık yükleme testi protokolü (<4 yaş)

Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	0.15	1
2	1.5	10
3	15	100
4	30	200
5	105	700
6	195	1300
7	390	2600
8	780	5100
Toplam kümülatif miktar	1500 mg (1.5 g)	10000 mg (10 g)
Maskeleme:	Çikolatalı içecek	
İçindekiler:	Yulaf unu, şeker, çikolata, vanilya aroması	

(24 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Resim 17.1. Fındık ile açık BYT örneği

B. Düşük doz fındık yükleme testi

Ağır fındık alerjisi olan hastalarda güvenle tüketebilecekleri en yüksek dozu belirleyebilmek için yükleme testlerini öncelikle düşük doz protokoller ile uygulamak etkili bir yaklaşım olarak görülmektedir. Hastaların iki gün hastanede yatırılarak izlendiği protokole göre başlangıç dozu 5 mg (0.75 mg fındık proteini)'dir ve 30 dakika aralıklarla doz artırılarak uygulanır (Tablo 17.5) (32). Hasta 2500 mg (375 mg fındık proteini) kümülatif doza ulaşıncaya test tamamlanır. Eğer reaksiyon görülmez ise ertesi gün bir gün önce aldığı kümülatif doz tekrar verilerek iki saat izlenir. Bu şekilde bir gün önceki çok basamaklı ve uzun aralıklı protokolde gelişmiş olabilecek kısmi duyarsızlaştırmanın tespit edilmesi sağlanır. İkinci günde BYT negatif ise hasta bu dozu haftada en az üç gün tüketmek üzere taburcu edilir ve üç ay aralıklarla kontrole çağrılır. Ülkemiz şartlarında hastanın hastaneye yatırılması mümkün değilse aynı protokol ayaktan izlem şeklinde de uygulanabilir. Bu protokolün reaksiyon riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda tercih edilmesi önerilir.

Japon Besin Rehberi yükleme testlerini daha uzun aralıklarla yapmayı önermektedir (33). Fındık ile yükleme testi yapılırken önerilen total yükleme dozu 0.1-10 g'dır. Kazara karşılaşma ile reaksiyon olup olmayacağını belirlemek için önerilen toplam doz 0,1-0,5 g'dır. Bir okul çocuğunun diyetinde fındığın serbest olması için yükleme testinin toplam 10 g ile yapılması ve reaksiyon görülmemesi gerektiği savunulur. Hastalığın şiddetine göre doz aralığının belirlenebileceği belirtilir. Üç doz olarak uygulanan protokol besinin 1/8, 3/8, 1/2 şeklinde 30-

Tablo 17.5. Fındık ile düşük doz BYT protokolü

Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	0.75	5
2	1.5	10
3	3.75	25
4	7.5	50
5	15	100
6	22.5	150
7	45	300
8	90	600
9	180	1200 (1.2 g)
Toplam kümülatif miktar	366 mg	2440 mg (2.4 g)

(32 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

60 dakika aralıklarla, beş doz olarak uygulanan protokolde ise besinin 1/16, 1/16, 1/8, ¼, ½ şeklinde 20-40 dakika aralıklarla uygulanması önerilir (33).

C. Çift kör plasebo kontrollü fındık yükleme testleri

Günlük pratikte açık BYT'leri sıklıkla kullanılsa da tanısal olarak ÇKPKBYT'leri altın standarttır, mümkünse farklı günlerde eğer değilse aynı gün içerisinde 2-3 saat ara ile yapılabilir. Maliyetli ve zaman alıcı olduğu için araştırma amaçlı veya subjektif bulguları olan hastalarda öncelikle tercih edilir. Fındığın maskelenmesi (gizlenmesi) ve plasebodan rengi, tadı, kokusu, yapısının farklı olmaması için çeşitli protokoller geliştirilmiştir. Örnek olarak 120 g zencefilli ekmek içinde 12 tane fındık (12.4 g fındık) gizlendiğinde toplam 1.7 g fındık proteini içerir, 4 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde kullanılabilirliği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (34).

Fındığın maskelenmesi için kullanılacak diğer bir tarif örneği Tablo 17.6'da verilmiştir (35):

Tablo 17.6. Fındık BYT'de kullanılacak maskeleyenme tarifi

Aktif örneğin içindekiler	Plasebo örneğin içindekiler
8 fındık (yaklaşık 10 g)	-
1 kutu salamura ton balığı (82 g)	1 kutu salamura ton balığı (82 g)
10 ml sirke	5 ml sirke
10 g buğday kepeği	10 g buğday kepeği
1 kaşık kahverengi şeker (4.5 g)	2 kaşık kahverengi şeker (9 g)

(35 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

a) EuroPrevall Yaklaşımı

EuroPrevall projesi kapsamında eşik dozları belirlemek ve tanısal amaçlı kullanmak amacıyla süt, yumurta, fındık, yer fıstığı, kereviz, balık, karides, elma ve şeftali için ÇKPKBYT protokolleri geliştirilmiştir (36). Fındık yükleme testleri için %30 protein içeriği olan kısmen yağlı alınmış fındık unu kullanılmış ve tatlı/çikolata bar içinde maskelenmiştir (36). Literatürde reaksiyon görülmeceği en düşük başlangıç dozunun 3 mikrogram olarak belirtilmesi dikkate alınarak doz protokolü 20 dakika ara ile semilogaritmik artışlar şeklinde 30 mikrogram, 300 mikrogram, 3 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, 1 g ve 3 g olarak belirlenmiştir (Tablo 17.7).

Tablo 17.7. Fındık ile ÇKPKBYT basamakları, EuroPrevall protokolü, 4.4 g fındık proteini

Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	30 mikrogram	0.2 mg
2	300 mikrogram	2 mg
3	3 mg	20 mg
4	30 mg	200 mg
5	100 mg	666 mg
6	300 mg	2000 mg (2 g)
7	1 g	6666 mg (6.66 g)
8	3 g	20000 mg (20 g)
Toplam kümülatif miktar	4433.3 mg (4.4 g)	29554.2 mg (29.5 g)

(36 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

ÇKPKBYT'nin negatif sonuçlanması sonrası açık BYT uygulanmıştır. Bunun için günlük normal porsiyon (20 adet fındık) 30 dakika aralıklarla üç dozda 1/8 (2.5 adet fındık), 2/8 (5 adet fındık) ve 5/8 (12.5 adet fındık) olarak verilir. Hastanın yaşına göre gerekirse miktar azaltılabilir.

b) Danimarka'da uygulanan protokol

Danimarka'da 4 yaşın altındaki çocuklara uygulanan açık BYT yukarıda açık BYT protokolleri bölümünde verilmişti, burada 4 yaşın üzerindeki çocuklara uygulanan ÇKPKBYT protokolü sunulmaktadır (Tablo 17.8) (24). Yükleme testi sırasında fındığın çiğ formu kullanılmıştır. Fındık; margarin, siyah çikolata, tuz, yulaf taneleri, pudra şekeri, yulaf unu ve nanelen oluşan çikolatalı bar içerisine gizlenmiştir. Fındığı gizlemek için kullanılan karışım plasebo olarak uygulanmıştır.

c) Büyüktiryaki ve ark.'nın çalışmasında uygulanan çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi protokolü

Fındık alerjili çocuklarda Büyüktiryaki ve ark.'nın yaptığı çalışma kapsamında ÇKPKBYT protokolü geliştirilmiştir (12). Burada oluşturulan tarifler plasebodan farklı olmaması için önce 20 sağlık personeli tarafından tat, renk, koku, yapısı açısından denenmiştir. Ağır alerjisi olan hastalara 6 mg ile başlanabilir.

Aktif (gerçek)	Plasebo
1. Örneklerdeki fındık miktarının iki katı kadar haşlanmış kırık pirinç eklenir.	1. Örnekler, fındık içeren örneklerdeki fındık ve pirinç miktarının toplamı kadar pirinç içerecek şekilde hazırlanır.
2. Fındık ve pirinçlerden oluşan tüm örnekler; 1/2 bisküvi* ve 1 veya 2 ml karamel şurubu† ilave edilir.	2. Sadece haşlanmış kırık pirinçlerden oluşan bu örnekler 1/2 bisküvi ve 1 veya 2 ml karamel şurubu ilave edilir.
3. Hazırlanan örnekler çikolatalı puding‡ eklenir.	3. Hazırlanan örnekler çikolatalı puding eklenir.

*Hastanın süt, yumurta alerjisi var ise alerjen içermeyen bisküviler veya evde hazırlanan sütsüz, yumurtasız bisküvi, kraker ile hazırlanabilir.

† Karamel şurubu yerine aroma ve tadı kuvvetli bir meyve püresi (kayısı, hurma, şeftali vb.) eklenebilir.

‡ Hastanın süt, yumurta alerjisi var ise çikolatalı puding yerine soya/badem/hindistancevizi sütü pudingi veya patates püresi koyulabilir.

Tablo 17.8. Danimarka'da uygulanan ÇKPKBYT protokolü (>4 yaş)

Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	12.7	85
2	25.5	170
3	103.5	690
4	207	1380
5	412.5	2750
6	825	5500
7	2175	14500
Toplam	3761 mg (3.7 g)	25075 mg (25 g)
Maskeleme	Çikolatalı bar	
İçindekiler:	Margarin, siyah çikolata, tuz, yulaf taneleri, pudra şekeri, yulaf unu, nane	

(24 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 17.9. Fındık ile ÇKPKBY testi, Büyüktiryaki ve ark.'nın çalışması (12)

Basamak	Fındık proteini (mg)	Fındık miktarı (mg)
1	0.9	6
2	1.8	12
3	3.75	25
4	15	100
5	75	500
6	129	860
7	375	2500
8	600	4000
Toplam kümülatif miktar	1200 mg (1.2 g)	8000 mg (8 g)

Düşük riskli hastalarda ilk basamak atlanabilir. Yüksek riskli hastalarda veya küçük çocuklarda son basamak verilmeyebilir.

EuroPrevall projesi kapsamında düşük doz ile ÇKPKBYT sırasında kullanılmak üzere standardize bir karışım geliştirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucu 28.8 kg'ın üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde kullanılabileceği rapor edilmiştir. Profesyonel bir ekip tarafından besin araştırma enstitüsünde geliştirilen bu karışımı günlük pratikte kliniklerde hazırlamak pek mümkün görünmemektedir ancak araştırma amaçlı olarak ilgilenenler için ayrıntılara 37 numaralı referanstan ulaşılabilir.

Aktif (Fındık) basamakların hazırlanması		Plasebo basamaklarının hazırlanması
6 mg fındık		-
12 mg pirinç	1. basamak	18 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
12 mg fındık		-
24 mg pirinç	2. basamak	36 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding
25 mg fındık		-
50 mg pirinç	3. basamak	75 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding
100 mg fındık		-
200 mg pirinç	4. basamak	300 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding
500 mg fındık		-
1000 mg pirinç	5. basamak	1500 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding
860 mg fındık		-
1720 mg pirinç	6. basamak	2580 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding
2500 mg fındık		-
5000 mg pirinç	7. basamak	7500 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding
4000 mg fındık		-
8000 mg pirinç	8. basamak	12000 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı pudding		Çikolatalı pudding

(12 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

KAYNAKLAR

1. Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG. Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:261-5.
2. <http://www.fao.org/faostat/en/#home> (erişim tarihi: 5 ağustos 2019)
3. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:719-73.
4. von Hertzen L, Makela MJ, Petays T, Jousilahti P, Kosunen TU, Laatikainen T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians: a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:151-7.
5. Roberts G, Peckitt C, Northstone K, Strachan D, Lack G, Henderson J, et al. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clin Exp Allergy : J British Soc Allergy Clin Immunol.* 2005;35:933-40.
6. Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy.* 2014;69:365-71.
7. 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.
8. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:559-62.
9. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1203-7.
10. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1322-6.
11. Andorf S, Borres MP, Block W, Tupa D, Bollyky JB, Sampath Vet al. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1325-1334.e4.
12. 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;4:265-72.e3
13. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1128-1137.e1.
14. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):191-3.
15. Bock SA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1016-7.
16. Pumphrey RS. Further reports of anaphylaxis in the UK. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1018-9.
17. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1087e1093.
18. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011; 128:e9ee17
19. Eigenmann PA, Lack G, Mazon A, Nieto A, Haddad D, Brough HA et al. Managing Nut Allergy: A Remaining Clinical Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:296-300.
20. Hofmann C, Scheurer S, Rost K, Graulich E, Jamin A, Foetisch K et al. Cor a 1-reactive T cells and IgE are predominantly cross-reactive to Bet v 1 in patients with birch pollen-associated food allergy to hazelnut. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1384-92.e6.
21. Schocker F, Lüttkopf D, Scheurer S, Petersen A, Cisteró-Bahima A, Enrique E, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:141-7.
22. 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;132:393-9.
23. Masthoff LJ, Hoff R, Verhoeckx KC, van Os-Medendorp H, Michelsen-Huisman A, Baumert JL et al. A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy.* 2013;68:983-93.
24. Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:332-6.
25. Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, et al. How much is too much?. Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:964-971.
26. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):172-179.
27. Purington N, Chinthrajah RS, Long1 A, Sindher S, Andorf S, O'Laughlin K. Eliciting dose and safety outcomes from a large dataset of standardized multiple food challenges. *Front Immunol.* 2018;21;9:2057.
28. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83.

29. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
30. 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.
31. 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.
32. Barni S, Mori F, Piccorossi A, Sarti L, Pucci N, Maresca M et al. Low-Dose Oral Food Challenge with Hazelnut: Efficacy and Tolerability in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:97-100.
33. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy TJSOPA, Clinical Immunology TJSOA. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 2017;66:248-264.
34. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy*. 2011;66:948-54.
35. González-Mancebo E, Alonso Díaz de Durana MD, García Estringana Y, Meléndez Baltanás A, Rodríguez-Alvarez M, de la Hoz Caballer Bet al. Validation of Recipes for Double-Blind Placebo-Controlled Challenges With Milk, Egg White, and Hazelnut. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27:40-45.
36. Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vazquez-Cortes S, Jedrzejczak-Czechowicz Met al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy* 2015;70:576-584.
37. 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;67:107-13.

18. BADEM YÜKLEME TESTLERİ

Badem, bilimsel adı "Prunus dulcis" olup ülkemizde ve dünyada yaygın olarak tüketilen kuruyemiş türlerinden biridir. Çiğ ya da fırınlanmış olarak tüketilmesinin yanında badem unu, badem sütü gibi değişik formlarda, dondurma, badem ezmesi, badem şekeri şeklinde birçok besinin içinde bulunmaktadır.

Bademde sekiz adet doğal badem alerjisi bulunmakta olup bunların 4 tanesi "Pru du 3", "Pru du 4", "Pru du 5"

ve "Pru du 6" (amandin) Dünya Sağlık Örgütü Alerjen Listesinde bulunmaktadır (7). Amandin olarak da bilinen bir 11S globülini olan "Pru du 6", bademde ilk çalışılan alerjenlerden biridir ve hem bademde temel protein olarak hem de toplam badem protein içeriğinin %65'ini oluşturan ana alerjen olarak tanımlanmıştır. "Pru du 6" ağız yoluyla alındığında şiddetli reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (8). Besin maddesinin işlenmesi de ayrıca alerjen potansiyelini etkiler. Amandin ısıtma ve kavrulma gibi ısı işlemlerden etkilenmez ancak kaynatmakla denatüre olabilir (9).

Alerjik popülasyonun %10'unda reaksiyonun başlamasına neden olacağı öngörülen dozlar fındık, yer fıstığı ve kereviz için 1.6-10.1 mg protein ve balık için 27.3 mg proteindir (10). Bu nedenle burada da bademin doğrudan ağırlığı yanında badem içeriğindeki protein miktarı da mg olarak belirtilerek verilmiştir.

Diğer birçok besinle ÇKPKBYT için onaylanmış standardize eşik değerleri vardır (11). Ancak badem için geçerli bir eşik değeri henüz belirlenmemiştir (12). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin BYT'lerinde verilmesi önerilen ilk dozlar yer fıstığı ve fındık için 0.1 mg'dır (13). Ancak 0.1 mg kuruyemişi hassas terazilerle bile tartmak pratik açıdan zor olduğundan mukozaya değdirilerek başlanması ve sonraki basamakta 1 mg ile devam edilmesi önerilebilir.

Kuruyemişler ve badem ile yapılan yükleme testleri incelediğinde ilk basamaklarda verilen dozların ve toplam kümülatif kuruyemiş miktarının çok değişkenlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Bazı yükleme testlerinde doğrudan bademin miktarı belirtilir ve genellikle bu testlerde toplam kümülatif doz 1.5 adet bademe denk gelen 2000 mg'dır (14). Diğer yaklaşımda ise bademin içerdiği protein miktarı üzerinden dozlar hesaplanır ve bademde ağırlığının yaklaşık %21'i oranında (yaklaşık 1/5'i) protein vardır. Bu şekilde hesaplandığında yaklaşık 1 avuç badem (25 adet badem) toplam kümülatif olarak verilmiş olur (15). Burada farklı yükleme testlerinden örnekler verilecektir. Hastanın kliniğine, laboratuvar bulgularına ve yeme alışkanlıklarına yiyebilme miktarı göz önünde bulundurularak uygulanması kolay ve tercihen reaksiyon riski en az olan protokol tercih edilmesi önerilir. Ağır reaksiyon riskini azaltabilmek için örnek alınan protokollerin başına italik olarak mukozaya değdirme ve 1 mg badem basamakları eklenmiştir. Bu basamaklar istenirse atlanabilir ama uygulandığı takdirde daha hafif şiddette bir reaksiyon ile yükleme testinin sonlandırılabilirliği hatırlanmalıdır.

A. Açık badem yükleme testi

Kabuklu kuruyemiş ile yükleme için 30-40 gram ezilmiş kuruyemiş en az 25-30 parça halinde tartmak üzere hazırlanmalıdır. Kuruyemişlerde önce mukozaya değdirme ve ardından 0.1 mg ile başlanması ve toplamda kümülatif 6-10 gram verilmesi önerilir. Öncelikle 2 gram badem düşük doz açık yükleme testi olarak sunulacak, ardından 6 gram badem proteinine denk gelen 30 gram badem hem doğrudan badem hem de badem ezmesi kullanılarak yüksek doz açık yükleme testi örneği olarak verilecektir. Toplamda 2 gram badem yendiğinde ve reaksiyon olmadığında kazara karşılaşmalarda reaksiyon riskinin düşük olabileceği söylenebilir. Ancak 2 gram badem yaklaşık 1.5 adet bademe denk geldiği için düşük doz badem yükleme testi sonrasında hastanın badem tüketimini tamamen açması önerilmesi risklidir. Kuruyemişlerde en az 10 adet yemiş herhangi bir reaksiyon olmadan yendiğinde diyetle serbest bırakılması önerilmektedir (16).

a) Düşük doz açık badem yükleme testi (2 gram badem, 400 mg badem proteini)

Literatürde (14) yer fıstığı için önerilen dozlar modifiye edilerek badem için hazırlanmıştır.

Tablo 18.1. Düşük doz açık badem testi yükleme testinde basamaklarda verilmesi önerilen badem miktarı ve badem protein içeriği

Basamaklar	Badem miktarı (mg)	Badem proteini (mg)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktarda
2	0.1 mg	0.02 mg
3	1 mg	0.2 mg
4	6 mg	1.2 mg
5	12 mg	2.4 mg
6	48 mg	9.6 mg
7	240 mg	48 mg
8	480 mg	96 mg
9	1213 mg (yaklaşık 1 badem)	242 mg

Toplamda kümülatif olarak 2000 mg badem (yaklaşık 1.5 adet badem) verilmiş olur.

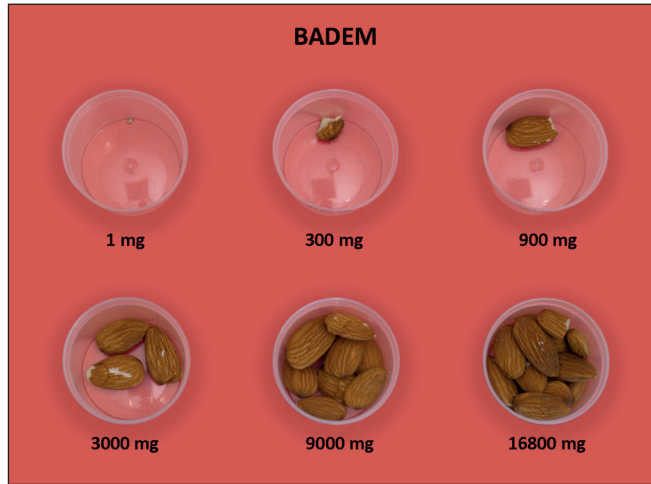
b) Yüksek doz açık badem yükleme testi (30 gram badem, 6000 mg badem proteini)

Burada verilen badem açık yükleme testinde toplam kümülatif 6 gram badem proteini verilmesi planlanmıştır (15). Badem içinde yaklaşık %21 oranında (yaklaşık 1/5'i) protein vardır. 6 gram badem proteini verilebilmesi için 5 katı kadar badem hesaplanır ve 30 gram badem (yaklaşık 25 adet taze badem) verilmesi gerektiği belirlenmiş olur. Bir adet taze badem yaklaşık 1.2 gramdır. Kuru bademin ağırlığı azaldığından basamaklarda verilecek dozların belirlenmesi için en doğru yöntem tartılmasıdır. Toplam doz 5 farklı basamağa bölünür ve düşük dozdan başlanarak her basamakta artırılır: %1'i (300 mg badem, 1 adet taze bademin yaklaşık 1/4'ü) → %3'ü (900 mg badem, 1 adet taze bademin yaklaşık 3/4'ü) → %10 (3000 mg badem, yaklaşık 2-3 adet taze badem) → %30 (9000 mg badem, yaklaşık 7-8 adet taze badem) → %56 (yaklaşık 14 adet taze badem) (Resim 18.1). Reaksiyon riski nedeniyle literatürde belirtilen (13) testin başlangıç kısmına istenirse 2 basamak (mukozaya değdirme ve 1 mg) ilave edilebilir. Hastanın hikayesi, geçmişte ne kadar badem ile karşılaştığı ve reaksiyon şiddeti ve laboratuvar sonuçlarına göre karar verilmesi önerilir.

Tablo 18.2. Yüksek dozda açık badem yükleme testinde basamaklarda verilmesi önerilen badem miktarı ve badem protein içeriği

Basamaklar	Badem miktarı (mg)	Badem proteini (mg)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktarda
2	1 mg	0.2 mg
3	300 mg (1 adet taze bademin yaklaşık 1/4'ü)	60 mg
4	900 mg (1 adet taze bademin yaklaşık 3/4'ü)	180 mg
5	3000 mg (2-3 adet taze badem)	600 mg
6	9000 mg (7-8 adet taze badem)	1800 mg
7	16800 mg (14 adet taze badem)	3360 mg

Toplam kümülatif 30 gram badem (25 adet taze badem, 6 gram badem proteini) verilmiş olur.



Resim 18.1. Badem ile açık BYT örneği

c) Badem ezmesi ile yüksek dozda açık badem yükleme testi (30 g badem ezmesi, 6 g badem proteini)

Badem ezmesi ile yapılan yükleme testinde bir öğünde yenebilecek ortalama 6 tatlı kaşığı badem ezmesi 5 basamağa bölünerek verilir (17). 100 gram badem ezmesinde 21 gram protein (yaklaşık 1/5'i protein) vardır. 1 tatlı kaşığı 5 gram badem ezmesi alır ve ilk basamakta yarım tatlı kaşığı (2.5 gram badem ezmesi, 0.5 gram badem proteini) → 1 tatlı kaşığı (5 gram badem ezmesi, 1 gram badem proteini) → 2 tatlı kaşığı (10 gram badem ezmesi, 2 gram badem proteini) → 2.5 tatlı kaşığı (12.5 gram badem ezmesi, 2.5 gram badem proteini) verilebilir ve böylece toplamda kümülatif 6 gram badem proteini verilir. Reaksiyon riski nedeniyle kaynakta belirtilen testin başlangıç kısmına ek 2 basamak ilave edilebilir. İlk 2 basamak hastanın reaksiyon hikayesi ve laboratuvar bulgularına bakılarak istenirse atlanabilir (Tablo 18.3).

Tablo 18.3. Yüksek dozda açık badem testi yükleme testinde basamaklarda verilmesi önerilen badem miktarı ve badem protein içeriği

Basamaklar	Badem ezmesi miktarı (mg)	Badem proteini (mg)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktarda
2	1 mg	0.2 mg
3	0.5 tatlı kaşığı (2.5 g badem ezmesi)	500 mg
4	1 tatlı kaşığı (5 g badem ezmesi)	1000 mg
5	2 tatlı kaşığı (10 g badem ezmesi)	2000 mg
6	2.5 tatlı kaşığı (12.5 g badem ezmesi)	2500 mg

Toplam kümülatif 30 gram badem ezmesi (6 tatlı kaşığı badem ezmesi, 6 gram badem proteini) verilmiş olur.

B. Çift kör plasebo kontrollü badem yükleme testi

Literatürde kuruyemişlerden yer fıstığı için önerilen dozlar (14) burada bademe adapte edilerek verilmiştir. Hastanın reaksiyon riski yüksek ise ilk 2 basamağın ilave edilmesi önerilir. Test bittiğinde hasta yaklaşık 2 gram bademe denk gelen 1.5 adet badem yemiş olur. Bademin gizlenmesi ve benzer tatta plasebonun hazırlanması için önerilen tarif fındık ile ÇKPKBYT örneğinden uyarlanarak hazırlanmış (18) ve Tablo 18.5'de açıklanmıştır.

Tablo 18.4. Çift kör plasebo kontrollü badem yükleme testinde aktif kısmın basamaklarında verilen badem miktarı

Basamaklar	Badem miktarı (mg)	Badem proteini (mg)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktarda
2	1 mg	0.2 mg
3	6 mg	1.2 mg
4	12 mg	2.4 mg
5	48 mg	9.6 mg
6	240 mg	48 mg
7	480 mg	90 mg
8	1213 mg	242 mg

Toplam kümülatif 2000 mg badem (yaklaşık 1.5 badem, 400 mg badem proteini) verilmiş olur. İstenirse 9. basamakta 2000 mg badem (200 mg badem proteini) verilerek toplam kümülatif miktar 4080 mg bademe (4-5 badem) arttırılabilir.

Tablo 18.5. Bademin gizlenmesi ve plasebonun hazırlanması

Aktif (gerçek)	Plasebo
1. Örneklerdeki badem miktarının iki katı kadar haşlanmış kırık pirinç eklenir.	1. Örnekler, badem içeren örneklerdeki badem ve pirinç miktarının toplamı kadar pirinç içecek şekilde hazırlanır.
2. Badem ve pirinçlerden oluşan tüm örnekler; 1/2 bisküvi* ve 1-2 ml karamel şurubu† ilave edilir.	2. Sadece haşlanmış kırık pirinçlerden oluşan bu örnekler 1/2 bisküvi ve 1-2 ml karamel şurubu ilave edilir.
3. Hazırlanan örnekler çikolatalı puding‡ eklenir.	3. Hazırlanan örnekler çikolatalı puding eklenir.

*Hastanın süt, yumurta alerjisi var ise alerjen içermeyen bisküviler veya evde hazırlanan sütsüz, yumurtasız bisküvi, kraker ile hazırlanabilir.

† Karamel şurubu yerine aroma ve tadı kuvvetli bir meyve püresi (kayısı, hurma, şeftali vb.) eklenebilir.

‡ Hastanın süt, yumurta alerjisi var ise çikolatalı puding yerine soya sütü pudingi veya patates püresi koyulabilir.

Aktif (Badem) basamakların hazırlanması		Plasebo basamaklarının hazırlanması
6 mg badem		-
12 mg pirinç	1. basamak	18 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
12 mg badem		-
24 mg pirinç	2. basamak	36 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
48 mg badem		-
96 mg pirinç	3. basamak	144 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
240 mg badem		-
480 mg pirinç	4. basamak	720 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
480 mg badem		-
960 mg pirinç	5. basamak	1440 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
1200 mg badem		-
2400 mg pirinç	6. basamak	3600 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
2000 mg badem		-
4000 mg pirinç	7. basamak	6000 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding

(18 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Düşük başlangıç dozu yaklaşımı :

Duyarlılığı yüksek olan hastalarda, ayrıca eşik değerin tespit edilmesini amaçlayan durumlarda düşük doz yükleme yapılır. Yayınlanan çalışmaların %50'inde hastalarda test edilen besinin ilk dozu ile reaksiyon ortaya çıkmış ve bu reaksiyonların %11'i ağır reaksiyon olmuştur (19).

Ağır reaksiyon riski süt, yumurta, yer fıstığı, soya ve buğday gibi bütün çalşılan besinler için aynıdır.

Bu durumda yükleme testine 10 mikrogram ile başlanır ve 100 mcg, 1 mg dozlar şeklinde 30 dakika aralarla bulgu ortaya çıkmaz ise 10 mg a kadar devam edilir. Europrevall protokolünde başlangıç dozu 3 mikrogram protein olarak verilmiştir (11). Yüksek riskli olgularda düşük doz ile başlanmalıdır. Günlük pratikte reaksiyon riski yüksek (>%50) hastalara BYT önerilmediğinden burada bu dozlarda besin yükleme testi örneği verilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Luyt D.K, Vaughan D, Oyewole E, Stiefel G. Ethnic differences in prevalence of cashew nut, pistachio nut and almond allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27, 651–4.
- Buchanan R, Dennis S, Gendel S, Acheson D, Assimon SA, Beru N et al. Approaches to establish thresholds for major food allergens and for gluten in food. *J Food Prot.* 2008; 71, 1043–1088.
- Young E, Stoneham M.D, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343, 1127–1130.
- 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.
- Brugman E, Meulmeester J.F, Spee-van der Wekke A, Beuker R.J, Radder J.J, Verloove-Vanhorick S. Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in the netherlands. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52, 577–581.
- Martinez-Gimeno A, Del Castillo P; Garcia-Hernandez G, Luna-Paredes C, Garcia-Sanchez J.A. Prevalence of food allergy/intolerance in children: Results from a population based survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105, S130.
- WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Available online: <http://www.allergen.org> (erişim tarihi: 1 Ağustos 2019).
- Roux, K. H.; Teuber, S. S.; Sathe, S. K. Tree nut allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, 131, 234–244.
- Costa J, Mafra I, Carrapatoso I, Oliveira M. Almond allergens: Molecular characterization, detection, and clinical relevance. *J Agric Food Chem.* 2012;60, 1337–1349.
- Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135, 964–971.
- Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vazquez-Cortes S, Jedrzejczak-Czechowicz, M et al. The europrevall outpatient clinic study on food allergy: Background and methodology. *Allergy* 2015;70, 576–584.
- Mandalari G, Mackie AR. Almond Allergy: An Overview on Prevalence, Thresholds, Regulations and Allergen Detection. *Nutrients* 2018;10, 1706
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
- Vlieg-Boersta 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.
- Virkud YV, Chen YC, Stieb ES, Alejos AR, Renton N, Shreffler WG et al. Analysis of Oral Food Challenge Outcomes in IgE-mediated Food Allergies to Almond in a Large Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 2359-2368.e3
- 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(2):248-264.
- Baker MG, Kattan JD. Review of 400 consecutive oral food challenges to almond. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):189-192.
- 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
- Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6.
- Crevel RW, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Hourihane JO, Knulst AC, Mackie AR et al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 2008;63:597-609.

19. YER FISTIĞI YÜKLEME TESTLERİ

Yer fıstığı bilimsel adı *Arachis Hypogea* olan ve yaygın olarak tüketilen bir kuruyemiş türüdür. Çiğ veya kavrulmuş halde tüketilebilmekle birlikte bazı hamur işleri, tatlılar, çikolatalar, gofretler ve sosların içerisinde bulunabilir veya yer fıstığı ezmesi olarak tüketilebilir. Yer fıstığı alerjisi bilinen en ciddi hayatı tehdit eden besin alerjilerinden birisidir. Prevalansı %0.5 ile %1.2 arasında değişmekle birlikte, ABD’de yapılan bir çalışmada 1997 ile 2008 yılları arasında görülme sıklığında üç kattan fazla artış saptanmıştır (1). Sıklığı giderek artan bu besin alerjisi tipi mortalitenin yanında hayat kalitesinde düşüşe neden olmakta ve sağlık ekonomisi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır (2).

Yer fıstığı alerjisi tanısında son dönemdeki en önemli gelişmelerden biri altı farklı yer fıstığı alerjen komponentine karşı (Ara h 1, 2, 3, 6, 8 ve 9) sIgE ölçümleri yapılabilmesidir (3). Ara h 1 (7s globülin), Ara h 2 (2S albümin) ve Ara h 3 (11S globülin) major yer fıstığı alerjenleri olup, bu stabil moleküllere karşı oluşan IgE duyarlılığı sonucu oldukça şiddetli alerjik reaksiyonlar görülmektedir (3,4). Ara h 2 ve Ara h 6 ko-sensitizasyonunun da şiddetli klinik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Ara h 8 (PR-10) ise huş ağacı poleni ile yüksek homoloji gösterir; midedeki pH sayesinde sindirim sonrası etkisiz hale geldiğinden genellikle polen besin alerji sendromu gibi daha hafif klinikle ilişkili bulunmuştur (6). Ara h 9 nonspesifik lipid transfer proteinleri (nsLTP) ailesinden olup özellikle Akdeniz bölgesinde yaşayan hastalarda alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Komponent proteinlerinin dünya üzerindeki coğrafi dağılımı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, New York, ABD ile Stockholm, İsveç’te ve Madrid, İspanya’dan daha fazla oranda Ara h 1-3 duyarlılığı saptanırken, İspanya’da daha çok Ara h 9 baskın bir profil olduğu belirlenmiştir (7). Bir sistematik derlemede Ara h 2 sIgE’nin yer fıstığı sIgE ve DPT reaktivitesine göre klinik yer fıstığı alerjisi için daha tanısal olduğu bulunmuştur (8).

Son yayınlarda yüksek riskli süt çocuklarının diyetine erken dönemde yer fıstığı eklenmesinin duyarlılığı azalttığı savunulmaktadır. Bu öneriler, 4-11 ay arasında egzaması ve/veya yumurta alerjisi olan ve bu nedenle “yüksek riskli” olarak tanımlanmış süt çocukları üzerinde yapılmış olan “Learning Early About Peanut” (LEAP) çalışmasına dayandırılmıştır (9). Bu çalışmada tanımlanan “yüksek riskli” süt çocuklarının diyetine erken dönemde yer fıstığı eklenmesinin, beş yaşında yer fıstığı alerjisi geliştirme olasılığında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (9).

A. Açık yer fıstığı yükleme testi

Yer fıstığı için öngörülen ED₀₅ değeri, çocuk ve erişkinler için, 1.5 mg yer fıstığı proteini (6 mg bütün yer fıstığı) olarak belirtilmiştir (10). Çocuk ve erişkin hastaları kapsayan bir çalışmada ise, yer fıstığı için ED₀₅ değeri 0.49 mg, ED₁₀ değeri 1.52 mg, ED₅₀ değeri 29.9 mg yer fıstığı proteini olarak verilmiştir (11). Literatürde, yer fıstığı için belirtilen eşik değerler, badem, fındık, ceviz ve kaju için verilen eşik değerlerinden genellikle yüksek değerlerdir (11).

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin besin yükleme testlerinde verilmesini önerdiği ilk dozlar yer fıstığı ve fındık için 0.1 mg’dır (12). Burada farklı yükleme testlerinden örnekler verilecektir. Hastanın yaşına, kliniğine, laboratuvar bulgularına ve yeme alışkanlıklarına göre, uygulanması kolay ve tercihen reaksiyon riski en az olan protokol tercih edilmesi önerilir.

LEAP araştırmacıları açık BYT için 3.9 gram yer fıstığı proteini içeren protokol ya da DPT negatif olanlarda 2 gram ile yapılan açık BYT yapılmasını önermektedirler (9). Tablo 19.1’de fıstık ezmesinin meyve püresi ile birlikte hazırlanarak verildiği bir açık besin yükleme örneği verilmiştir. Burada toplamda kümülatif olarak 3.96 gram yer fıstığı verilir (13). Bu yükleme testlerinin alındığı kaynaklarda fıstık ezmesi miktarı hem kaşık hem de gram olarak belirtilmiştir. Burada verirken kaşık ölçülerini belirtmekten kaçındık çünkü gündelik hayatta kullandığımız çay/tatlı ve yemek kaşıkları yabancı kaşık ölçüleri ile birebir uyum göstermemektedir. Bu nedenle hassas terazide tartarak basamak dozlarını ayarlamak en ideal olanıdır. Yer fıstığı ezmesinin 100 g’da 22.2 g yer fıstığı proteini vardır ve hesaplamalar buna göre yapılmıştır. Tablo 19.2’de ise fıstık ezmesi sıcak su ile hazırlanmıştır ve basamaklarda verilen fıstık ezmesi miktarı Tablo 19.1 ile aynıdır. Tablo 19.3’te ise fıstık ezmesi tozu ya da fıstık unu kullanılmış ve toplam kümülatif 3.88 g yer fıstığı proteini verilmiştir. Dozlar arası 15-20 dakika beklenmesi standart olsa da, eğer bir reaksiyon gelişmekte olduğu düşünülürse bu süre daha da uzatılabilir. Bu protokolleri uygularken küçük çocukların sindirim sistemi gelişmişliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle 4-6 ay arası süt çocukları sıvıları ve pürelere rahat tolere edebilirler. Daha kıvamlı yiyecekleri ve kolay çözünen kraker benzeri gıdaları 7-9 ay civarlarında yiyebilirler. Bu konuda yükleme testi öncesi aile ile görüşüp hastanın hangi gıdayı tüketebildiği konusunda bilgi edinilmelidir.

Ayrıca hastanın, verilen gıdayı reddetmesi ihtimaline karşı birkaç seçeneğin göz önünde bulundurulması da yararlıdır. Tablo 19.2’de belirtilen dozlar daha büyük süt çocukları için uygun olabilir ancak 6 ayın altındaki küçük bebeklerde zorluk yaratabilmektedir. Belirtilen tam dozun verilememesi durumlarında bebeğin alerjik olup olmadığına karar vermek zorlaşacak ve sonuçlar tartışmalı olacaktır. Tam dozun verilemediği durumlar için öneriler aşağıda özetlenmiştir (13).

Yer fıstığı yükleme testi sonrasında:

- Eğer çocuk verilmesi planlanan dozun tamamını almış ve herhangi bir reaksiyon görülmemişse; Aileye haftada 6 g, 3 öğüne bölünecek şekilde fıstık proteini tüketebileceği konusunda bilgi verilmelidir.

- Eğer çocuk yüklemenin yarısından fazlasını tamamlayabilmişse (3. dozun tamamını almış, 4 ve 5. dozları alamamış); Aileye hastanede yiyebildiği kadar fıstık proteini verebileceğini ve eğer tolere ederse yaşı arttıkça artırılacağı konusunda bilgi verilmelidir.
- Eğer çocuk, 1. ve 2. dozları tolere etmiş ancak 3. dozu alamamışsa; Fıstık eliminasyonuna devam edilmeli ve başka bir zamanda testin tekrarlanması gerektiği konusunda aileye bilgi verilmelidir.

Eğer çocuk test sırasında alerjik reaksiyon göstermişse; fıstık eliminasyonuna devam edilmeli, besin alerjisi acil müdahale planı aileye anlatılmalı, alerjik reaksiyonların belirti ve bulguları hakkında aileye ayrıntılı bilgi verilmeli, 2 adrenalin oto enjektörü reçete edilmeli ve aileye kullanımı konusunda detaylı eğitim verilmelidir.

Tablo 19.1. Yumuşak fıstık ezmesi püresi ile yükleme testi (3.96 g fıstık proteini içerecek şekilde)

Basamaklar	Fıstık ezmesi miktarı (g)	Fıstık proteini miktarı (g)	Sebze veya meyve püresi miktarı (1 tatlı kaşığı=5 gram)
1	0.67	0.15	1/2 tatlı kaşığı (2.5 g)
2	1.33	0.29	3/4 tatlı kaşığı (3.75 g)
3	2.67	0.59	1 tatlı kaşığı (5 g)
4	5.33	1.17	2 tatlı kaşığı (10 g)
5	8	1.76	4 tatlı kaşığı (20 g)
Toplam kümülatif miktar (g)	18 g	3.96 g	

Tablo 19.2. Yumuşak inceltilmiş fıstık ezmesi ile yükleme testi örneği (3.96 g fıstık proteini içerecek şekilde)

Basamaklar	Fıstık ezmesi miktarı (g)	Fıstık proteini miktarı (g)	Sıcak su miktarı (1 tatlı kaşığı=5 ml)
1	0.67	0.15	1/8 tatlı kaşığı (0.6 ml)
2	1.33	0.29	1/4 tatlı kaşığı (1.25 ml)
3	2.67	0.59	1/2 tatlı kaşığı (2.5 ml)
4	5.33	1.17	1 tatlı kaşığı (5 ml)
5	8	1.76	1 1/2 tatlı kaşığı (7.5 ml)
Toplam kümülatif miktar (g)	18 g	3.96 g	

Tablo 19.3. Fıstık unu ya da fıstık ezmesi tozu ile yapılan yükleme testi örneği (3.88 g fıstık proteini içerir)

Basamaklar	Eşdeğer ağırlığı (g)	Fıstık proteini miktarı (g)	Sıcak su miktarı (1 tatlı kaşığı=5 ml)
1	0.25	0.13	1/2 tatlı kaşığı (2.5 ml)
2	0.5	0.25	1 tatlı kaşığı (5 ml)
3	1.0	0.5	2 tatlı kaşığı (10 ml)
4	2.0	1.0	3 tatlı kaşığı (15 ml)
5	4.0	2.0	6 tatlı kaşığı (30 ml)
Toplam kümülatif miktar (g)	7.75 g	3.88 g	

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin oral BYT'inde verilmesi önerilen ilk dozlar fıstık ve fındık için 0.1 mg'dır. Ancak 0.1 mg kuruyemişi hassas teraziler ile bile tartmak pratik açıdan zor olacağından, büyük çocuk ve erişkin hastalar için mukozaya değdirilerek başlanması ve sonraki basamakta 1 mg ile devam edilmesi önerilebilir. Daha büyük yaştaki çocuklarda kullanılabilir, ön hazırlık gerektirmeden doğrudan yer fıstığı taneleri kullanılarak yapılan yer fıstığı besin yükleme testi örneği Tablo 19.4'te ve Resim 19.1'de verilmiştir (14).

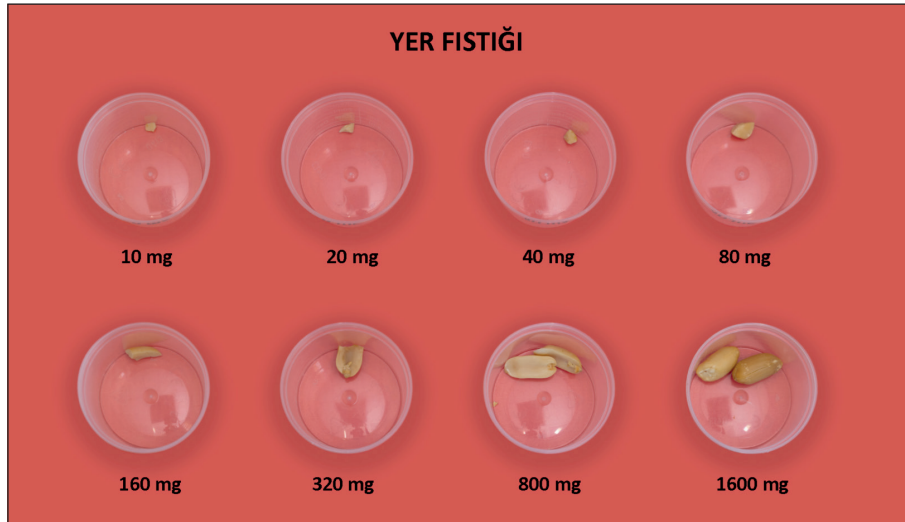
B. Çift kör plasebo kontrollü yer fıstığı yükleme testi

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde kullanılacak materyalin iyi dokümente edilmesi gerekmektedir. Fıstık proteininin formu ve kaynağı bilinmeli, verilecek miktar hastanın alabileceği minimum miktara indirilenecek şekilde hazırlanmış olmalıdır. Özellikle yüksek yağ içerikli gıdalarla kullanıldığında yavaş sindirim nedeniyle alerjik reaksiyonların erken belirtileri maskelenebilmekte ve ardından ciddi reaksiyonlar gelişebilmektedir (18).

Tablo 19.4. Büyük çocuklar ve erişkinlerde kullanılabilir doğrudan yer fıstığı ile açık yükleme testi örneği

Basamaklar*	Bir basamakta verilen yer fıstığı miktarı (mg)	Bir basamakta verilen yer fıstığı protein miktarı (mg)	Bir basamakta verilen yer fıstığı miktarı (adet)
1	Eser	Eser	Bir parça fıstık tanesi kesilerek alt ağız mukozasına temas ettirilir
2	10	2.4	Yarım yer fıstığının 1/16'sı yedirilir
3	20	4.8	Yarım yer fıstığının 1/8'i yedirilir
4	40	9.6	Yarım yer fıstığının 1/4'ü yedirilir
5	80	19.2	Yarım yer fıstığının 1/2'si yedirilir
6	160	38.4	Yarım yer fıstığının tamamı yedirilir
7	320	76.8	1 tam yer fıstığı (2 yarım) yedirilir
8	800	192	2 1/2 yer fıstığı yedirilir
9	1600 *	384*	5 tam yer fıstığı yedirilir*
Toplam kümülatif miktar (mg)	3030 mg=3 g	727.2 mg	

Vlieg-Boerstra BJ ve ark. 5 ile 7 adet yer fıstığının yaklaşık 2000 mg'a eşdeğer ağırlıkta olduğunu belirtmişlerdir. Böylelikle 1 adet yer fıstığının ağırlığının 285-400 mg arasında değiştiği kabul edilebilir (15). Aynı yazarın bir başka makalesinde 3 adet yer fıstığının ağırlığı 1200 mg olarak kabul edilmiştir (16). Bu iki yayından yola çıkarak burada bir adet yer fıstığının ağırlığı yaklaşık 320 mg olarak kabul edilmiştir. 100 gram yer fıstığında ise yaklaşık 24 gram yer fıstığı proteini mevcuttur (17). *Son basamak atlanabilir



Resim 19.1. Yer fıstığı ile açık BYT örneği

Tablo 19.5'te Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi ile Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin birlikte hazırlanmış olduğu çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testleri hakkındaki konsensus raporunda önerilen yer fıstığı yükleme testi şeması mevcuttur. Bu tabloda, fıstık ezmesi ve fıstık unu kullanılarak yapılan yükleme testinde önerilen doz artış basamakları detayları ile gösterilmiştir (18). Tablo 19.6'da ise, çocuklarda besin

alerjisi tanısı için kullanılan ÇKPKBYT'lerinde yer fıstığı için önerilen doz artış şeması verilmiştir (15).

Literatürde, yer fıstığının gizlenmesi ve benzer tat, kıvam ve görünümde plasebonun hazırlanması için önerilen iki farklı tarif aşağıda verilmektedir (19). Bu tariflerden birincisi iyi tolere edilerek kullanılmış ve fıstık tadını iyi derecede gizleyebildiği belirtilmiştir (19).

Tablo 19.5. Fıstık ezmesi ve fıstık unu kullanılarak yapılan besin yükleme testinde önerilen doz artış basamakları

Basamaklar	%24 protein içerikli yer fıstığı ezmesi (mg)	%50 protein içerikli yer fıstığı unu (mg)	Yer fıstığı protein içeriği (mg)
1	12.5 mg	6 mg	3 mg
2	41.7 mg	20 mg	10 mg
3	125.0 mg	60 mg	30 mg
4	416.7 mg	200 mg	100 mg
5	1250 mg	600 mg	300 mg
6	4166.7 mg	2000 mg	1000 mg
7	12500 mg	6000 mg	3000 mg
Toplam kümülatif doz (g)	18512 mg (18.5 g)	8886 mg (8.88 g)	4443 mg (4.44 g)

(18 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 19.6. Çocuklarda besin alerjisi tanısı için kullanılan ÇKPKBYT'inde yer fıstığı için önerilen protokol

Basamaklar	Bir basamakta verilen yer fıstığı miktarı (mg)	Bir basamakta verilen yer fıstığı protein miktarı (mg)
1	6	1.75
2	12	3.5
3	48	14
4	241	70
5	480	130
6	1206	350
Toplam kümülatif miktar	2000 mg (2 g, yaklaşık 5-7 yer fıstığına eşdeğerdir)	570 mg

(15 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tarif 1:

İçerik	Aktif yer fıstığı basamaklarının hazırlanması	Plasebo basamaklarının hazırlanması
Kakao tozu	20 g	20 g
Toz şeker	90 g	90 g
Yulaf ezmesi	80 g	110 g
Nane yağı (damla)	20 damla	20 damla
%80 yağlı süt içermeyen margarin	80 g	80 g
Kavrulmuş ve kalıplaşmış yer fıstığı	30 g	-
Tuz	1 g	2 g
Küp Şeker	1 g	1 g
Toplam miktar	301 g	302 g
Yer fıstığı ve yağ konsantrasyonu (%)	%9.7 / %29	-
Her 10 gramlık porsiyondaki yer fıstığı ve yer fıstığı proteini miktarı	1 g (0.24 g)	-

Tarif 2:

İçerik	Aktif yer fıstığı basamaklarının hazırlanması	Plasebo basamaklarının hazırlanması
Süt içermeyen %70'lik bitter çikolata	50 g	50 g
Toz Şeker	40 g	40 g
Ezilmiş kavrulmuş yulaf	30 g	40 g
Yulaf ezmesi	5 g	15 g
Nane yağı (damla)	20 damla	20 damla
%80 yağlı süt içermeyen margarin	15 g	15 g
Kavurulmuş ve kalıplaşmış yer fıstığı	25 g	-
Tuz	1 g	2 g
Küp Şeker	1 g	1 g
Toplam miktar	166 g	162 g
Yer fıstığı ve yağ konsantrasyonu (%)	%15 / %25	-
Her 10 gramlık servisteki yer fıstığı ve yer fıstığı proteini miktarı	1.5 g (0.35 g)	-

Bu örneklerden başka, Büyüktiryaki ve ark.'nın fındık yükleme testinde uyguladığı maskelemeden yer fıstığında

da faydalanılabilir (20). Yer fıstığı ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi örneği aşağıda verilmiştir.

Aktif (yer fıstığı) basamakların hazırlanması	Plasebo basamaklarının hazırlanması
6 mg yer fıstığı 12 mg pirinç 1/2 bisküvi 1 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 18 mg pirinç 1/2 bisküvi 1 ml karamel şurubu Çikolatalı puding
12 mg yer fıstığı 24 mg pirinç 1/2 bisküvi 1 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 36 mg pirinç 1/2 bisküvi 1 ml karamel şurubu Çikolatalı puding
48 mg yer fıstığı 96 mg pirinç 1/2 bisküvi 1 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 144 mg pirinç 1/2 bisküvi 1 ml karamel şurubu Çikolatalı puding
240 mg yer fıstığı 480 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 720 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding
480 mg yer fıstığı 960 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 1440 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding
1200 mg yer fıstığı 2400 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 3600 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding
2000 mg yer fıstığı 4000 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding	- 6000 mg pirinç 1/2 bisküvi 2 ml karamel şurubu Çikolatalı puding

(20 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Besin yükleme testi sonrası hastayı eve gönderirken öneriler:

Besin alerjisi olmayan çocuklarda besinlerin ne kadar tüketilmesi gerektiği ile ilgili kesin veriler yoktur. Du Toit ve ark. göre, hayatın ilk 5 yılında haftada 3 öğüne bölünmüş olacak şekilde 6 g fıstık tüketilmesi (örn 2 paket yer fıstıklı atıştırmalık (Bamba stik) ya da 5 çay kaşığı -25 g- fıstık ezmesi) önerilmektedir (9). Ailelerle fıstık tüketimi konusundaki düşünceleri mutlaka BYT öncesinde konuşulmalıdır, genel olarak haftada 3 gün düzenli ve kesintisiz olacak şekilde fıstık tüketiminin optimal tüketim şekli olduğu ailelere anlatılmalıdır. Alerji gelişimi riski her zaman var olduğundan besin yükleme testi sonrasında düzenli olarak yer fıstığı tüketmeye başlayan çocukların 3. ve 6. aylarda tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Besin yükleme testi ile yer fıstığını tolere etmiş süt çocuklarında %2.8 oranında sonradan reaksiyon gelişebildiği gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar da BYT sonrasında yeniden fıstık ile karşılaşmada çok nadir olarak alerjik reaksiyon gelişebileceğini raporlamışlardır (21-23). Tekrarlayan alerjik reaksiyon gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber yer fıstığı ile besin yükleme testi negatif olan çocukların yaklaşık 1/3'ünün besinden kaçınmaya devam ettikleri ve negatif yükleme testi sonrası besine yeniden başlamamanın test sonucunun yanlış negatif yorumlanmasına neden olmuş olabileceği öne sürülmektedir (24). Bu nedenle özellikle aile öyküsü olan ve yüksek riskli kabul edilen süt çocuklarında aileler mutlaka bu konuda uyarılmalıdır. Çocuğa bakım veren herkes fıstık tüketimi sonrası gelişebilecek reaksiyonlar konusunda bilgilendirilmeli, ani gelişen reaksiyonlarda sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği öğretilmeli, atopik dermatit ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi kronik süreçlerde kötüleşme olması durumlarında da takip edilen alerji merkezi ile temasa geçmeleri gerektiği hatırlatılmalıdır (13).

KAYNAKLAR

- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
- Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:415-21
- Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:58-70
- Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373-8.
- Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015;70(10):1239-45.
- Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, et al. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:167-73.
- 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;114:1410-7.
- Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(4):720-30.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
- Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): Novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1583-1590
- Purinton N, Chinthrajah RS, Long A, Sindher S, Andorf S, O'Laughlin K et al. Eliciting Dose and Safety Outcomes From a Large Dataset of Standardized Multiple Food Challenges. *Front Immunol*. 2018;9:2057.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J Et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. ; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004 ;59:690-7.
- Bird JA, Groetch M, Allen KJ, Bock SA, Leonard S, Nowak-Wegrzyn AH et al. Conducting an Oral Food Challenge to Peanut in an Infant. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:301-311
- Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47:719-739.
- 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.
- Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:341-6.

17. <http://www.tarim.gov.tr> (erişim tarihi 1 Ağustos 2019)
18. 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.
19. Van Odijk JI, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthén L. Double-blind placebo-controlled challenges for peanut allergy the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005; 60:602–605.
20. 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
21. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, Sampson HA, Sicherer SH. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med* 2002;347:1535-6.
22. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.
23. Boyle RJ, Tang ML. Recurrent peanut allergy may not be prevented by continued peanut ingestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:260-2.
24. van Erp FC, Boot J, Knulst AC, Pasmans SG, van der Ent CK, Meijer Y. Reintroduction failure after negative peanut challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:580-5.

20. CEVİZ YÜKLEME TESTLERİ

Ceviz (*Juglans regia*) içerdiği protein, omega 3, doymamış yağlar ve minerallerin yanı sıra enerji kaynağı olması nedeniyle dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık tüketilmektedir. Çiğ olarak doğrudan tüketiminin yanı sıra ceviz ezmesi, tatlı, salatalarda ve et yemeklerinde kullanılmaktadır. Genellikle erken çocukluk döneminde beslenme diyetlerine eklenmektedir (1). Süt ve yumurta alerjilerinin aksine, kuruyemiş alerjilerinin çok azına karşı zamanla tolerans gelişir (2).

Kuruyemiş alerjisi toplumda genel olarak %0.5-1 oranında görülmektedir (3, 4). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ülkemizde kuruyemiş alerji sıklığı %0.1 olarak bulunmuştur (5). Ceviz alerjisi görülme sıklığı ise bilinmemektedir. Çocuklarda yaşla birlikte ceviz alerjisi görülme sıklığı artmaktadır (3). Cevizde alerjik reaksiyona neden olan proteinler Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3, Jug r 4, Jug r 5, Jug r 6, Jug r 7 ve Jug r 8'dir (6). Jug r 1

major alerjen proteindir, şiddetli alerjik reaksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir (7, 8). Ceviz alerjisi olan kişilerde diğer kuruyemişler özellikle pıkan ve sonra fındık, kaju, yer fıstığı ve antep fıstığı ile çapraz reaksiyon gelişebilir (9-11).

A. Ceviz yükleme testi

Yenilebilen 100 gram ceviz ortalama 14.57 g (13.62-15.11 g) protein içermektedir (12). Günlük ortalama kişi başına tüketilen ceviz 30-40 g olup 6-7 adet cevize denk gelmektedir (11). Bir çalışmada ceviz alerjisi olan erişkinlerin en az %50'sinde alerjik reaksiyonu başlatacak eşik değer miktarı 590-625 mg protein olarak saptanmış; en düşük eşik değer (alerjik popülasyonun %5'inde) 3.1-4.1 mg olarak bulunmuştur (13). Yer fıstığı ve fındık ile karşılaştırıldığında (sırasıyla; yer fıstığı 0.5-1.5 mg, fındık 1.2-2.6 mg), ceviz için belirlenen alerjik reaksiyona neden olan eşik değerler daha yüksektir (13). Çocuklarda ceviz için eşik değer tam olarak henüz belirlenmese de, 13 çocuk hastada yapılan çalışmada 0.9-350 mg arasında değişen fırınlanmış ceviz protein miktarı ile alerjik reaksiyon saptanmıştır (14).

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin BYT'indeki verilmesi önerilen başlangıç dozlar fıstık ve fındık için 0.1 mg, yumurta 1 mg, buğday 100 mg, soya 1 mg'dır (15). Ancak bu dozlar pratikte uygulanan dozlardan düşüktür, özel ekipman olmaksızın ölçümü mümkün değildir. Hastada çok az miktarda gıda ile şiddetli alerjik reaksiyon riski varlığında veya alerjik eşik değerinin tespiti için bu dozların kullanılması önerilmektedir (11). Ceviz için belirlenen bir başlangıç dozu yoktur. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology) PRACTALL rehberine göre doz önerisi genel olarak 20 dakika aralıklarla semi-logaritmik olarak 3, 10, 30, 100, 300, 1000 mg protein içeriği şeklindedir (10). Kişinin cevizi ne kadar tükettiği, tüketim formu ve ortaya çıkan alerjik reaksiyon şiddeti ve hastanın tüketebileceği ceviz miktarı dikkate alınarak, nasıl bir yükleme testi uygulanacağına karar verilmelidir. Ceviz için literatürde standart yükleme test dozları henüz belirlenmemiştir. Burada, yukarıdaki öneriler temelinde fındık yükleme testi için önerilen dozlar modifiye edilerek ve alerjen eşik ceviz protein düzeyleri dikkate alınarak örnek yükleme testi hazırlanmıştır (16).

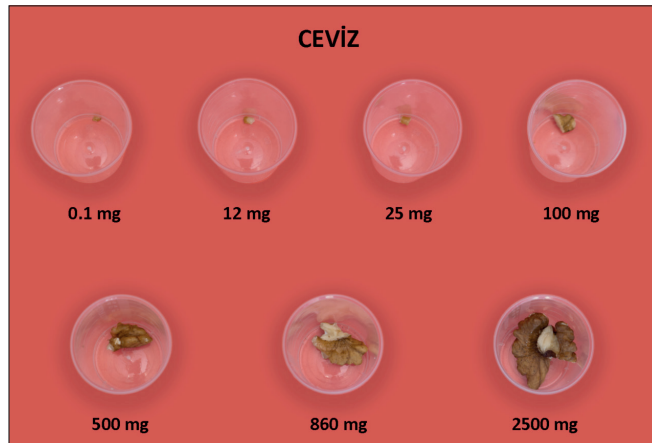
B. Düşük doz ceviz yükleme testi

Kuru gıdalarda genel önerilen kümülatif yükleme dozu günlük 8-10 gramdır (11). Japon Besin Alerji Kılavuzunda kuruyemişler besin yüklemesi için kümülatif doz 0.1-1 g olarak önerilmektedir (17). Büyüklüğüne göre değişmekle birlikte ortalama bir ceviz içi 4-5 gramdır. Burada 4 gram ceviz ile düşük doz yükleme testi protokolü hazırlanmıştır. Ceviz yükleme testinde; total doz 25-30 parça olarak ezilerek hassas tartı ile hazırlanmalıdır. Tablo 20.1'de belirtilen ilk iki basamak, hastanın daha önceki maruziyet miktarına ve alerjik reaksiyonun şiddetine göre protokole eklenebilir (Resim 20.1). 4 gram ile yapılan bu yükleme testinde reaksiyon görülmeyen hastalarda günlük ceviz tüketimi

Tablo 20.1. Düşük doz (4 g) ceviz yükleme test protokolü

Basamak	Ceviz (mg)	Protein içeriği (mg) (%15)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktar
2	0.1 mg	0.015 mg
3	12 mg	1.8 mg
4	25 mg	3.75 mg
5	100 mg	15 mg
6	500 mg	75 mg
7	860 mg	129 mg
8	2500 mg	375 mg
Toplam kümülatif miktar	4000 mg (4 g)	600 mg ceviz proteini

Toplam kümülatif ceviz dozu 4 g; yaklaşık 1 adet ceviz. Tüketilen 100 g cevizde 15 gram protein olduğu kabul edilmiştir.



Resim 20.1. Ceviz ile düşük doz açık BYT örneği

sırasında (30 gram) alerjik reaksiyon görülebileceği bilinmelidir. Bu nedenle düşük doz ceviz yükleme testi negatif sonuçlanan hastalar kazara küçük miktarlarda ceviz ile karşılaşmalarında reaksiyon geliştirmeyecekleri söylenebilir. Ancak 1 adet cevizden daha fazla yediği takdirde halen risk vardır.

C. Yüksek doz ceviz yükleme testi

Günlük ortalama bir kişinin alması önerilen ceviz miktarı 30-40 g olup yaklaşık 6-7 adet cevizle denk gelmektedir (11). Ceviz alerjisi olan hastalarda yapılan bir desensitizasyon çalışmasında, günde 4000 mg (4 g) ceviz proteinini reaksiyon olmadan tüketebilen hastalar cevizle desensitize kabul edilmiştir (1). Burada yüksek doz açık ceviz yükleme testinde bir kişinin ortalama bir günde tükettiği 30 g (ortalama 6-7 adet ceviz) ve 4500 mg ceviz proteinin verilmesi planlanmıştır. Toplam verilecek ceviz miktarı semi-logaritmik artacak şekilde 5 doz halinde; %1, %3, %10, %30 ve geriye kalan (%56) olarak hazırlanmıştır (10). Tablo 20.2'de belirtilen ilk iki basamak, hastanın daha önceki maruziyet miktarına ve alerjik reaksiyonun şiddetine göre protokole eklenebilir.

Tablo 20.2. Yüksek doz (30 g) ceviz yükleme testi

Basamak	Ceviz (mg)	Protein içeriği (mg)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktar
2	0.1 mg	0.015 mg
3	300 mg	45 mg
4	900 mg (1 cevizin yaklaşık 1/5'i)	135 mg
5	3000 mg (1 cevizin yaklaşık 1/2'i)	450 mg
6	9000 mg (Yaklaşık 2 ceviz)	1350 mg
7	16800 mg (Yaklaşık 3 ceviz)	2520 mg
Toplam kümülatif doz	30000 mg (30 g; Yaklaşık 6-7 ceviz)	4500 mg (4.5 g)

Kümülatif ceviz dozu 30 g; yaklaşık 6-7 ceviz, kümülatif protein 4500 mg'dir. Tüketilen 100 g cevizde 15 g protein olduğu kabul edilmiştir.

D. Çift kör plasebo kontrollü ceviz yükleme testi

Çift kör plasebo kontrollü yükleme testi; eşik alerjen dozu saptamak ve tanı amacıyla kullanılır. Seçilmiş hastalarda ve bilimsel çalışmalar için yapılmaktadır (18). Literatürde fındık için önerilen dozlar (16) ve fındık için uygulanmış yöntem (19) ceviz için adapte edilerek ÇKPKBYT için örnek protokol aşağıda sunulmuştur. Hazırlanan dozlar tek/çift kör plasebo kontrollü yükleme testi için kulla-

nılabilir. Kullanılan ceviz miktarının iki katı kadar haşlanmış kırık pirinç, 1-2 ml karamel veya vanilya şurubu, 1/2-1 adet bisküvi ve hastanın yiyebileceği miktar dikkate alınarak patates püresi veya çikolatalı puding ile örnek protokol hazırlanmıştır (19). Düşük riskli hastalarda 6 mg ceviz içeren ilk basamak atlanarak ikinci basamaktan başlanabilir, yüksek riskli hastalarda ise son basamaktaki 4000 mg ceviz verilmeyebilir. Tüm basamakları geçen hastalarda yüksek doz açık ceviz yükleme testi (Tablo 20.2) yapılarak günlük tüketimde ceviz tamamen serbest bırakılabilir.

Aktif (Ceviz) basamakların hazırlanması		Plasebo basamaklarının hazırlanması
6 mg ceviz		-
12 mg pirinç	1. basamak	18 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
12 mg ceviz		-
24 mg pirinç	2. basamak	36 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
25 mg ceviz		-
50 mg pirinç	3. basamak	75 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
100 mg ceviz		-
200 mg pirinç	4. basamak	300 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
500 mg ceviz		-
1000 mg pirinç	5. basamak	1500 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
860 mg ceviz		-
1720 mg pirinç	6. basamak	2580 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
2500 mg ceviz		-
5000 mg pirinç	7. basamak	7500 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
4000 mg ceviz		-
8000 mg pirinç	8. basamak	12000 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding

(19 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

KAYNAKLAR

1. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, Levy MB, Epstein-Rigbi N, Pontoppidan B, et al. Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:312-321.
2. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087-1093.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025.
4. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-1326.
5. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1027-1035.
6. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Available online: <http://www.allergen.org> (Erişim tarihi: 4 Ağustos 2019)
7. Lee J, Jeong K, Jeon SA, Lee S. Component resolved diagnosis of walnut allergy in young children: Jug r 1 as a major walnut allergen. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019. Jun 4. doi: 10.12932/AP-161118-0443. [Epub ahead of print]
8. Costa J, Carrapatoso I, Oliveira MB, Mafra I. Walnut allergens: molecular characterization, detection and clinical relevance. *Clin Exp Allergy* 2014;44:319-341.
9. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-1025.
10. 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.
11. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy A, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-383.
12. <http://www.turkomp.gov.tr/> (Erişim tarihi: 4 Ağustos 2019)
13. Blankstijn MA, Remington BC, Houben GF, Baumert JL, Knulst AC, Blom WM et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:376-380.
14. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruijzinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-179.
15. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
16. 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.
17. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy TJSOPA, Clinical Immunology TJSOA. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 2017;66:248-264.
18. Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vazquez-Cortes S, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy* 2015;70:576-584.
19. 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.

21. KAJU YÜKLEME TESTLERİ

Kaju fıstığı (*Ancardium occidentale*), Anacardiaceae ailesine ait, böbrek şekilli, tarihsel olarak kuruyemiş olarak sınıflandırılmış bir çeşit tohumdur. İlk kez 16. yüzyılda Portekizler tarafından Brezilya'nın kuzey doğusunda bulunmuştur. Toksik bir katman olan bir kabuk ile çevrilidir, bu nedenle tüketilmeden önce kavrulmalıdır (1). Kajunun büyük çoğunluğu kuruyemiş olarak tüketilmekle birlikte tereyağı, soslar, şeker, çikolata ve dondurmalarda da yer almaktadır. Son 50 yılda dünyada kaju üretimi yaklaşık 10 kat artmıştır (2). Ülkemizde üretimi yoktur, ancak değişen tüketim alışkanlıklarına paralel olarak tüketiminin her geçen gün arttığı tahmin edilmektedir.

Literatürde kaju alerjisi sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Kuruyemiş alerjilerinin %0.2-50'sini oluşturduğu görülmüştür (3). Yapılan çalışmalarda kaju ile duyarlanma ve alerji için etnik farklılıkların etkili olabileceği bulunmuştur. Güney Asyalı çocuklarda kaju alerjisi gelişme olasılığının diğer popülasyonlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (4). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise 4 yaşından küçük çocuklarda kaju ile duyarlanma oranı 8/10000 olarak bulunmuştur (5). Ülkemizde sıklıkla ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Hatta ülkemizde besin ve kuruyemiş alerjilerini araştıran çalışmalarda kullanılan test panellerinde kaju ya yer verilmemiş olduğu görülmektedir (6-9).

Yakın zamanda ülkemizde antep ve kaju fıstığı alerjilerini araştıran ilk araştırmada klinik gözleme dayanarak bu iki ağaç yemişi alerjisinin artmış olabileceği öne sürülmüştür (10). Bugüne kadar gerçekleştirilen araştırmalar ve klinik uygulamadaki gözlemler nadir görülen antep fıstığı alerjisinin arttığını göstermektedir ki bu durum kaju tüketim alışkanlıklarındaki değişime paralel olarak gelişiyor olabilir. Diğer bir ifade ile aralarında yüksek oranda çapraz reaksiyon olan bu iki alerjinin artışından primer olarak kaju karşılaşmasının/duyarlılığı sorumlu olabilir.

Kajuda bulunan majör alerjenler tohum proteinleri olan Ana o 1, Ana o 2 ve Ana o 3 proteinleridir. Ana o 1 en büyük olan proteindir, ısı ve proteazlara dirençlidir (1). Bazı çalışmalarda Ana o 3 sIgE'nin pozitif BYT ile uyumlu olduğu bulunmuştur (11, 12). Ana o 3'e ek olarak Ana o 1 ve Ana o 2'nin de alerji ile toleransı ayırt etmede etkili olduğu gösterilmiştir (13).

Kaju, antep fıstığı ve mango Anacardiaceae ailesine ait olması nedeniyle botanik olarak ilişkilidir ve IgE inhibisyon testlerinde antep fıstığı (Pis v 1, 2 ve 3) ile kaju arasında yüksek serolojik çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (1). Laboratuvar testlerine ek olarak klinik olarak da antep fıstığı ve kajunun çapraz reaksiyon gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır (14, 15). Kaju alerjili kişilerde antep fıstığından sonra ceviz, pıkan ve diğer kuruyemişler ile de reaksiyon görülme riski vardır.

Kaju ile alerjik reaksiyonda en sık tutulan organ deridir. Bunu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem ile ilgili bulgular izlemektedir (1). Diğer besinlerden farklı olarak kaju alerjisinde gastrointestinal semptomların daha sık olduğu gösterilmiştir (1,16). Kaju ile gelişen alerjik reaksiyonlar diğer kuruyemişler ile benzer şekilde ağır olmaktadır, hatta çocuk ve adolesanlarda fatal olabilmektedir (1). Kaju ile gelişen alerjik reaksiyonlarda vizing gelişimi ve kardiyovasküler sistem bulgularının yer fıstığı ile gelişen reaksiyonlara göre daha ağır olduğunu ve daha fazla adrenalin uygulaması gerektirdiğini gösteren çalışmalar vardır (17).

Kaju alerjisi tanısı konulması için DPT, sIgE ölçümü ve son dönemde gündeme gelen Ana o 1, Ana o 2 ve Ana o 3 düzeyi ölçümü kullanılmaktadır. Ancak altın standart yöntem ÇKPKBYT'dir (18).

Kaju fıstığı alerjisi olan 31 çocuğun irdelendiği bir araştırmada %5 çocukta objektif semptomları tetikleyen minimum eşik dozun (ED₀₅) 7.41 mg kaju fıstık proteini olduğu bulunmuştur. Herhangi bir semptomu tetikleyen doz ise bunun 1/23'ü yani 0.32 mg kaju fıstığı proteini olarak bulunmuştur. Yetişkinlerde bu konuda yeterli veri yoktur ve farklı bir veri elde edilene kadar besinlerin ağaç yemişleri dolayısı ile de kaju fıstığı içermiyor kabul edilebilmesi için izin verilen maksimum protein miktarı 0.1 mg'dır (14).

A. Açık kaju yükleme testi

Literatürde kaju ile yapılan BYT'lerin standardize olması amacıyla ÇKPKBYT yapıldığı görülmektedir (11-13). Bu nedenle açık yükleme testindeki dozlar plasebo kontrollü testlerden uyarlanmıştır. Dört yaşından küçük çocuklarda fazla miktarda alımı engellemek amacıyla ilk 7 basamak verilmektedir (16, 19). Literatürde sadece cilt ve mukoza ile temas sonrasında alerjik reaksiyon ve anafilaksi gelişen vakalar olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda yükleme testine mukozaya değdirme ile başlanabilir (20). Kaju'nun 100 g'da 18 g kaju proteini vardır, 1 adet kaju ise yaklaşık 700 mg (0.7 g)'dır ve ve 12.6-14.4 kaju proteini içerir. Anafilaksi riski yüksek hastalarda kuruyemişlerde mukozaya değdirme ve sonrasında 0.1 mg ile başlanması önerilir. Bu basamaklar Tablo 21.1'e ilk basamaklar olarak italik eklenmiştir. İstenirse atlanarak kaynaktaki belirtildiği üzere doğrudan 5.5 mg kaju ile başlanabilir.

B. Çift kör plasebo kontrollü kaju yükleme testi

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde zencefilli ekmek, fıstık, fındık aroması kajunun gizlenmesi için kullanılmaktadır. Yaklaşık 120 g ağırlığında zencefilli ekmek yapılarak 8 dozluk yükleme testinde hastaya verilir. Son basamaktaki doz ilk 7 basamak bittikten sonra ekmek içinde kalan kaju protein miktarına göre hesaplanmıştır. Dört yaşından küçük çocuklarda ilk 7 basamak, büyük çocuklarda ise toplam 8 basamak 30 dakika aralıklarla verilmektedir. Sekiz basamak sonunda toplam 22 adet kaju, 3180 mg kaju proteini hastaya verilmektedir (16, 19).

Anafilaksi riski yüksek hastalarda kuruyemişlerde mukozaya değdirme ve sonrasında 0.1 mg ile başlanması önerilir. Bu basamaklar Tablo 21.3'e birinci ve ikinci dozlar olarak italik eklenmiştir. İstenirse atlanarak kaynaktaki belirtildiği üzere doğrudan 7 mg kaju ile başlanabilir.

Tablo 21.1. Açık kaju yükleme testinde önerilen kaju miktarı ve kaju proteini

Basamaklar*	Bir basamakta verilen kaju miktarı (mg)	Bir basamakta verilen kaju protein miktarı (mg)
1	Mukozaya değdirme	Eser miktarda
2	0.1 mg	0.018 mg
3	5.5	1
4	16.7	3
5	55.5	10
6	166.7 (yaklaşık 1 kajunun 1/5'i)	30
7	555.5 (yaklaşık 1 adet kajunun 4/5'i)	100
8	1666 (yaklaşık 2 adet kaju)	300
9	5555 (yaklaşık 8 adet kaju)	1000
10*	8644 (yaklaşık 12 adet kaju)	1556
Toplam kümülatif miktar (g)	16660 mg (16.6 g) (yaklaşık 24 adet kaju)	3000 mg (3 g)

1 adet kaju: yaklaşık 700 mg, *4 yaşından küçük çocuklarda son basamağın (8644 mg kaju) verilmesine gerek yoktur. (Ülkemizde kendi gözlemlerimize göre 1 adet kaju tartıldığında 1200 gram olarak saptanmıştır. Bu nedenle adet ile değil tartarak yapmanız daha ideal olacaktır.)

Tablo 21.2. Kajunun gizlenmesi için zencefilli ekmeğin hazırlanması

Aktif	Plasebo
30 g yumuşak kahverengi şeker	30 g yumuşak kahverengi şeker
6 g süt içermeyen margarin	6 g süt içermeyen margarin
42 g buğday unu	42 g buğday unu
15 g ezilmiş kaju	0.36 ml fındık aroması
0.12 ml yer fıstığı aroması	0.12 ml yer fıstığı aroması
36 ml pirinç sütü	30 ml pirinç sütü
0.12 g tuz	0.12 g tuz
3.6 g zencefilli ekmeğin baharat karışımı	2.4 g zencefilli ekmeğin baharat karışımı
7.2 g kurutulmuş Hindistan cevizi	7.2 g kurutulmuş Hindistan cevizi
7.2 ml şeker pancarı şurubu	7.2 ml şeker pancarı şurubu

Bu tarif ile yaklaşık 120 g ağırlığında zencefilli ekmeğin yapılmış olur.

Tablo 21.3. Çift kör plasebo kontrollü kaju yükleme testinde önerilen kaju miktarı ve kaju proteini

Basamaklar*	Zencefilli ekmeğin miktarı (g)	Bir basamakta verilen kaju miktarı (mg)	Bir basamakta verilen kaju protein miktarı (mg)
1	-	Mukozaya değdirme	Eser miktarda
2	-	0.1 mg	0.0018 mg
3	0.056	7	1
4	0.112	14	3
5	0.392	49	10
6	1.120	140 (yaklaşık 1 kajunun 1/5'i)	30
7	3.920	490 (yaklaşık 1 adet kajunun 2/3'ü)	100
8	11.20	1400 (yaklaşık 2 adet kaju)	300
9	39.2	4900 (yaklaşık 7 adet kaju)	1000
10*	67.2	8400 (yaklaşık 12 adet kaju)	1736
Toplam kümülatif miktar		15400 mg (15.4 g) (yaklaşık 22 adet kaju)	3200 mg (3.2 g)

1 adet kaju: yaklaşık 700 mg, *4 yaşından küçük çocuklarda son basamağın (8400 mg kaju) verilmesine gerek yoktur. (Ülkemizde kendi gözlemlerimize göre 1 adet kaju tartıldığında 1200 gram olarak saptanmıştır. Bu nedenle adet ile değil tartarak yapmanız daha ideal olacaktır.)

KAYNAKLAR

1. van der Valk JP, Dubois AE, Gerth van Wijk R, Wichers HJ, de Jong NW. Systematic review on cashew nut allergy. *Allergy*. 2014;69:692-698.
2. Azam-Ali SH, J.E., Small-scale Cashew Nut Processing. Sri Lanka: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2001.
3. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:54.
4. Luyt DK, Vaughan D, Oyewole E, Stiefel G. Ethnic differences in prevalence of cashew nut, pistachio nut and almond allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:651-654.
5. Tariq SM, Stevens M, Matthews S, Ridout S, Twiselton R, Hide DW. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *BMJ*. 1996;313(7056):514-7.
6. 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.
7. Civelek E, Cakir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary school children: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:280-288
8. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1027-1035.
9. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, Çakır B, Kocabaş CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:456-462.
10. Cetinkaya PG, Esenboğa S, Sahiner UM, Soyer OU, Buyuktiryaki B, Birben E et al. Pistachio and Cashew Nut Allergy in Childhood: Predictive Factors Towards Development of a Decision Tree. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2019 Jul 16, doi: 10.12932/AP-281018-0429.
11. Lange L, Lasota L, Finger A, Vljajnic D, Büsing S, Meister J, Broekaert I et al. Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children. *Allergy*. 2017;72:598-603.
12. Sato S, Movérare R, Ohya Y, Ito K, Nagao M, Borres MP, Ebisawa M. Ana o 3-specific IgE is a predictive marker for cashew oral food challenge failure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May 17. pii: S2213-2198(19)30460-X.
13. van der Valk, J.P., et al., sIgE Ana o 1, 2 and 3 accurately distinguish tolerant from allergic children sensitized to cashew nuts. *Clin Exp Allergy*, 2017;47:113-120.
14. Willison LN, Tawde P, Robotham JM, Penney RM 4th, Teuber SS, Sathe SK et al. Pistachio vicilin, Pis v 3, is immunoglobulin E-reactive and cross-reacts with the homologous cashew allergen, Ana o 1. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1229-1238.
15. Noorbakhsh R, Mortazavi SA, Sankian M, Shahidi F, Tehrani M, Azad FJ et al. Pistachio allergy-prevalence and in vitro cross-reactivity with other nuts. *Allergol Int*. 2011;60:425-432.
16. van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Dubois AE, de Groot H, Reitsma M, Vlieg-Boerstra B et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study in Children Sensitised to Cashew Nut. *PLoS One*. 2016;11;11:e0151055.
17. Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy*. 2007;62:913-916.
18. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:719-739.
19. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy*. 2011;66:948-954.
20. Davoren M, Peake J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. *Arch Dis Child*. 2005;90:1084-1085.

22. ANTEP FISTIĞI YÜKLEME TESTİ

Antep fıstığı, Anacardiaceae ailesinin alt grubu olan *Pistacia* türüne ait bir kuruyemiştir. Antep fıstığı (*Pistacia vera*), en içte yenilebilir tohumu çevreleyen 3 ayrı katman kabuğu olan tek çekirdekli meyvedir (1). Kavrulmuş ve tuzlanmış olarak doğrudan kuruyemiş olarak tüketilmekle birlikte et ürünleri, çikolata, dondurma ve şekerlemelerin içerisinde de lezzet vermek amaçlı konulmaktadır (2). Dünyada üretiminin büyük çoğunluğu İran, Amerika ve Türkiye'de yapılmaktadır (3). Antep fıstığı alerjisi görülme sıklığı farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Avrupa'dan Fransa, İsveç, Finlandiya ve İngiltere'den olmak üzere toplam 4 çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda besin alerjileri arasında antep fıstığı alerjisinin sıklığı %2-27 arasında değiştiği görülmüştür (4-6). Deri prik testi sonuçları baz alınarak yapılan bir çalışmada özellikle huş ağacı duyarlılığı olan hastaların yarısından fazlasında antep fıstığı alerjisi olduğu gösterilmiştir (7). Kaju alerjisi ile benzer şekilde antep fıstığı alerjisinin de gelişme riskinin Güney Asyalı çocuklarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizden 2013 yılında 11-15 yaş arasındaki yaklaşık 10000 vakanın dahil edildiği okul taraması ile yapılan bir çalışmada besin alerjisi sıklığının %0.15 olduğu bildirilmiş, BYT ile antep fıstığı alerjisi sadece 1 vakada gösterilmiştir (8). Yakın zamanda ülkemizden Çetinkaya ve ark.'nın antep fıstığı ve kaju alerjilerini inceleyen araştırmasında her iki kuruyemişin de alerji sıklığının arttığı öne sürülmüştür (9).

Antep fıstığında bulunan alerjenler tohum depo proteinleri olan Pis v 1, 2, 3 ve 5'in yanı sıra demir/manganez süperoksit dismutaz ailesine ait olan defans proteini Pis v 4'tür. Pis 2, 3 ve 5 major alerjen, Pis v 1 ve 4 ise minör alerjen olarak sınıflanmıştır (1). Alerjen alt tipi ile klinik bulguların korelasyonunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Antep fıstığı, kaju ve mango Anacardiaceae ailesine ait olması nedeniyle botanik olarak ilişkilidir ve IgE inhibisyon testlerinde antep fıstığı ile kaju arasında yüksek serolojik çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (10). Ancak yapılan bir çalışmada kaju alerjisi olan hastaların hiçbirinde mango ile BYT'inde reaksiyon gelişmemiştir (11). Antep fıstığı ve kajunun çapraz reaksiyon gösterdiğini klinik olarak bildiren çalışmalar da vardır (12,13). Ancak bir başka çalışmada kaju alerjisi olan hastalarda %98 oranında antep fıstığı ile sensitizasyon olmasına karşın sadece %34'ünde BYT ile antep fıstığı alerjisi olduğu gösterilmiş ve kaju alerjisi olan hastalara antep fıstığı eliminasyonu kararı vermek için BYT yapılması önerilmiştir (11).

Diğer besin alerjilerinde olduğu gibi antep fıstığı alerjisi tanısı konulması için deri prik testi, spesifik IgE ölçümü kullanılmaktadır. Ancak altın standart yöntem ÇKPKBYT'dir (14).

A. Açık antep fıstığı yükleme testi

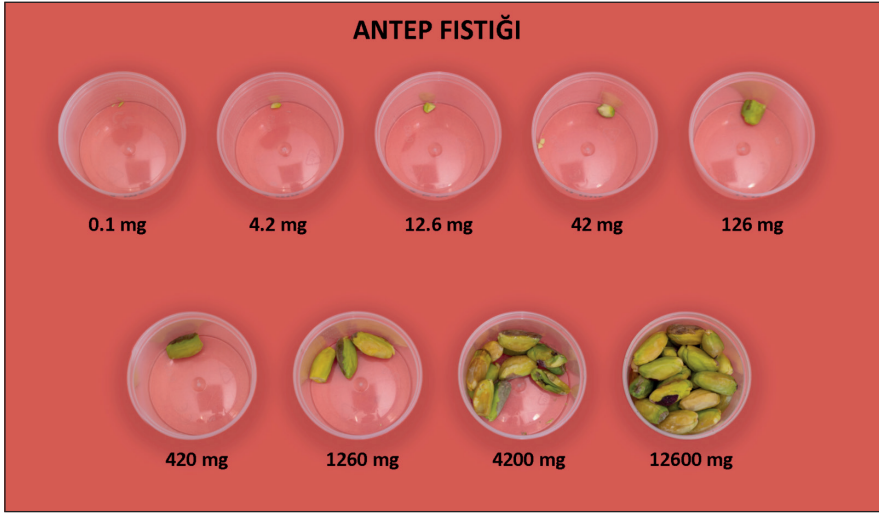
Literatürde antep fıstığı ile yükleme testinde verilmesi gereken antep fıstığı miktarı konusunda tutarlı bir bilgi yoktur. Diğer kuruyemişlerle benzer şekilde 15-30 dakika aralıklarla logaritmik olarak artacak şekilde toplam 500 mg besin proteini verilmesi planlanmış olan çalışmalar vardır (15,16). Kaju ile besin yükleme testi protokolleri ile benzer şekilde toplamda 3180 mg antep fıstığı proteini verilerek BYT yapılmış olan çalışma da mevcuttur (11). Ancak Amerikan Alerji Akademisi ve Avrupa Alerji Klinik İmmünoloji Akademisi tarafından yanlış negatif sonuç olmaması için yükleme testinde verilmesi önerilen en düşük toplam kümülatif protein miktarı 2 gramdır (17). Bu bilgiler dahilinde antep fıstığı yükleme testinde verilmesi gereken miktarlar Tablo 22.1'de ve Resim 22.1'de belirtilmiştir. Anafilaksi riski yüksek hastalarda kuruyemişlerde mukozaya deşdirme ve sonrasında 0.1 mg ile başlanması önerilir. Bu basamaklar Tablo 22.1'de birinci ve ikinci dozlar olarak italik eklenmiştir. İstenirse atlanarak kaynakta belirtildiği üzere doğrudan 4.2 mg antep fıstığı ile başlanabilir.

Tablo 22.1. Açık antep fıstığı yükleme testinde önerilen antep fıstığı miktarı ve antep fıstığı proteini

Basamaklar*	Bir basamakta verilen antep fıstığı miktarı (mg)	Bir basamakta verilen antep fıstığı protein miktarı (mg)
1	Mukozaya deşdirme	Eser miktarda
2	0.1 mg	0.0238 mg
3	4.2	1
4	12.6	3
5	42	10
6	126 (Yaklaşık 1 antep fıstığının 1/5'i)	30
7	420 (Yaklaşık 1 antep fıstığının 1/2'si)	100
8	1260 (Yaklaşık 2 antep fıstığı)	300
9	4200 (Yaklaşık 6 adet antep fıstığı)	1000
10*	12600 (Yaklaşık 18 adet antep fıstığı)	3000
Toplam kümülatif miktar	18665 mg (18.66 g) (Yaklaşık 26 adet antep fıstığı)	4444 mg (4.4 g)

1 adet antep fıstığı yaklaşık 700 mg, 100 gram antep fıstığında yaklaşık 23.8 gram antep fıstığı proteini mevcut.

*4 yaşından küçük çocuklarda son basamağın (10. Basamak 12600 mg) verilmesine gerek yoktur (17 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir). (Ülkemizde kendi gözlemlerimize göre 1 adet antep fıstığı tartıldığında 450 gram olarak saptanmıştır. Bu nedenle adet ile deşil tartarak yapmanız daha uygun olacaktır)



Resim 22.1. Antep fıstığı ile açık BYT örneği

B. Çift kör plasebo kontrollü antep fıstığı yükleme testi

Literatürde ÇKPKBYT için antep fıstığını gizlemede kullanılacak olan yöntemle ilgili ayrıntı verilmemiştir. Bazı kaynaklarda diğer kuruyemişlerle benzer olarak elma püresi, puding veya zencefilli ekmek kullanıldığı

belirtilmiştir (16). Bu nedenle antep fıstığının gizlenmesi ve benzer görünüm, tat ve kıvamda plasebonun hazırlanması için önerilen tarif daha önce fındık yükleme testi için hazırlanan makaleden uyarlanarak Tablo 22.2'de verilmiştir (18).

Tablo 22.2. Antep fıstığının gizlenmesi ve plasebonun hazırlanması

Aktif (gerçek)	Plasebo
1. Örneklerdeki antep fıstığı miktarının iki katı kadar haşlanmış kırık pirinç eklenir.	1. Örnekler, antep fıstığı içeren örneklerdeki antep fıstığı ve pirinç miktarının toplamı kadar pirinç içecek şekilde hazırlanır.
2. Antep fıstığı ve pirinçlerden oluşan tüm örneklere; 1/2 bisküvi [†] ve 1 veya 2 ml karamel şurubu [‡] ilave edilir.	2. Sadece haşlanmış kırık pirinçlerden oluşan bu örneklere 1/2 bisküvi ve 1 veya 2 ml karamel şurubu ilave edilir.
3. Hazırlanan örneklere çikolatalı puding [‡] eklenir.	3. Hazırlanan örneklere çikolatalı puding eklenir.

*Hastanın süt, yumurta alerjisi var ise alerjen içermeyen bisküviler veya evde hazırlanan sütsüz, yumurtasız bisküvi, kraker kullanılabilir.

† Karamel şurubu yerine aroma ve tadı kuvvetli bir meyve püresi (kayısı, hurma, şeftali vb.) eklenebilir.

‡ Hastanın süt, yumurta alerjisi var ise çikolatalı puding yerine soya sütü pudingi veya patates püresi koyulabilir. Patates püresine baharat veya domates sosu eklenirse tat gizlemek daha başarılı olmaktadır.

*4 yaşından küçük çocuklarda ilk 7 basamak verilmektedir.

Aktif (Antep Fıstığı) basamakların hazırlanması*		Plasebo basamaklarının hazırlanması*
4 mg antep fıstığı		-
8 mg pirinç	1. basamak	12 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
12 mg antep fıstığı		-
24 mg pirinç	2. basamak	36 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
42 mg antep fıstığı		-
84 mg pirinç	3. basamak	126 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
1 ml karamel şurubu		1 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
125 mg antep fıstığı		-
250 mg pirinç	4. basamak	375 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
420 mg antep fıstığı		-
840 mg pirinç	5. basamak	1260 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
1250 mg antep fıstığı		-
2500 mg pirinç	6. basamak	3750 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
4200 mg antep fıstığı		-
8400 mg pirinç	7. basamak	12600 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding
12600 mg antep fıstığı		-
25200 mg pirinç	8. basamak	37800 mg pirinç
1/2 bisküvi		1/2 bisküvi
2 ml karamel şurubu		2 ml karamel şurubu
Çikolatalı puding		Çikolatalı puding

(18 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

* Plasebo basamaklarına yeşil renk vermesi için kivi, brokoli, bezelye eklenmesi önerilir. Eklenecek besin hem aktif hemde plasebo karışımına eklendiğinde tat, koku ve doku açısından daha benzer karışımla hazırlanmış olur.

KAYNAKLAR

1. Costa J, Silva I, Vicente AA, Oliveira MBPP, Mafra I. Pistachio nut allergy: An updated overview. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59:546-562.
2. Inés María López-Calleja, S.d.l.C., Isabel González, Teresa García, Rosario Martín, Survey of undeclared allergenic pistachio (*Pistacia vera*) in commercial foods by hydrolysis probe real-time PCR. *Food Control*, 2014. 2014;39:49-55.
3. FAOSTAT, Food and Agriculture Organization of the United Nations – Statistics Division, Rome, Italy. <http://www.fao.org/faostat/en/#home>, 2017 (erişim tarihi: 5 Ağustos 2019).
4. Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children—a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:568-77.
5. Pouessel, G., M. P. Dupond, A. Renard, S. Combes, and A. Deschildre and d.l.d.e.d.N. 2016. , Projets d'accueil individualise pour enfant allergique : analyse au cours de l'annee scolaire 2015–2016. *Revue Fran, caise d'Allergologie* 2016;56 (7–8):503–08.
6. Luyt DK, Vaughan D, Oyewole E, Stiefel G. Ethnic differences in prevalence of cashew nut, pistachio nut and almond allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:651-4.
7. Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy*. 2016;71(4):514-21.
8. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, Çakır B, Kocabaş CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:456-62.
9. Cetinkaya PG, Buyuktiryaki B, Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Factors predicting anaphylaxis in children with tree nut allergies. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:180-186.
10. van der Valk JP, Dubois AE, Gerth van Wijk R, Wichers HJ, de Jong NW. Systematic review on cashew nut allergy. *Allergy*. 2014;69(6):692-8.
11. van der Valk JPM, Bouche RE, Gerth van Wijk R, de Groot H, Wichers HJ, Dubois AEJ et al. Low percentage of clinically relevant pistachio nut and mango co-sensitisation in cashew nut sensitised children. *Clin Transl Allergy*. 2017;20:7:8.
12. Willison LN, Tawde P, Robotham JM, Penney RM 4th, Teuber SS, Sathe SK et al. Pistachio vicilin, Pis v 3, is immunoglobulin E-reactive and cross-reacts with the homologous cashew allergen, Ana o 1. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1229-38.
13. Noorbakhsh R, Mortazavi SA, Sankian M, Shahidi F, Tehrani M, Azad FJ et al. Pistachio allergy-prevalence and in vitro cross-reactivity with other nuts. *Allergol Int*. 2011;60:425-32.
14. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT et al BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:719-73.
15. Andorf S, Borres MP, Block W, Tupa D, Bollyky JB, Sampath V et al. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1325-1334.e4.
16. Sindher S, Long AJ, Purington N, Chollet M, Slatkin S, Andorf S et al. Analysis of a Large Standardized Food Challenge Data Set to Determine Predictors of Positive Outcome Across Multiple Allergens. *Front Immunol*. 2018;27:9:2689.
17. 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.
18. 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;4:265-72.

23. BUĞDAY İLE YÜKLEME TESTLERİ

Triticum aestivum (ekmek buğdayı), farklı iklimlerde kolaylıkla yetiştirilmesi ve yüksek verimliliği nedeniyle dünyada yaygın olarak en çok ekilen ve tüketilen ürünlerden birisidir. Buğdaya karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları alerjik hastalıklara veya Çölyak hastalığı, dermatitis herpatiformise yol açabilir ve bu hastalıkların otoimmün bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda non-Çölyak gluten hipersensitivitesi başlığı altında farklı bir hastalık tanımlanmaktadır. Buğday alerjisi IgE, non-IgE veya her ikisinin birlikte rol aldığı mekanizmalara bağlı olarak gelişebilir. IgE aracılı reaksiyonların neden olduğu klinik tablolar; besin alerjisi, solunum yolu alerjisi (fırıncı astımı ve riniti), buğdaya bağlı egzersizin indüklediği anafilaksi (BBEIA) veya kontakt ürtikerdir. Buğday alerjisi atopik dermatit, BPİES, BPİAP şeklinde de seyredebilir. (1-3).

Buğday çocuklarda en sık alerjiye neden olan besinlerden (süt, yumurta, yer fıstığı ve kabuklu yemişler, soya, kabuklu deniz ürünleri, balık, susam) birisidir. Besin alerjilerinin %11-25'ini oluşturur. Çocukluk çağında görülme sıklığı yaşa, ülkeye göre <0.1% ile 1% arasında değişir (1-5).

Buğdayın kuru ağırlığının %10-15'ini protein kısmı oluşturur. Buğday proteinleri iki grupta toplanabilir: 1) tuzda eriyebilen kısımlar; bu kısımda albümin ve globülin bulunur, toplam proteinin %15-20'sini oluşturur, alfa-

amilaz inhibitörleri (AAI)/ tripsin inhibitörleri ve lipid transfer proteinler (LTP) bu grupta yer alır 2) erimeyen prolaminler; bu kısımda gluten ve gliadin bulunur, buğday proteininin %80'ini oluşturur, bu bölümün yarısı gluten proteindir (1). Buğday proteinlerinin hepsinin alerjik potansiyeli vardır. Bunlardan en iyi bilineni omega-5-gliadin ile BBEIA ilişkisidir. Besin ilişkili atopik dermatitli çocuklarda AAI'lerinin sorumlu olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak birden fazla protein alt grubu buğday

Tablo 23.1. Eriyebilirliklerine göre buğday proteinleri

1. Albumin/globulin (suda/ seyreltilmiş salinde eriyebilenler)
a. Alfa-amilaz inhibitörleri (AAI)
b. Lipid transfer protein (LTP)
c. Avenin-benzeri protein
2. Gluten
a. Monomerik gliadinler (alkol/su karışımları)
i. Alfa-gliadin
Beta-gliadin
ii. Gamma-gliadin
iii. Yavaş-omega gliadin
Omega-5-gliadin
b. Polimerik gluteninler (seyreltilmiş asit)
i. Yüksek molekül ağırlıklı (HMW) gluteninler
ii. Düşük molekül ağırlıklı (LMW) gluteninler

(5 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 23.2. Buğday ununda bulunan alerjenler ve komponentler

Alerjen adı	Komponenti	Klinik bulgular
Alfa-ATI	Tri a 28, Tri a 29.01	Fırıncı astımı, anafilaksi, BBEIA
Omega-5 gliadin	Tri a 19	BBEIA
Alfa-pürotionin	Tri a 37	Ciddi alerjik reaksiyonlar
LTP	Tri a 14	Besin alerjisi, fıırıncı astımı, BBEIA
Peroksidaz	Tri a Bd 36K	Fırıncı astımı
Thioredoxin	Tri a 25	Fırıncı astımı
Serin proteaz inhibitörü	Tri a 29	Fırıncı astımı
Serin proteaz benzeri inhibitör	Tri a 39	Fırıncı astımı
Thaumatın-benzeri protein (TLP)		Fırıncı astımı
Thiol reduktaz	Tri a 27	Fırıncı astımı
I-cys-peroxiredoxin	Tri a 32	Fırıncı astımı

(1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

alerjilerinde rol alabilmektedir; örneğin fıırıncı astımında hem AAI hem de gliadin önemli alerjenlerdir. Buğday proteinleri ve ilişkili buldukları IgE'ya bağlı klinik tablolar Tablo 23.1 ve 23.2'de verilmiştir (1,5).

A. Buğday yükleme testleri

Besin yükleme testi başlama dozu, hastadan alınan öyküye göre, tolere edebildiği eşik değer göz önüne alınarak başlanmalıdır. Tolere ettiğinden daha düşük doz ile başlanması önerilir. Serum sIgE değerleri, DPT çapı ile verilecek eşik değer dozu arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Erken tip besin alerjisi tanısında yapılacak BYT'lerinde doz artışı 15-30 dakika aralıklarla yapılır. Genellikle doz 2 katına çıkılarak veya logaritmik ortalama ile (1, 3, 10, 30, 100 mg gibi) arttırılarak, yaş için uygun olan bir porsiyona ulaşılan kadar veya hastada objektif semptomlar gelişene kadar BYT'ine devam edilir (6). Besinler için genel olarak tercih edilen standart yöntem 3 mg ile başlayarak 30 dakikalık aralıklarla semi-logaritmik olarak arttırılıp testin 3 g ile sonlandırılmasıdır. Test sorunsuz tamamlanırsa bir başka gün ulaşılan kümülatif dozun tek bir seferde yedirilerek testin yinelenebilirliği kontrol edilir. Çünkü teorik olarak BYT sırasında hızlı desensitizasyon gelişebileceği öne sürülmektedir, ancak böyle bir literatür bilgisi yoktur (7). Buğday için önerilen doz basamakları Tablo 23.3 ve 23.4 ve 23.5'te verilmiştir (6,8).

Tablo 23.3. Buğday tozu ile önerilen doz basamakları

Basamak	Besin proteini (mg)	Buğday unu (%80 protein içeren) (mg)
1	3 mg	3.8 mg
2	10 mg	12.5 mg
3	30 mg	37.5 mg
4	100 mg	125 mg
5	300 mg	375 mg
6	1000 mg	1250 mg
7	3000 mg	3750 mg
Toplam kümülatif miktar	4443 mg (4.4 g)	5553.8 mg (5.5 g)

(6 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 23.4. Buğday için önerilen doz miktarları

Basamaklar	Buğday protein miktarı (mg)	Buğday gluten miktarı (mg)
1	3	4
2	10	14
3	30	40
4	100	140
5	300	400
6	1000	1400
7	3000	4000
Toplam kümülatif doz (ertesı gün)	4400 mg	6000 mg

(8 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 23.5. Makarna ile yapılan açık buğday besin yükleme testinde uygulanan doz basamakları

Basamaklar	Haşlanmış makarna miktarı	Buğday proteini miktarı
1	0.168 gram	0.01 gram
2	0.505 gram	0.03 gram
3	1.68 gram	0.1 gram
4	5.05 gram	0.3 gram
5	16.8 gram	1 gram
6	50.5 gram	3 gram
7	93.7 gram	5.56 gram
Toplam kümülatif miktar	168.4 gram	10 gram

Buğday yükleme testi farklı araştırmacılar tarafından farklı buğday ürünü ile farklı şekilde uygulanmaktadır.

Hacettepe Üniversitesi ve Koç Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim dalları tarafından PRACTALL ve EAACI rehberleri ışığında geliştirilmiş olan bir açık buğday besin yükleme testi Tablo 23.5'de verilmiştir. Burada 10 gram buğday proteini eşdeğeri olarak 82.65 gram "Nuhun Ankara makarnası® Klasik" kullanılmıştır. Tartılan kuru makarna kaynayan suda 11 dakika haşlanır ve sonrasında soğuk sudan geçirilerek süzgece alınır burada da 3 dakika kadar suyunu süzmesi beklenir. Haşlama işlemi sonunda 168.4 gram pişmiş makarna elde edilir. Buna göre her basamakta verilen miktarlar Tablo 23.5'de belirtilmiştir.

Finlandiyalı araştırmacılar su ile pişirilmiş buğday (%10) lapası kullanmışlardır. Buğday lapasından 1 damla ilk önce üst dudağa ve yüz derisine sürüldükten sonra bir reaksiyon gözlenmez ise dozlar 1 saatlik aralıklarla 1, 5, 10 grama kadar artırılarak uygulanmıştır. Yükleme testinde reaksiyon gelişmeyen hastalara her gün 20 g buğday lapası 1 hafta süreyle verilmiştir (9, 10).

Japonyada yapılan oral yükleme testinde buğday unu, su ve tuzdan yapılan bir tür erişte (udon noodle) pişirilerek kullanılmıştır. Bu erişte %2.6 buğday proteini içermektedir çocuklara 26 mg ile başlayarak 52, 130 mg, 260 mg, 520 mg ve 1.3 g buğday proteini verilmektedir. Doz aralıkları 20 dakika olarak belirlenmiştir (Tablo 23.6) (11).

Tablo 23.6. Noodle ile yapılan açık buğday yükleme testinde uygulanan doz basamakları

Basamaklar	Verilen noodle (g)	Buğday proteini (mg)
1	Eser miktarda	Eser miktarda
2	1 g	26 mg
3	2 g	52 mg
4	5 g	130 mg
5	10 g	260 mg
6	20 g	520 mg
7	50 g	1300 mg
Toplam kümülatif miktar	88 g noodle	2288 mg

İsveç'ten yapılan bir çalışmada buğday ekmeği (0.1 g buğday proteini/g ekmek) kullanılmıştır. İlk doz olarak 0.005 g kullanılmış, 30 dakikalık aralıklarla 5-7 basamakta 1.7 g buğday proteini verilmiştir. Maksimum kümülatif doz 3.38 g olarak ayarlanmıştır (12).

B. Çift kör plasebo kontrollü buğday yükleme testi

Scilibia ve ark. erişkinlerde yaptıkları çalışmada aşağıdaki tarifi çığ ve pişmiş olarak kullanmışlardır (13). İlk olarak 100 mg ile başlayıp, 20 dakika aralar ile 500 mg, 1 g, 1.5 g, 3 g, 6 g olarak vermişlerdir.

Aktif besin (çığ)	Plasebo besin
Buğday unu (çığ) (25 gr)	Patates
Su	Su
Kakao	Kakao
Şeker	Şeker
Limon aroması şurubu	Limon aroması şurubu

Aktif besin (pişirilmiş)	Plasebo besin
Buğday unu (25 gr)	Patates nişastası
-	Az pişmiş pirinç ezmesi
Su	Su
Kakao	Kakao
Şeker	Şeker
Limon aroması şurubu	Limon aroması şurubu

KAYNAKLAR

- Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;29:13-25.
- Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7110-9.
- Brouns F, Van Rooy G, Shewry P, Rustgi S, Jonkers D. Adverse reactions to wheat or wheat components. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2019;0:1-16. doi.org/10.1111/1541-4337.12475
- Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Mäki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, Troncone R, Ward R. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:559-75.
- Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Marsh J, Borres M, Kuitunen M, Pelkonen AS. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1420-30.
- Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, 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.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
- Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:69-71.e2.
- 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-e428.
- Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, Klemola T, Kalkkinen N, Alenius H, Reunala T. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:634-8.
- Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, Tanaka A, Kohno K, Matsuo H, Morita E. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy*. 2008;63:1536-42.
- Nilsson N, Sjölander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, Valenta R, Morita E, Hedlin G, Borres MP, Nilsson C. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:119-125.
- Scilibia J, Rossi Carlo M, Losappio Laura M, Mirone C, Farioli L, Pravettoni V, Pastorello EA. Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:118-123.

24. BUĞDAY ALERJİSİNDE ALTERNATİF BESİN BULMAYA YÖNELİK BESİN YÜKLEME TESTLERİ

Tahıl türleri, buğday, arpa, yulaf, çavdar, pirinç ve mısır dünya genelinde çok yaygın olarak üretilen ve tüketilen besin maddeleridir (1). Buğday temel besin kaynağı ve çocuklarda besin hipersensitivitesinde rolü olan 6 temel besin maddesinden biri olarak kabul edilmektedir (2). Buğday alerjisi olan çocuklarda solunum sistemi, cilt ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren bulgular, hatta yaşamı tehdit edici reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (3). Bu nedenle buğday alerjisi olan hastalarda alternatif ürünlerin denemesi gündeme gelebilmekte, karabuğday, mısır ve pirinç gibi buğday yerini tutabilecek diğer gıdaların beslenmede daha ön planda tutulması söz konusu olmaktadır.

A. Karabuğday ile yükleme testi

Karabuğday özellikle Asya'da sıklıkla şiddetli alerjik reaksiyona neden olabilen bir kuzukulağıgiller familyasından geniş yapraklı bir bitkidir ve tahıl benzeri tohumları vardır. Polygonaceae ailesinden olan bu tür, özellikle Doğu Asya ülkeleri ve Rusya'da sıklıkla tüketilmektedir (4). Son zamanlarda Avrupa ülkeleri ve Amerika'da da "sağlıklı pizza ve makarna" olarak kullanımı giderek artan bu türün alerjilerinde de artış görülmeye başlanmıştır (5-6). Karabuğday alerjisinin prevalansı Kore'de % 0.10 olarak bildirilmiştir (7). Avrupa ülkeleri için nadir alerjenler sınıfında

olsa da son zamanlarda yapılan çalışmalar İtalya için prevalansı %3.6, İtalya dışı Avrupa ülkeleri için %1.0-9.7 ve ABD için ise %2.5 olarak vermektedir (8-10). Dünya genelinde alerjisi sık olmayan fakat günümüzde giderek artış gösterdiği bilinen karabuğday alerjisine yönelik literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Buğday alerjili hastalarda alternatif bir gıda olarak düşünülebilir.

a) Karabuğday ile açık besin yükleme testi

Literatürde bu konuda çok kısıtlı sayıda veri mevcuttur. Karabuğday makarnası kullanılarak yapılan açık besin yükleme testi örneği aşağıda sunulmuştur (10). 64 gram Karabuğday makarnası yaklaşık 3 mg Karabuğday proteini içerir.

Literatürde karabuğday kullanılarak yapılmış ÇKPKBYT örneğine rastlanmamıştır. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği web sayfasında yer alan besin yükleme testi tariflerinde buğday alerjisi için önerilen aktif ve plasebo basamaklarının hazırlanışı Tablo 24.2'de verilmiştir. Bu tarifin değişik buğday türevlerine bağlı gelişen besin alerjilerinde tanı aşamasında yapılacak ÇKPKBYT'lerinde modifiye edilerek kullanılacağı düşünülmektedir (11). Süt alerjilerinde aşağıdaki tabloda verilen matriks içeriğinde yer alan süt yerine amino asit bazlı mama veya badem sütü, Hindistan cevizi, soya sütü gibi alternatifler kullanılabilir.

Tablo 24.1. Karabuğday makarnası ile besin yükleme testi örneği

Basamaklar	Suda pişirilmiş karabuğday makarnası miktarı (g)	Karabuğday makarnası protein miktarı (mg)
1	4 g	192 mg
2	4 g	192 mg
3	8 g	384 mg
4	16 g	768 mg
5	32 g	1536 mg
Toplam kümülatif miktar	64 g	3072 mg

(10 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 24.2. Buğday ve diğer tahıl alerjilerinde aktif besini saklamak ve benzer plasebo içeriğini hazırlamak için örnek

Aktif (Tahıl içeren)	Plasebo
-5 yemek kaşığı ileri derecede hidrolize formül süt tozu +135ml kaynatılıp soğutulmuş su	-9 yemek kaşığı ileri derecede hidrolize formül süt tozu+ 270ml kaynatılıp soğutulmuş su
-5 gram buğday proteini 150 ml soğuk su içerisinde karıştırılmış	-Eklenmez
-1/2 yemek kaşığı tat ya da renk verici gıda*	-1/2 yemek kaşığı tat ya da renk verici gıda

Tat verici gıda olarak portakal aromalı amino asit bazlı mama, renk verici gıda olarak da beta karoten kullanılması önerilmiştir. (10 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

B. Mısır ile besin yükleme testi

Mısır alerjisi, Avrupa ülkelerinde nadir rastlanan besin alerjilerindedir. Mısır ile tanımlanan ilk alerjik reaksiyonlar cerrahi eldivenlerde kullanılan mısır nişastası ile başlamıştır (12-14). Polen-besin alerji sendromu, ürtiker ve anafilaksi gibi tablolarla karşımıza çıkabileceğini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca sıklıkla tüketildiği İtalya'dan pişirmeye dayanıklılığı ve pişirme ile alerjenitesinin ortadan kalkmadığı bilgisi literatürde bulunmaktadır (15). Mısır alerjisinde önemli noktalardan biri de klinik olarak anlamlı duyarlanmanın, asemptomatik duyarlılıktan ayrılmasıdır. Diğer tahıllar ve ot polenleri ile çapraz reaksiyon verebileceği dikkate alınmalıdır.

Literatürde mısır BYT'leri ile ilgili çok kısıtlı sayıda veri mevcuttur (16).

a) Çift kör plasebo kontrollü mısır yükleme testi

Aktif faz ve plasebo fazı farklı günlerde uygulanır. Kümülatif toplam yaklaşık 25 gram çiğ mısır unu kullanılır. 100 g mısır unu yaklaşık 5.5 g protein içerir.

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği web sayfasında yer alan besin yükleme testi tariflerinde buğday alerjisi için önerilen aktif ve plasebo basamaklarının hazırlanışı aşağıda mısır alerjisi olan hastalarda yapılacak çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinde kullanılacak şekilde uyarlanarak verilebilir (Tablo 24.4) (11) veya Tablo 24.5'te gösterildiği üzere bir karışım hazırlanıp kaynatılarak muhallebi kıvamına getirilir, plasebo karışımın hazırlanması sırasında mısır unu yerine pirinç unu konur.

Tablo 24.3. Yaklaşık 25 g çiğ mısır unu kullanılan çift kör plasebo kontrollü yükleme testi

Basamaklar	Çiğ mısır unu miktarı (mg)	Mısır proteini miktarı (mg)
1	100 mg	5.5
2	500 mg	27.5
3	1000 mg	55
4	1500 mg	82.5
4	3500 mg	192.5
5	6400 mg	352
6	12000 mg	660
Toplam kümülatif miktar	25000 mg (25 g)	1292.5 mg

(16 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 24.4. Aktif besin olan mısırı saklamak ve benzer plasebo içeriğini hazırlamak için örnek

Aktif (Tahıl içeren)	Plasebo
-5 yemek kaşığı ileri derecede hidrolize formül süt tozu +135 ml kaynatılıp soğutulmuş su	-9 yemek kaşığı ileri derecede hidrolize formül süt tozu+ 270 ml kaynatılıp soğutulmuş su
-0.55 gram mısır proteini (10 gram çiğ mısır unu) 150 ml soğuk su içerisinde karıştırılmış	-Eklenmez
-1/2 yemek kaşığı tat ya da renk verici gıda*	-1/2 yemek kaşığı tat ya da renk verici gıda

Tat verici gıda olarak portakal aromalı amino asit bazlı mama, renk verici gıda olarak da beta karoten kullanılması önerilmiştir (11 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 24.5. Aktif besin olan mısırı saklamak ve benzer plasebo içeriğini hazırlamak için örnek

Aktif (Tahıl içeren)	Plasebo
Mısır unu	Pişmiş pirinç ezilerek/incelttilerek eklenir
Patates nişastası	Patates nişastası
Kakao	Kakao
Şeker	Şeker
Su	Su
Limon suyu veya limon şurubu	Limon suyu veya limon şurubu
Safran	Safran

(15 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

b) Açık mısır yükleme testi

Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testinden 7-21 gün sonra yapılması önerilmektedir. 25 g mısır unu pişirilerek pişmiş mısır unu yemeği (Polenta, mısır keki ya da ekmeği) yapılabilir. Yükleme testi 25 g mısır unuyla hazırlanan miktar bitirilene kadar başlangıç dozu ikiye katlanarak devam edilir (16). Aşağıdaki tabloda pişmiş mısır unu yemeği (Polenta) ile yapılan yükleme testi örneği verilmiştir.

Tablo 24.6. Yukarıda Tablo 24.3'teki BYT sonrası yapılması önerilen açık mısır yükleme testine örnek

Basamaklar	İçinde 25 g mısır unu bulunan pişirilmiş mısır unu yemeği	Protein miktarı (mg)
1	1 g	55
2	2 g	110
3	4 g	220
4	8 g	440
5	16 g	880
6	Tüm yemek bitirilene kadar ikiye katlanarak devam edilir	

KAYNAKLAR

- Nakase M, Usui Y, Alvarez-Nakase AM, Adachi T, Urisu A, Nakamura R, Aoki N, Kitajima K, Matsuda T. Cereal allergens: rice-seed allergens with structural similarity to wheat and barley allergens. *Allergy* 1998;53(46 Suppl):55-7.
- James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat alpha-amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 239-44.
- Pourpak Z, Mansouri M, Mesdaghi M, Farhoudi A, Kazemnejad A. Wheat allergy: clinical and laboratory manifestations. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:168-73
- Wieslander G. Review on buckwheat allergy. *Allergy* 1996;51:661-665.
- Heffler E, Nebiolo F, Asero R, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, Marchese C, Amato S, Mistrello G, Canaletti F, Rolla G. Clinical manifestations, co-sensitizations, and immunoblotting profiles of buckwheat-allergic patients. *Allergy* 2011;66:264-270
- Heffler E, Guida G, Badiu I, Nebiolo F, Rolla G. Anaphylaxis after eating Italian pizza containing buckwheat as the hidden food allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:261-263.
- Takahashi Y, Ichikawa S, Aihara Y, Yokota S. Buckwheat allergy in 90,000 school children in Yokohama (in Japanese) *Arerugi*. 1998;47:26-33.

- Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1182-8..
- Andersen JB, Kristensen B. Buckwheat allergy can cause live-threatening anaphylaxis (in Danish) *Ugeskr Laeger* 2014;176:V08120509.
- Yanagida N, Sato S, Takahashi K, Nagakura KI, Ogura K, Asaumi T, Ebisawa M. Reactions of Buckwheat-Hypersensitive Patients during Oral Food Challenge Are Rare, but Often Anaphylactic. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172:116-122.
- https://www.eaaci.org/attachments/199_Swiss.htm
- Fisher AA. Contact urticaria and anaphylactoid reaction due to maize starch surgical glove powder. *Cont Dermat* 1987;16 :224-5.
- Assalve D, Cicioni C, Perno P, Lisi P. Contact urticaria and anaphylactoid reaction from maize starch surgical glove powder. *Cont Dermat* 1988; 19:61.
- Seggev JS, Mawhinney TP, Yunginger JW, Braun SR. Anaphylaxis due to maize starch surgical glove powder. *Ann Allergy* 1990; 65 :152-5.
- Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V et al . Lipid-transfer protein is the major maize allergen maintaining IgE-binding activity after cooking at 100 degrees C, as demonstrated in anaphylactic patients and patients with positive double-blind, placebo- controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112 :775-83.
- Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Ballmer-Weber B, Pravettoni V, Scovena E, Robino A, Ortolani C. Maize food allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1943-9.

25. TOHURLAR İLE YÜKLEME TESTİ (SUSAM, AYÇİÇEĞİ, HAŞHAŞ)

Son yıllarda susam, ayçiçeği, haşhaş, balkabağı, hardal ve keten gibi tohumların günlük beslenme programımızda kullanımının artmasıyla, tohumlarla ilgili hipersensitivite reaksiyonları giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Çocuk olgularda da birçok yiyeceğe tohumların katılması ve deri yolu ile maruziyet sebebiyle tohum alerjisinin arttığı bildirilmektedir (1).

Susam: Susam (*Sesameum indicum*), Pedaliaceae ailesine (*Pedaliaceae*) mensuptur ve özellikle Asya mutfağında yemeklerin hazırlanmasında kullanılır. Susam alerjisi, diyet alışkanlıklarının küreselleşmesi ve vejetaryen/vegan yaşam tarzlarına yönelik genel eğilimin artmasıyla hekimlerin günlük rutininde giderek daha fazla önem kazanmaktadır (2). Susam, önemli alerjenitesi ve hipersensitivitesi ile diğer tohum alerjilerinden daha sık görülmekte olup;

prevalansı %0.1-0.2 olarak tahmin edilmektedir (1,2). ABD'de yapılan bir çalışmada susam alerjisi oranı %0.1 olarak bildirilmiştir (3). Fransa'da çocukluk döneminde susam alerjisi prevalansı %2 oranında belirtilmiştir (4). İsrail'de susam alerjisi, IgE aracılı besin reaksiyonlarında en sık üçüncü sebep ve besin aracılı anafilakside ise en sık ikinci sebep olarak bildirilmiştir (5). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada besin aracılı anafilakside susam en sık üçüncü etken olarak bildirilmiştir (6). Ayçiçeği çekirdeği, haşhaş, kabak çekirdeği ve keten tohumu ile ilgili yapılmış prevalans çalışmaları bulunmamaktadır. Daha çok, kısıtlı vaka serileri şeklinde bu tohumlara karşı gelişen hipersensitiviteler bildirilmektedir (1).

Susam, çok sayıda gıda maddesine dahil olmasından dolayı aşırı duyarlılık reaksiyonlarından en sık sorumlu olan tohum olarak görülmektedir. Semptom çeşitliliğine bakıldığında, polen-besin alerji sendromundan, atopik dermatit ve anafilaksiye kadar değişebilen ciddi sistemik semptomlar bildirilmektedir. Birkaç olguda temasla kontak dermatit vakaları ve inhalasyon yolu ile aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Yine bir olguda susama bağlı egzersizin uyardığı anafilaksi vakası bildirilmiştir (1,2). Ses i 1'den Ses i 8'e kadar 8 susam tohumu komponenti alerjen olarak tanımlanmıştır, 2S albümin grubunda yer alan Ses i 1 susam reaktivitesini öngörmede değerli bulunmuştur (7). Ses i 4 ve Ses i 5 şiddetli reaksiyonlara neden oluyor gibi görünse de, ana protein komponenti Ses i 6 ve Ses i 7 şeklinde iki proteini kapsayan HS globülinidir (%60-70). Yine susam tohumlarında farklı olarak, susam yağı içeriğinde alerjik kontakt dermatite neden olan sesamol ve sesamin gibi alerjenler de mevcuttur (1,8).

Ayçiçeği çekirdeği: Ayçiçeği, Asteraceae ailesine ait bir bitki sınıfındandır. Ayçiçeği çekirdeği alerjileri nadirdir, ayçiçeği çekirdeği yenmesiyle anafilaksi semptomları olan birkaç vaka görülmüştür. Ayçiçeği tohumları genellikle kuş yemi olarak kullanılması nedeniyle kuş besleyiciliği, alerji gelişimi için risk taşıyan bir meslektir. Bazı vakalarda henüz oral yolla tüketim başlamadan önce cilt teması ya da inhalasyon yoluyla sensitizasyon ve alerji gelişimi olabilmektedir. IgE aracılı reaksiyonlar, atopik dermatit ve birkaç olguda kontak dermatit şeklinde klinik semptomlar bildirilmiştir (9). Ayçiçeği tohumu alerjisi olan hastaların ayçiçeği yağı toleransı konusunda çelişkili kanıtlar vardır. Bir çalışmada anafilaksi ve ürtiker olan iki hastanın rafine ve rafine edilmemiş ayçiçek yağını tolere ettikleri bildirilmiştir. Bir çalışmada da ayçiçeği tohumu alerjisi olan bir olguda, rafine ayçiçek yağı sonrası anafilaksi

geliştiği bildirilmiştir (1). Ayçiçeği tohumunun majör alerjeni olarak 2S albumin (SFA-8 / SSA) gösterilmiştir. Diğer potansiyel ayçiçeği tohumu alerjeni olarak 13 kDa moleküler ağırlıklı bir lipid transfer proteini gösterilmiştir (1,9). Ayçiçeği alerjenleri; pelin otu, yahudi otu, karahindiba çiçeği, kasımpatı ve Ambrosia gibi Asteraceae ailesinin diğer üyeleri ile çapraz reaksiyon göstermektedir. En yüksek çapraz reaktivite ise ayçiçeği polen alerjenleri ve Sagebrush arasında gerçekleşmektedir. Asteraceae ailesi dışındaki diğer çapraz alerjiler, profilin denilen bir bitki panallerjeninin (Hel a 2) varlığına bağlı olarak oluşabilir (9).

Kabak çekirdeği: Kabak çekirdeği tohumu alerjisi beş olguda bildirilmiştir; dört hastada anafilaksi ve bir hastada kaşıntı ile orofarengeal şişlik semptomları gözlenmiştir. Alerjenleri iyi belirlenmemiştir (10).

Hardal: Hardal tohumu alerjileri, hardal ezmesinin yaygın tüketimine ve baharat olarak hardal tohumu kullanılmasına rağmen; rapor edilen vakalar çoğunlukla olgu raporlarıdır. Fransa'da çocuklarla yapılan çalışmada hardal en sık dördüncü besin alerjeni olarak tespit edilmiştir. Bu muhtemelen, ticari paket besinlerde hardalın genellikle gizli baharat olarak kullanılmasıyla açıklanmıştır. Reaksiyonlar, anafilaksi dahil olmak üzere sistemik olabilir.

Hardal için çiğ ekstraktlarla yapılan deri testinin, ticari ekstraktlara veya sIgE testlerine göre daha üstün olduğu rapor edilmiştir (11).

Haşhaş: Haşhaş tohumu alerjisi ile ilgili birkaç raporda, oral kaşıntıdan anafilaksiye kadar değişebilen semptomlar belirtilmiştir. *Papaver somniferum* bitkisinden elde edilen haşhaş tohumları; bazen fırınlarda, özellikle de kek yapımı için Avrupa ve Orta Doğu' da kullanılmaktadır. Bu geniş kullanımına rağmen, nadiren alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır (12).

Keten tohumu: Sıklıkla laksatif amaçlı kullanılan keten tohumu fırın yiyecekleri ve tahıllara katılmaktadır. Keten tohumu için anafilaksi 1930'lu yıllarda rapor edilmiş olup, bunu daha sonra çok seyrek vaka bildirimleri izlemiştir (1).

Tohumlar ve çapraz reaktivite gösteren diğer alerjenler:

Birçok tohum alerjeni; yer fıstığı, kuruyemiş, kivi ve diğer tohumlar ile benzer epitoplara taşımaktadır. Susam çekirdeklerinin çapraz reaktivitesi incelendiğinde; haşhaş

tohumu, fındık, kivi ve tahıllar ile çeşitli derecelerde *in vitro* çapraz reaktivite gösterdiği bildirilmiştir (13). Aynı zamanda susam ve siyah ceviz, kaju, Avustralya fıncığı, antep fıncığı ve yer fıncığı arasında serolojik çapraz reaktivite gösterilmiştir. Yer fıncığı ile ilgili çapraz reaksiyon nedeni olarak susamın majör alerjenlerinden olan Ses i 3'ün, yer fıncığı alerjeni olan Ara h 1 ile %80 benzerlik göstermesi olarak açıklanmıştır (14). Ayçiçeği tohumu ile aynı familyada bulunan *Artemisia vulgaris* (mugwort) polenine duyarlılığı olanlarda ayçiçeği tohumuna bağlı reaksiyonlar bildirilmiştir. *Artemisia vulgaris'e* monosensitize 84 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 11 (%13) olguda polen-besin alerji sendromundan anafilaksiye kadar değişebilen ayçiçeği tohumuna bağlı reaksiyonlar bildirmiştir (1). Ayçiçeği yağı içeren bir öğünün tüketilmesinden sonra anafilaksi geçiren bir olguda *Artemisia vulgaris* duyarlılığı olduğu bildirilmiştir (15).

Tohum alerjilerinde, alerjik reaksiyondan sorumlu alerjeni bulmada son derece önemli olan kısım hikayenin tam alınmasıdır. Ancak tohumlar, hastanın farkında olmayacağı şekilde çeşitli yiyeceklerle karıştırılmış olduğu için her zaman akla gelmemektedir. Bu nedenle hikaye ve alerji testleri ile bilinen alerjenlerin dışlandığı besin alerjisi hastalarında tohumlara bağlı alerji olabileceği mutlaka düşünülmelidir.

Her ne kadar DPT'leri alerji pratiğinde besin sensitizasyonunu göstermede ana yöntem olsa da, tohum alerjisi için kullanımı nadirdir. Tanısal prediktif değerler en çok susam alerjisinde değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı hastalarda DPT'te ticari tohum özütleri ile yapılan testler negatif iken, taze susam ile yapılan "prick to prick" testleri pozitif saptanmıştır. Hem ticari özütlerle hazırlanan hem de taze preparatlarda yapılan DPT'leri negatif bazı hastalarda, susam pestili ya da susam yağı ile yapılan testlerin pozitif saptandığı bildirilmiştir. Bazı çalışmacılar, ticari özütler ile yapılan DPT'lerin negatif sonuçlanmasının; hazırlanma sürecinde alerjenik lipid kısımları uzaklaştırılmış olma ihtimalinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (1). Yapılan bir çalışmada epidermal prik testinde ödem çapının ≥ 8 mm olmasının; %48 duyarlılık ve %99 özgüllük ile susam alerjisini %95 PPD ile gösterdiği belirtilmiştir (16). Yetmiş dokuz çocuğun retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada, tahinle yapılan "prick to prick" testinde 2 mm'lik ödemin susam alerjisinin tanısında %70 duyarlılık ve %73 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (17).

Çeşitli laboratuvarlarda tohumlar için sIgE seviyeleri bildirilmiş; ancak, bunların prediktif değerleri aydınlatılamamıştır. Deri prik test ile benzer şekilde, susam sIgE değerleri ile yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular gösterilmiştir. Bir çalışmada, susam sIgE: 50 kU_A/L düzeyinin, %86 pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (18). Pozitif yükleme testi ya da ikna edici hikayeye sahip susam hipersensitivitesi olan 92 hastayı kapsayan başka bir çalışmada; susam alerjeni rSes i 1'in 3.96 kU_A/l serum seviyesinin, %85.7 sensitivite ve %86.1 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (19).

Diğer besin alerjilerinde olduğu gibi tohum alerjilerinde de yalnız başına ne DPT ne de tohum sIgE düzeyleri net bir şekilde klinik alerjiyi doğrulayabilir ya da dışlayabilir. Epidermal prik testleri ve/veya sIgE düzeyleri negatif sonuçlanıp, BYT'inde tohumla indüklenen anafilaksi gösteren vakalar bildirilmiştir (1). Yükleme testleri tanı için halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Tercihen tek kör ya da çift kör olarak ve yanılı/önyargıyı azaltmak için plasebo da eklenerek çalışma yapılabilir.

a) Susam ile açık yükleme testi

Susam alerjisi tanısında altın standart, farklı protokol çeşitlerinin olduğu çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi yapılmasıdır. Hasta öyküsü ve önceki klinik cevaplara bağlı olarak; en güvenilir başlangıç dozu, en elverişli maksimum doz ve özel hazırlanmış bir kümülatif total doz seçilmelidir (20). Susama bağlı sistemik reaksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 1 mg susam unu başlangıç doz olarak uygulanmış ve miktar aşamalı olarak maksimum 7010 mg'a kadar artırılmıştır. Protein içeriği yaklaşık olarak %17'dir ve 100 gram susamda 16.8 gram protein bulunur (2). Sonraki çalışmalarda çalışmacılar, susam proteinine bağlı alerjik reaksiyonu uyarmak için protein miktarının en düşük 1.02 ve en yüksek 3078 mg olması gerektiğini belirtmişlerdir. En düşük eşik dozun (ED_{min}) 1 mg susam proteini (6 mg susam tohumu) ve en yüksek eşik dozun (ED_{mak}) ise 3000 mg susam proteini (17-18 g susam tohumu) olduğu bir test protokolü önerilmiştir (20).

Susam tohumu ile literatürde belirtilen diğer bir test protokolünün basamakları Tablo 25.1 ve 25.2'de verilmiştir. Her bir basamak aralığı 15-20 dakika olacak şekilde uygulanmalıdır. Üç yaş üzeri çocuklarda 100 mg-500 mg-1-2-4 ve 4 gramlık artırım şeklinde susam tohumu elma püresi içinde verilir. Üç yaşından küçük çocuklarda ise 50-100 mg-500 mg-1-2-4 gram susam tohumu 15-20 dakika

aralıklarla yedirilerek 90-120 dakikalık bir sürede yükleme tamamlanır (Resim 25.1). Son doz verildikten sonra hasta en az 2 saat süresince gözlenmelidir (18).

Tablo 25.1. Üç yaş altı çocuklarda açık susam yükleme testi

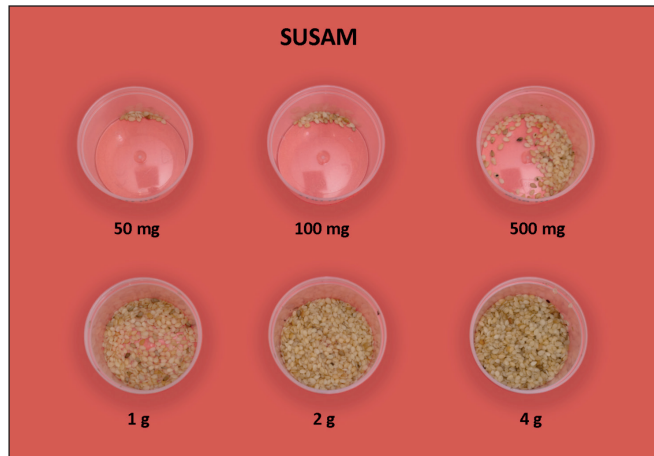
Basamak	Susam miktarı (mg)	Protein miktarı (mg)
1	50 mg	8.4 mg
2	100 mg	16.8 mg
3	500 mg	84 mg
4	1 gr	168 mg
5	2 gr	336 mg
6	4 gr	672 mg
Toplam kümülatif miktar	7650 mg	1285 mg

Elma püresi ile karıştırılarak verilebilir. (18 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 25.2. Üç yaş üstü çocuklarda açık besin susam yükleme testi

Basamak	Susam miktarı (mg)	Protein miktarı (mg)
1	50 mg	8.4 mg
2	100 mg	16.8 mg
3	500 mg	84 mg
4	1 gr	168 mg
5	2 gr	336 mg
6	4 gr	672 mg
7	4 gr	672 mg
Toplam kümülatif miktar	11650 mg	1957 mg

(18 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Resim 25.1. Üç yaş altı çocuklarda susam ile açık BYT örneği

b) Tahin ile açık yükleme testi

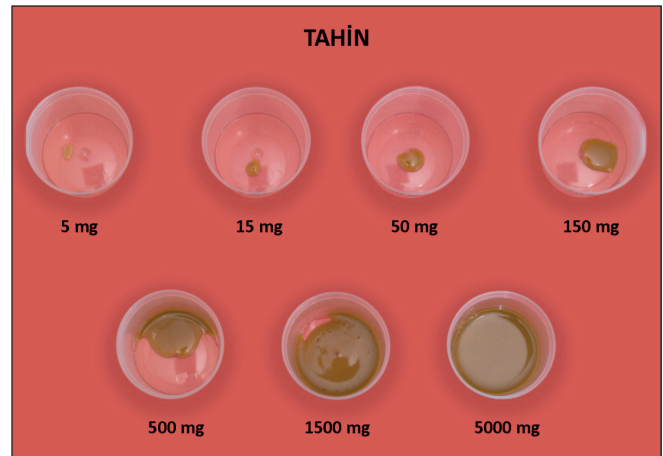
Literatürde tahin ile açık yükleme testi örneği bulunamamıştır. Ancak semi logaritmik yaklaşım veya $1/8 \rightarrow 2/8 \rightarrow 5/8$ yaklaşımı ile bir örnek tahin yükleme testi basamakları hazırlanabilir. 100 gram tahinde yaklaşık 20 gram susam proteini var olduğu kabul edilmektedir. Bir yemek kaşığı yaklaşık 10 gram tahin alır ve bu miktarı okul öncesi bir çocuk için bir porsiyon kabul edebiliriz. Semi logaritmik olarak protein miktarını 1 mg \rightarrow 3 mg \rightarrow 10 mg \rightarrow 30 mg \rightarrow 100 mg \rightarrow 300 mg \rightarrow 1000 mg olarak artırmayı planladığımızda, bu basamakların tahin olarak karşılığı 5 mg \rightarrow 15 mg \rightarrow 50 mg \rightarrow 150 mg \rightarrow 500 mg \rightarrow 1500 mg \rightarrow 5000 mg olup kümülatif toplam tahin miktarı 7720 mg (7.7 g) olur (Resim 25.2).

c) Çift kör plasebo kontrollü susam yükleme testi

Susam tohumunun un hali ve pirinç unu (plasebo olarak); elma kompostosu, elma püresi veya patates ezmesi içine katılarak, 20 dakikalık aralıklarla artan dozlarla verilir. Aktif ve plasebo test besini ayrı ayrı hazırlanmalı ve birbirine karışmamalıdır. İlk gün; 5 mg, 10 mg, 50 mg, 200 mg susam tohumu unu, 30 gram elma kompostosu veya ezilmiş patates içine katılarak (Tablo 25.3); total kümülatif doz 265 mg olarak verilir. 24 saat içinde herhangi bir reaksiyon gelişmediğinde ikinci gün teste devam edilir ve 0.5-1.5 ve sonra 5 gram (kümülatif doz 7 gram) olarak artan dozlarda uygulanır (Tablo 25.4) (21).

Tablo 25.3. Susamın gizlenmesi için aktif ve plasebo örnekleri içine koyulacak malzemeler

Aktif	Plasebo
Susam tohumu unu	Pirinç unu
Elma kompostosu veya	Elma kompostosu veya
Elma püresi veya	Elma püresi veya
Patates püresi	Patates püresi



Resim 25.2. Tahin ile açık BYT örneği

Ayrıca Hacettepe Üniversitesi ve Koç Üniversitesinde çift kör plasebo kontrollü susam yükleme testi basamaklarının hazırlanışı aşağıda verilmiştir. Ülkemizde yaygın olarak susam unu bulunmadığı için aşağıda verilen yükleme testlerinde susam tartıldıktan sonra havanda dövülerek parçalanmış ve sonra basamaklara göre tartılmıştır. Tablo 25.5'de aktif ve plasebo içine koyulan malzeme listesi verilmiştir. Tablo 25.6'da aktif (susam içeren) ve plasebo basamaklarının hazırlanışı verilmiştir.

Tablo 25.4. Çift kör plasebo kontrollü susam yükleme testi

	Basamak	Susam miktarı (mg)	Protein miktarı (mg)
1.gün	1	5	0.8
	2	10	1.6
	3	50	8.4
	4	200	33.6
Toplam kümülatif miktar		265 mg	44.4 mg
2.gün	1	500	84 mg
	2	1500	252 mg
	3	5000	840 mg
Toplam kümülatif miktar		7000 mg (7 g)	1176 mg

(21 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 25.6. Aktif (Susam içeren basamaklar) ve plasebo basamaklarının hazırlanışı

Aktif						
Basamak	Susam	H.cevizi	Puding	Pirinç	Bisküvi	Vanilya şurubu
1	5 mg	2 g	1/2 kaşık	20 mg	Yarım	1 ml
2	10 mg	2 g	1/2 kaşık	20 mg	Yarım	1 ml
3	100 mg	2 g	1/2 kaşık	200 mg	Yarım	1 ml
4	500 mg	2 g	1/2 kaşık	1 g	Yarım	1 ml
5	1 g	3 g	1 kaşık	2 g	Yarım	2 ml
6	2 g	3 g	1 kaşık	4 g	Yarım	2 ml
7	4 g	3 g	1 kaşık	8 g	Yarım	2 ml
Plasebo						
Basamak	Susam	H.cevizi	Puding	Pirinç	Bisküvi	Vanilya şurubu
1	-	2 g	1/2 kaşık	20 mg	Yarım	1 ml
2	-	2 g	1/2 kaşık	30 mg	Yarım	1 ml
3	-	2 g	1/2 kaşık	300 mg	Yarım	1 ml
4	-	2 g	1/2 kaşık	1500 mg	Yarım	1 ml
5	-	3 g	1 kaşık	2 g	Yarım	2 ml
6	-	3 g	1 kaşık	6 g	Yarım	2 ml
7	-	3 g	1 kaşık	12 g	Yarım	2 ml

d) Çift kör plasebo kontrollü tahin yükleme testi

Tahin alımından sonra ciddi sistemik reaksiyon gözlenmiş 21 yaşında kadın olgunun sunulduğu vaka bildiriminde, tahin için ÇKPKBYT tarif edilmiştir. 5 g tahin, tuz ve sarımsak içeren ekmek ile plasebo olarak 5 g fındık ve tuz içeren ekmek hazırlanmıştır. 15 g ekmek parçasının 2 basamakta olgulara verildiği belirtilmiştir (22).

Tablo 25.5. Susamın gizlenmesi için aktif ve plasebo örnekleri içine koyulacak malzemeler

Aktif	Plasebo
Susam tohumu havanda dövülerek parçalanmış	-
Hindistan cevizi	Hindistan cevizi
Puding	Puding
Haşlanmış kırık pirinç	Haşlanmış kırık pirinç
Bisküvi	Bisküvi
Vanilya şurubu	Vanilya şurubu

e) Çift kör plasebo kontrollü ayçiçeği çekirdeği yükleme testi

Ayçiçeği tohumu ile literatürde belirtilen test protokolünün basamakları Tablo 25.7'de verilmiştir. Her bir basamak aralığı 20 dakika olacak şekilde uygulanmalıdır. 50 g ham ayçiçeği tohumu 5, 10, 15 ve 20 g olarak ve 20 dk aralıklarla, çırpılmış çilekle karıştırılarak verilir (23). Şiddetli reaksiyon hikayesi varsa testin başına ek basamaklar eklenmesi önerilir: 1 mg ayçiçeği çekirdeği proteini (4 mg ayçiçeği çekirdeği) → 3 mg ayçiçeği çekirdeği proteini (12 mg ayçiçeği çekirdeği) → 10 mg ayçiçeği çekirdeği proteini (40 mg ayçiçeği çekirdeği) → 30 mg ayçiçeği çekirdeği proteini (120 mg ayçiçeği çekirdeği) → 100 mg ayçiçeği çekirdeği proteini (400 mg ayçiçeği çekirdeği) → 300 mg ayçiçeği çekirdeği proteini (1200 mg ayçiçeği çekirdeği)

Tablo 25.7. Ayçiçeği tohumu ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

Basamak	Ham ayçiçeği çekirdeği miktarı (g)	Protein miktarı (g)
1	5 g	1.25 g
2	10 g	2.5 g
3	15 g	4.25 g
4	20 g	5 g
Toplam kümülatif miktar	50 g	13 g

(23 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Literatürde diğer tohum alerjileri için hazırlanmış standart yükleme protokolleri bulunamamıştır. Genellikle vaka bazında bildirimler mevcuttur. Haşhaş tohumu ile ilgili bir olgu sunumunda, 10 g haşhaş tohumunun yoğurt ile birlikte verildiği ve reaksiyon gözlenmediği belirtilmektedir. Ancak yükleme basamakları ayrıntılı olarak belirtilmemiştir (12).

Sonuç olarak; yenilebilir tohumların özellikle de susamın major besin alerjenleri arasındaki görülme sıklığı artmaktadır. Birçok yiyecekte tohum kullanımının daha çok tercih edilmesi ve etnik yemeklerin popüleritesi ile tohum alerjisinin daha da artması beklenmektedir. Tohum alerjilerinde, sistemik ve hatta şiddetli anafilaksi şeklinde reaksiyonlar gözlenirse de yeterince şüphelenilmediği için tanı zorlukları yaşanmaktadır. Dikkatli hikaye alımı, besin alerjileri test panellerine yenilebilir tohum-çekirdeklerin eklenmesi ve şüpheli olgularda BYT'lerinin daha sık uygulanması ile doğru tanı konma oranları artabilir.

KAYNAKLAR

- Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy*. 2016;71:1405–13.
- Dano D, Remington BC, Astier C, Baumert JL, Kruizinga AG, Bihain BE, et al. Sesame allergy threshold dose distribution. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:48–53.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322–1326.
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443–451.
- Dalal I, Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S. et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002;57:362–365.
- Sheikh F, Amin R, Rehan Khaliq AM, Al Otaibi T, Al Hashim S, Al Gazlan S. First study of pattern of anaphylaxis in a large tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Asia Pac Allergy* 2015;5:216–221.
- Yanagida N, Ejiri Y, Takeishi D, Sato S, Maruyama N, Takahashi K, Nagakura KI, Ogura K, Asaumi T, Ebisawa M. Ses i 1-specific IgE and sesame oral food challenge results. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2084–2086.e4.
- Magni C, Ballabio C, Restani P, Fuggetta D, Alessandri C, Mari A, et al. Molecular insight into IgE mediated reactions to sesame (*Sesamum indicum* L.) seed proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:458–464.
- Natalia Ukleja-Sokołowska, Ewa Gawrońska-Ukleja, Magdalena Żbikowska-Gotz, Zbigniew Bartuzi, Łukasz Sokołowski. Sunflower seed allergy. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2016; 29.3: 498–503.
- Rodríguez-Jimenez B, Dominguez-Ortega J, Ledesma A, Gonzalez-Garcia JM, Kindelan-Recarte C. Food allergy to pumpkin seed. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:50–5.
- Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediat Allergy Immunol* 1999;10:33–38.
- J Panasoff. Poppy Seed Anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3): 223–230.
- Vocks E, Borga A, Szliska C, Seifert HU, Seifert B, Burow G, et al. Common allergenic structures in hazelnut, rye grain, sesame seeds, kiwi, and poppy seeds. *Allergy* 1993;48:168–172.
- Gangur V, Kelly C, Navuluri L. Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:4–11.
- Kanny G, Fremont S, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Food allergy to sunflower oil in a patient sensitized to mugwort pollen. *Allergy* 1994;49:561–564.
- 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.

17. Foong RM, Logan K, Fox AT, Du Toit G. Clinical characteristics of-and predictive diagnostic factors for-sesame seed allergy in food-allergic children: original research. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2013;26(2):78–81.
18. Permaul P, Stutius LM, Sheehan WJ, Rangsithienchai P, Walter JE, Twarog FJ, et al. Sesame allergy: role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:643–648.
19. Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, Cabanos C, Borres MP, Moverare R. Measurement of specific IgE antibodies to Ses il improves the diagnosis of sesame allergy. *Clin Exp Allergy* 2016;46:163–171.
20. Stefan Mühlenbein, Wolfgang Pfützner. Sesame allergies: clinical significance, diagnosis, and therapy. *Allergo J Int* 2018;27:97-105.
21. Kanny G, De Hauteclouque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy* 1996; 51: 952-957.
22. Caminiti L, Vita D, Passalacqua G, Arrigo T, Barberi S, Lombardo F, Pajno GB. Tahini, a little known sesame-containing food, as an unexpected cause of severe allergic reaction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(5):308-10.
23. Álvarez ML, Mera TA, Baynova K, Zavala BB, Castaño MP. Anaphylaxis due to roasted sunflower seeds with tolerance to raw sunflower seeds. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:324-333.

26. MERCİMEK, NOHUT, BAKLA, SOYA YÜKLEME TESTLERİ

Fabaceae ailesinin Fabales takımına ait olan baklagiller önemli protein ve esansiyel element kaynağıdır (1). Temel besin maddesi olarak tanımlanan (2) baklagillerin Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı'nda belirtilen yenilebilir 100 gramındaki protein içerikleri bölüm 14'te Tablo 14.3'te verilmiştir (3). Zengin besin içerikleri yanında çoğu baklagilde saptanan IgE bağlayıcı proteinler nedeni ile bu besinlere karşı alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir. Baklagillerin tüketimine bağlı görülen alerji sıklığı yer fıstığı, soya fasulyesi, mercimek, nohut, bezelyeye doğru giderek azalmaktadır (1). Özellikle mercimek ve nohut, Akdeniz, Orta Doğu ve bazı Asya ülkelerinde çocuklardaki IgE aracılı besin alerjisinin sık bir nedenidir (4). Mercimek pediatrik popülasyonda İspanya'da beşinci (5), Türkiye'de altıncı (6) sıklıkta görülen besin alerjenidir. Türkiye'de tüketilen başlıca mercimek türleri olan kırmızı ve yeşil mercimeğin her ikisine karşı da alerjik reaksiyonlar tanımlanmıştır (7). Mercimek alerjisine bağlı semptomlar sıklıkla yeme sonrası saptanmakla birlikte temas yolu

veya buharının inhalasyonu ile de görülebilmektedir (8). Yer fıstığı alerjisi İngiltere, Fransa, İsviçre ve Kuzey Amerika'da, soya fasulyesi alerjisi ise Japonya'da daha sık olarak bildirilmektedir (9).

Bugüne kadar farklı baklagillerden çok sayıda alerjen saptanmış ve tanımlanmıştır. Tanımlanan çoğu alerjen; depo protein ailesine, profilinlere veya patojen ilişkili proteinlere aittir. Baklagiller kendi aralarında ve diğer besinlere karşı immünolojik çapraz reaksiyon oluşturabilme özelliğine sahiptir (1). Mercimek alerjisi olan çocuklarda nohut, bezelye, yer fıstığı ve soya gibi diğer baklagiller ile de alerji görülebilmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda mercimeğe alerjisi olan hastaların mercimek benzeri proteinleri içeren diğer baklagillerden de kaçınması önerilmektedir (10). İspanyol çocuklarda yüksek oranda mercimek, nohut ve bezelye alerjisi birlikteliği gösterilmiştir (11). Yavuz ve ark.'nın çalışmasında mercimek alerjisi olan Türk çocuklarının %83'ünde başta nohut olmak üzere diğer baklagillere de alerji saptanmıştır (12).

Bilimsel ismi *Lupinus Albus* olan acı bakla; anavatani Akdeniz havzası olan, baklagiller sınıfından, otsu bir bitkiden elde edilir. Türkiye coğrafyasında tirmis, termiye, acı bakla, delice bakla, gavur baklası, kurt baklası, mısır baklası, yahudi baklası gibi değişik isimlerle adlandırılmaktadır. Çerez olarak Antalya yöresinde tirmis, Konya ve Isparta yöresinde termiye adıyla tüketilmektedir (13). Ayrıca gluten içermemesi ve yüksek besinsel değere sahip olması nedeni ile glutensiz ürünler için ülkemizde de alternatif bir hammadde haline gelmiştir (14). Unu, makarnası ve diyet lifleri gıda sektöründeki başlıca kullanım alanlarıdır (1). Acı bakla duyarlılığı olan olgularda eş zamanlı soya, bezelye ve yer fıstığına da duyarlılık olduğu gösterilmiştir (15). Ülkemizde yemeklik olarak tüketilen bakla (*broad bean*, *vicia faba*) ile ilgili literatürde yeterli bilgi ve yükleme testi örneği bulunamamıştır, bu nedenle rehberde acı bakla ile yükleme testi örnekleri verilmiştir. Baklagiller arasında klinik olarak önemli olan çapraz reaksiyon en sık yer fıstığı ve acı bakla arasında ve yer fıstığı ile soya, nohut, mercimek arasında saptanmıştır (16).

Mercimek ve nohutun alerjenitesi haşlama sonrasında da güçlü bir şekilde devam eder (17,18). Haşlanmış baklagiller ile yapılan DPT'ler çiğ formlara göre alerjik çocuklar ile duyarlı ancak tolerans geliştirmiş çocukları ayırmada daha anlamlı bulunmuştur (19).

A. Açık besin yükleme testi

a) Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAA-CI) önerisi: Besin yükleme testi ilk dozu hastanın öyküsü ve literatür verileri eşliğinde değerlendirilmelidir. Önerilen yükleme başlangıç dozları yer fıstığı, süt, yumurta, fındık, morina balığı, karides ve buğday için verilmiştir. Baklagillerden besin yükleme başlangıç dozu soya için 1 mg, acı bakla için 4 mg olarak belirtilmiştir (20,21). Besin 15-30 dakikada bir iki kat arttırılarak veya 1, 3, 10, 30, 100 gibi logaritmik artışla hedef doza ulaşıncaya ya da hastada reaksiyon görülünceye kadar verilmelidir (20).

b) Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği PRACTALL uzlaşısı raporu önerisi: Besin proteini 3, 10, 30, 100, 300, 1000 ve 3000 mg olacak şekilde en az 20 dakika aralar ile verilmelidir (22). Otuz dakikalık doz aralığı genellikle uygun olsa da yer fıstığı için bu sürenin daha uzun tutulabileceği bildirilmektedir (23). Yükleme genellikle

kümülatif dozun servis ölçüsünü karşıladığı 7 doz halinde yapılmaktadır (24). Kademeli olarak arttırılarak verilecek olan besin proteini ve o besin proteinini içeren besin miktarı standart besin tablolarından veya üretici firmaların nutrisyonel analizlerinden elde edilmelidir.

c) Nohut ve soya açık yükleme testleri

Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı'na göre nohutun yenilebilir 100 gramındaki protein içeriği 18.56 gramdır (3). PRACTALL uzlaşısı raporunda verilen besin örneklerine benzer şekilde hazırlanan nohut yükleme testi Tablo 26.1'de verilmiştir. Tablo 26.2'de PRACTALL uzlaşısı raporunda protokolü verilen soya içeceği ve soya tozu yükleme basamakları yer almaktadır (22).

Besin yükleme testi negatif saptansa da verilen kümülatif dozun (toplam miktarın) ertesi gün tekrar verilmesi önerilmektedir. Çünkü negatif besin yükleme testlerinin %13'ünde kümülatif dozun ertesi gün verilmesi ile pozitiflik saptanabildiği gösterilmiştir. Kısa dönem reaktivite yokluğu, alerjik besinin titre edilerek verilmesine bağlı olabilir. Ballmer-Weber ve ark.'nın çalışmasında 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, 1000 mg ve 3000 mg besin proteini vererek tamamladıkları besin yükleme basamaklarına ertesi gün kümülatif doz olarak verdikleri 4400 mg besin proteinini eklemiştir (24).

Nowak-Wegrzyn ve ark.'nın 2009 yılında yayınladıkları çalışma raporunda besin yükleme basamaklarının verilecek toplam miktarın %0.1-%1'i ile başlaması gerektiği belirtilmiştir. Toplam verilecek miktarın %0.1'i yaklaşık 1-5 mg besin proteinine ve 8-10 mg besine eşdeğer bulunmaktadır. Verilecek porsiyon miktarı hastanın yaşına göre değişmekle birlikte pişmiş baklagiller (mercimek, nohut vb) için genellikle 1/2 – 1 su bardağı (120-240 ml) olarak belirtilmiştir (25).

Tablo 26.1. Açık nohut yükleme testi basamakları

Basamaklar	Nohut protein (mg)	Nohut miktarı (mg)
1	3	16.2
2	10	53.9
3	30	161.6
4	100	538.8
5	300	1616.3
6	1000	5387.9
7	3000	16163.8
Toplam kümülatif miktar	4443 mg	23934 mg (23 gram)

(22 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 26.2. Açık soya yükleme testi basamakları

Basamaklar	Soya protein miktarı (mg)	Soya içeceği (Protein içeriği %3)	Soya tozu (Protein içeriği %50)
1	3 mg	91 mg ≈ 0.1 mL	6 mg
2	10 mg	303 mg ≈ 0.3 mL	20 mg
3	30 mg	909 mg ≈ 0.9 mL	60 mg
4	100 mg	3030 mg ≈ 3 mL	200 mg
5	300 mg	9091 mg ≈ 9.1 mL	600 mg
6	1000 mg	30303 mg ≈ 30.3 mL	2000 mg
7	3000 mg	90909 mg ≈ 90.9 mL	6000 mg
Toplam kümülatif miktar	4443 mg	134.6 mL	8886 mg

(22 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

d) Açık mercimek yükleme testi

Ülkemizde Yavuz ve ark.'nın çalışmasında yapılan açık mercimek yükleme testi aşağıda verilmiştir (26). Haşlanmış mercimek 15 dakika ara ile Tablo 26.3'te belirtildiği şekilde verilmiştir (Resim 26.1). Kırmızı veya yeşil mercimeğin 100 gramında ortalama 24 g protein olduğu kabul edilerek hesaplamalar yapılmıştır. Test bittiğinde toplam kümülatif mercimek miktarı 91 gramdır. Yetişkinler için bir ek basamak (örneğin 100 g) mercimek verilerek bir porsiyon mercimek yemeğini yiyebileceği garanti altına alınabilir. Bu son basamak istenirse ertesi gün (2.günde de) verilebilir.

Tablo 26.3. Açık mercimek yükleme testi, Yavuz ve ark.'nın çalışması

Basamaklar	Mercimek protein miktarı (mg)	Mercimek miktarı (mg)
1	40.8	170 (yaklaşık 1 adet mercimek)
2	81.6	340 (yaklaşık 2 adet mercimek)
3	168	700 (yaklaşık 5 adet mercimek)
4	336	1400 (yaklaşık 10 adet mercimek)
5	672	2800 (yaklaşık 20 adet mercimek)
6	2400	10000 (10 g)
7	6000	25000 (25 g)
8	12000	50000 (50 g)
Toplam kümülatif miktar	21700 mg (21.7 g)	91000 mg (91g)

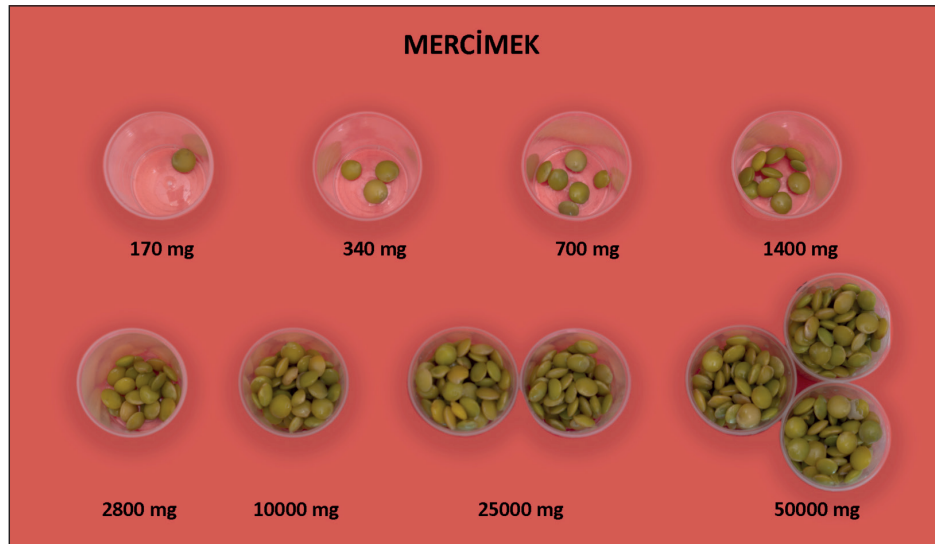
(26 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

e) Düşük Doz Yaklaşım

2004 yılında yayınlanan uzlaşi protokolünde düşük doz yükleme başlangıç dozu 10 µg olup 30 dakika aralar ile 100 µg, 1 mg şeklinde artırılarak 100 mg gibi yüksek dozlara çıkılması önerilmiştir (27). EuroPrevall düşük doz yaklaşımında ise yan etki oluşturması beklenmeyen ilk doz 3 µg olarak belirtilmektedir. Düşük doz yükleme örneği mercimek için bulunamamıştır (28). Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı'na göre kırmızı mercimeğin yenilebilir 100 gramındaki protein içeriği 25.8 gramdır (3). EuroPrevall düşük doz yaklaşımında alerjik besin proteininin 3 µg, 30 µg, 300 µg, 3 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg ve 1 gram olacak şekilde 20 dakika ara ile verilmesi önerilmektedir (28). Diğer besinlerden örnek alınarak hazırlanan kırmızı mercimek düşük doz yükleme testi Tablo 26.4'te verilmiştir.

Tablo 26.4. Açık kırmızı mercimek yükleme testi, düşük doz yaklaşım

Basamaklar	Mercimek protein	Kırmızı mercimek miktarı
1	3 µg	0.01 mg
2	30 µg	0.1 mg
3	300 µg	1.1 mg
4	3 mg	11.6 mg
5	30 mg	116 mg
6	100 mg	387 mg
7	300 mg	1162 mg
8	1 g	3.9 g
Toplam kümülatif miktar	1433.333 mg (1.43 g)	5577.8876 mg (5.58 g)

**Resim 26.1.** Haşlanmış Mercimek ile açık BYT örneği

f) Açık Acı bakla yükleme testi

Acı bakla ile yapılacak besin yükleme testi için her biri 10 gram acı bakla unu (Lupipan® veya Lopino®) içeren pankekler hazırlanmıştır. Birer saat ara ile 1/4 pankek (2.5 gram acı bakla unu), 1/2 pankek (5 gram acı bakla unu) ve 1 ¼ pankek (12.5 gram acı bakla unu) olacak şekilde toplam 20 gram acı bakla unu çocuğa verilmiştir (15).

B. Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

EuroPrevall doğum kohort çalışmasında düşük doz çift kör plasebo kontrollü yükleme testinde başlangıç besin protein dozu yine 3 µg olup, önce 10 kat, sonra ise 3 kat artışlarla besin 20 dakikada bir verilmiştir. Tablo 26.5'da Europrevall düşük doz çift kör plasebo kontrollü soya yükleme dozları verilmiştir.

Soya: Besin yüklemede 100 mililitresinde 3.3 gram soya proteini içeren soya sütü (Alpro, Ghent, Belçika) kullanılmıştır. Bu çalışmada süt çocuklarında soya sütünün hidrolize veya amino asit bazlı formülalara saklanarak verildiği bildirilmiştir. Büyük çocuklarda ise soya sütü; amino asit veya ileri hidrolize formülalar ile hazırlanan vanilya-portakallı pudinge veya vanilya aromalı nişasta, pirinç sütü, portakal aroması (SHS International, Liverpool, UK) ve beta karoten (beta carotene 10%; ID-number: E-160a; Synopharm, Barsbüttel, Almanya) karışımına saklanmıştır. Plasebo olarak sadece belirtilen saklama matriksleri kullanılmıştır (29).

Treudler ve arkadaşlarının çok merkezli olarak erişkinlerde planladıkları çift kör plasebo kontrollü soya yükleme testinde soya tozu (Supro® 760 IP, %88 protein, Uelzen, Almanya) ve plasebo olarak Sinlac® (pirinç unu,

Tablo 26.5. Çift kör plasebo kontrollü soya yükleme testi, düşük doz yaklaşım

Basamaklar	Soya protein	Soya sütü miktarı
1	3 µg	0.09 µl
2	30 µg	0.9 µl
3	300 µg	9.04 µl
4	3 mg	90.4 µl
5	30 mg	0.9 ml
6	90 mg	2.7 ml
7	300 mg	9.1 ml
8	900 mg	27.3 ml
9	3 g	90.9 ml

keçiboynuzu unu, sakaroz; Nestle Nutrition GmbH, Frankfurt, Almanya) kullanılmıştır. Soya proteini 0.0004 - 0.0044 - 0.05 - 0.15 - 0.5 - 1.5 - 2.5 - 5 - 15 gram, maksimum kümülatif doz 24.7 gram protein olacak şekilde (28.1 gram toz) verilmiştir (30).

Acı bakla: Peeters ve arkadaşlarının erişkinlerde uyguladığı ÇKPKBYT'inde ticari olarak bulunabilen beyaz acı bakla unu (Lupinus albus) (protein içeriği %36.2) henüz taze olarak hazırlanmış olan 5 g patates püresi içine saklanarak 0.01 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 300 mg, 1 g ve 3 g olacak şekilde verilmiştir. Plasebo olarak 5 g yine yeni hazırlanmış olan patates püresi kullanılmıştır (31).

Moneret-Vautrin ve arkadaşlarının çocuklarda uyguladıkları acı bakla unu ile yapılan plasebo kontrollü besin yükleme testi üç basamak halinde uygulanmıştır. Acı bakla unu ilk aşamada 5 mg, 10 mg, 50 mg, 200 mg, 700 mg (toplam 965 mg), ikinci aşamada 10 mg, 100 mg, 500 mg, 1500 mg ve 5000 mg (toplam 7110 mg), üçüncü aşamada ise 10 gram ve 20 gram olacak şekilde verilmiştir. Bu çalışmada acı bakla unu patates püresi veya elma kompostosu ile karıştırılarak verilmiştir (32).

KAYNAKLAR

1. Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. A comprehensive review of legume allergy. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45:30-46.
2. Leterme P. Recommendations by health organizations for pulse consumption. Br J Nutr 2002; 88:239-242.
3. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı. www.turkomp.gov.tr
4. Bar-El Dadon S, Pascual CY, Reifen R. Food allergy and cross-reactivity-chickpea as a test case. Food Chem 2014;165:483-488.
5. Ibanez MD, Martinez M, Sanchez JJ, Fernandez-Caldas E. Legume cross-reactivity. Allergol Immunopathol (Madr) 2003;31:151-161.
6. 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.
7. 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.
8. Kalogeromitros D, Armenaka M, Galatas I, Capellou O, Katsarou A. Anaphylaxis induced by lentils. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77: 480-482.

9. Dalal I, Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002;57:362-365.
10. Andrae DA, Grishina G, Sackesen C, Ibáñez MD, Sampson HA. High similarity between lentil and other lentil-like-proteins (dal) complicates recommendations on avoidance in lentil allergic patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:808-810.
11. Martínez San Ireneo M1, Ibáñez MD, Fernández-Caldas E, Carnés J. In vitro and in vivo cross-reactivity studies of legume allergy in a Mediterranean population. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147:222-230.
12. 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.
13. Davulcu M. A Kind Of Traditional Snack Food "Tirmis" And A Traditional Profession "Tirmişçilik" In Antalya Region. *Turkish Studies* 2013;8:347-360.
14. Derya Yarpuz. T.C.Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Glutensiz Ekmek Üretimi Üzerine Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi Gıda Mühendisliği Ana Bilim Dalı Aralık 2011 <https://docplayer.biz.tr/43639740-T-c-selcuk-ungversgtesg-fen-bglgmlerg-enstgtusu-glutensgz-ekmek-uretgm-g-uzergne-aragtirmalar-derya-yarpuz-yuksek-lgsans-tezg.html>
15. Lindvik H, Holden L, Løvik M, Cvancarova M, Halvorsen R. Lupin sensitization and clinical allergy in food allergic children in Norway. *Acta Paediatr*. 2008;97:91-95.
16. Chan ES, Greenhawt MJ, Fleischer DM, Caubet JC. Managing Cross-Reactivity in Those with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:381-6.
17. Martí'nez San Ireneo M, Iba'n'ez Sandi'n MD, Ferna'ndez-Caldas E, Ma-ran'ın Lizana F, Rosales Fletes MJ, Laso Borrego MT. Specific IgE levels to Cicer arietinum(Chick pea) in tolerant and nontolerant children: evaluation of boiled and raw extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121:137-143.
18. Iba'n'ez Sandi'n D, Martí'nez San Ireneo M, Maran'ın Lizana F, Ferna'n-dez-Caldas E, Alonso Lebrero E, Laso Borrego T. Specific IgE determinations to crude and boiled lentil (Lens culinaris) extracts in lentil-sensitive children and controls. *Allergy*. 1999;54:1209-14.
19. Martínez San Ireneo M, Ibáñez MD, Sánchez JJ, Carnés J, Fernández-Caldas E. Clinical features of legume allergy in children from a Mediterranean area. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:179-184.
20. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, et al; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
21. Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RW, Brooke-Taylor S, et al. Establishment of reference doses for residues of allergenic foods: report of the VITAL Expert Panel. *Food Chem Toxicol* 2014;63:9-17.
22. 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.
23. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390-8.
24. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:69-71.
25. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
26. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Tuncer A, Yilmaz EA, Cavkaytar O, et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:382-8.
27. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004;34:689-95.
28. 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.
29. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;65:482-490.
30. Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber BK, Worm M, Werfel T, et al. Standardization of double blind placebo controlled food challenge with soy within a multicentre trial. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:39.
31. Peeters KA, Koppelman SJ, Penninks AH, Lebens A, Bruijnzeel-Koomen CA, Hefle SL, et al. Clinical relevance of sensitization to lupine in peanut-sensitized adults. *Allergy*. 2009;64:549-55.
32. Moneret-Vautrin DA1, Guérin L, Kanny G, Flabbee J, Frémont S, Morisset M. Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):883-8.

27. KIRMIZI ET YÜKLEME TESTLERİ

Kırmızı et en önemli hayvansal protein kaynaklarından biridir. Protein kaynağı olmasının yanı sıra içerdiği vitamin, mineral, antioksidan maddeler ve çeşitli besleyici unsurları ile insan beslenmesi ve sağlığı için vazgeçilmez öneme sahiptir. Kimyasal bileşiminin %75'i su, %20'si protein, %3'ü yağ, %1'i karbonhidrat, mineral madde ve vitaminlerden oluşur. Kırmızı etin 100 gramı organizmaya yaklaşık 119 kcal (500 kJ) enerji sağlar (1).

Sığır etinin ana alerjeni bovine serum albumindir (Bos d 6). Alerjik reaksiyonlardan değişik oranlarda sorumlu olabilen diğer proteinler bovine IgG (Bos d 7), miyogloblin, aktin ve tropomiyosindir. Son yıllarda insan ve primatlar dışında çoğu memelide (sığır, inek, dana, domuz, koyun, keçi, geyik, tavşan, at, sincap, kanguru, balina) bulunan oligosakkarid yapısında bir hücre membranı karbonhidratı olan galaktoz- α -1,3-galaktoz (alfa-gal) ile de kırmızı et tüketiminden sonra gecikmiş (3-6 saat sonra) anafilaktik reaksiyonlar bildirilmektedir (3).

Her 100 gram çiğ kırmızı etin protein içeriği 20-25 gramdır. Pişirildiğinde su kaybı nedeniyle 100 gram kırmızı etteki protein miktarı 28-36 grama (ortalama yaklaşık 30 gram kabul edilebilir) yükselir (1). Çocuklarda yaşa göre günlük protein ihtiyacı kabaca 1-3 yaş için 2 köfte kadar, 4-6 yaş için 3 köfte kadar, 7-14 yaş için 3-4 köfte kadar ve 15-18 yaş için 4-5 köfte kadar et ile sağlanabilir (4).

Ülkemizin belirli coğrafi bölgelerinde sığır etinin çocuklar arasında önemli bir gıda alerjeni olduğuna dair veriler vardır (5-8). Sığır eti alerjisi, Karadeniz bölgesinde, özellikle Giresun'da çocuklar arasında yaygın olarak görülür ve sıklığı %0.3 olarak bildirilmiştir (9).

Bazı besinler (süt, yumurta, balık, karides, yerkıstığı, fındık, kereviz, elma ve şeftali) için oral BYT'lerinde kullanılacak test edilip onaylanmış standart başlangıç dozları (10) bulunmasına rağmen kırmızı et için belirlenmiş bir doz yoktur. Bunun yanında kırmızı et ile hem açık hem de ÇKPKBYT'leri için tanımlanmış düşük ya da yüksek doz test metodu yoktur. Burada kırmızı et için önerilen besin yükleme metotları (hazırlanması ve uygulanması) yazarın kendi tecrübelerinden ve yayınlarından (5,8,9) elde edilmiştir ve her bir yükleme yöntemi için olabilecek en düşük dozlardan başlanmıştır.

A. Açık kırmızı et yükleme testi

Açık kırmızı et yükleme testi basamakları Tablo 27.1'de verilmiştir. Her bir basamak aralığı 15-20 dakika olacak şekilde uygulanmalıdır. Açık yükleme testi için kullanılacak et miktarı hastanın yaşına göre günlük protein gereksinimi göz önüne alınıp bu miktarı içerecek şekilde hazırlanmalıdır. Tartı kolaylığı nedeniyle en uygunu etin kıyma olarak çekilip pişirilmesidir. Et, tek başına pişirileceği gibi tatlandırmak amacıyla baharatlar da kullanılabilir ancak bu durumda ete eklenen diğer besinlere karşı hastanın duyarlı olup olmadığı test edilmelidir. İçeriğindeki suyun pişirme sırasında buharlaşması nedeniyle pişmiş 100 gram et için yaklaşık 125 gram çiğ et kullanılmalıdır. Başlangıçta bir miktar pişmiş et bir gazlı beze tek kat sarılıp 1-3 dakika kadar dudaklar arasında bekletilerek mukozal test yapılır (labial test) (11). Ardından hassas terazi ile tartılarak 1, 2, 7, 15, 25 ve 50 gram et 15-20 dakika aralıklarla yedirilerek 90-120 dakikalık bir sürede yükleme tamamlanır (5,9). Bu şekilde yedirilen kırmızı et ile her bir basamakta sırasıyla yaklaşık 0.3, 0.6, 2.1, 4.5, 7.5 ve 15 gram kırmızı et proteini verilmiş olur. Son doz da verildikten sonra hasta en az 2 saat süresince gözlenmelidir. Kırmızı et ile geç anafilaktik reaksiyon (genellikle kırmızı et yedikten 3-6 saat sonra) (3) tanımlayan hastalarda gözlem süresi en az tanımlanan reaksiyon süresi kadar olmalıdır.

Tablo 27.1. Kırmızı et ile açık yükleme testi

Basamak	Kırmızı et miktarı (gram)	Protein miktarı (gram)
1	Mukozal test	Eser miktarda
2	1	0.3
3	2	0.6
4	7	2.1
5	15	4.5
6	25	7.5
7	50	15
Toplam kümülatif miktar	100	30

(5,8,9 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

B. Çift-kör plasebo kontrollü kırmızı et yükleme testi

Aktif ve plasebo test besini ayrı ayrı hazırlanmalı ve birbirine karışmamalıdır. Karışım yoğurulduktan sonra 35'er gramlık dört köfte haline getirilmelidir. Hazırlanan köfteler farklı tavalarda sıvı yağ içinde kızartılarak veya ızgara edilerek pişirilmeli ve uygulama bitinceye kadar birbirleriyle temas etmeyecek şekilde saklanmalıdır.

Çift-kör plasebo kontrollü besin yükleme testi için kullanılacak et miktarı hastanın yaşına göre günlük protein gereksinimi göz önüne alınıp bu miktarı içerecek şekilde hazırlanmalı, karşılığında kullanılacak plasebo da aynı miktarda olmalıdır.

Kırmızı et ile ÇKPKBYT için literatür (5,9) de gözden geçirilerek önerilen iki farklı plasebo formülü Tablo 27.2'de verilmiştir. Hazırlanan aktif ve plasebo test besinleri pişirildiğinde içerdikleri kırmızı etin ve hindi etinin ağırlığı yaklaşık 100 gram kadar (4 köfte, 1 büyük çocuk/erişkin porsiyonu) olacaktır. Bu durumda her bir kırmızı et köftesinde protein içeriği yaklaşık 7.5 gram olacaktır. Kırmızı et plasebosu hazırlamak için bir başka seçenek de soya kıyması olabilir. Plasebo, soya kıyması ile hazırlanacaksa baharat miktarları aynı olacak şekilde 85 gram soya kıyması kullanmak uygun olacaktır. Soya kıyması kurutulmuş soya unundan elde edildiği için

Tablo 27.2. Kırmızı et alerjisinde ÇKPKBYT için hindi eti ve soya ile hazırlanabilecek plasebo seçenekleri

Aktif test besini	Plasebo test besini (hindi)	Plasebo test besini (soya)
125 gram yağsız dana eti kıyması	125 gram hindi eti kıyması	85 gram soya kıyması
3 gram kimyon	3 gram kimyon	3 gram kimyon
2 gram karabiber	2 gram karabiber	2 gram karabiber
3 gram kekik	3 gram kekik	3 gram kekik
2 gram biberiye	2 gram biberiye	2 gram biberiye
2 gram toz hardal	2 gram toz hardal	2 gram toz hardal
2 gram kırmızı biber (paprika)	2 gram kırmızı biber (paprika)	2 gram kırmızı biber (paprika)
1 gram tuz	1 gram tuz	1 gram tuz
140 gram çiğ aktif test besini	140 gram çiğ plasebo test besini	100 gram çiğ plasebo test besini

(5 ve 9 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

pişirildiğinde belirgin su kaybı, dolayısıyla ağırlık kaybı olmayacaktır. Soya kıyması ile hazırlanmış köfteler de yoğurulduktan sonra dört eşit ağırlıkta köfte şekline getirilmelidir.

Aktif ve plasebo test besinleri hazırlanırken kullanılan içeriklerle deri testleri yapılarak hastanın duyarlılığı olup olmadığı belirlenmelidir. Duyarlılık saptanan bir içerik varsa hem aktif hem de plasebo besinlerden bu madde çıkarılmalı ve yerini tutacak başka bir madde eklenmelidir.

Başlangıçta bir miktar test materyali (hem aktif hem de plasebo ile) bir gazlı beze tek kat sarılıp 1-3 dakika kadar dudaklar arasında bekletilerek mukozal test yapılır (labial test) (11). Ardından pişirilmiş aktif (kırmızı et köftesi) ve plasebo (hindi eti/soya kıyması köftesi) test besinleri hassas terazi ile 1, 2, 7, 15, 25 ve 50 gram olacak şekilde tartılıp hazırlanır ve 15-20 dakika aralıklarla yedirilerek 90-120 dakikalık bir sürede yükleme tamamlanır (Tablo 27.3) (5,9). Bu şekilde yedirilen kırmızı et ile her bir basamakta sırasıyla yaklaşık 0.3, 0.6, 2.1, 4.5, 7.5 ve 15 gram kırmızı et proteini verilmiş olur. Son doz da verildikten sonra hasta en az 2 saat süresince gözlenmelidir. Kırmızı et ile geç anafilaktik reaksiyon (genellikle kırmızı et yedikten 3-6 saat sonra) (3) tanımlayan hastalarda gözlem süresi en az tanımlanan reaksiyon süresi kadar olmalıdır.

Tablo 27.3. Kırmızı et ile çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

Basamak	Pişmiş köfte miktarı* (g)	Kırmızı et miktarı (g)	Protein miktarı (g)	Plasebo miktarı (g)
1	Mukozal test	Mukozal test	Eser miktarda	Mukozal test
2	1.15	1	0.3	1
3	2.30	2	0.6	2
4	8.05	7	2.1	7
5	17.25	15	4.5	15
6	28.75	25	7.5	25
7	57.5	50	15	50
Toplam kümülatif miktar	115 g	100 g	30 g	100 g

*140 gram köftedeki etin pişince %25 su kaybedeceği önceki varsayımlara göre kabul edilerek pişmiş 100 gram et ve baharatta su kaybı olmayacağından 15 gram baharat yani 115 gram pişmiş köfte elde edilecektir. Buna göre 115 gram köftede 30 gram protein olduğu kabul edilerek dozlar hesaplanmıştır. (5 ve 9 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

KAYNAKLAR

- Williams, PG, Nutritional composition of red meat. *Nutrition & Dietetics*. 2007;64(Suppl 4):S113-S119.
- Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:265-269.
- Commins SP, Platts-Mills TAE. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:652-657.
- http://www.sagliklitavuk.org/assets/userfiles/files/yayinlar/protein_s2.pdf
- Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1027-1035.
- Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: A multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1767-1776.
- Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, et al. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41:387-396.
- Orhan F, Sekerel BE. Beef allergy: A review of 12 cases. *Allergy*. 2003;58:127-131.
- Kılıc Topcu ZI, Kaklıkkaya N, Baki A, Orhan F. Characteristics of beef allergy in schoolchildren in Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:59-65.
- Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vazquez-Cortes S, Jedrzejszak-Czechowicz M, et al. The europrevall outpatient clinic study on food allergy: Background and methodology. *Allergy*. 2015;70:576-584.
- Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:41-44.

28. BALIK VE DENİZ KABUKLULARI YÜKLEME TESTLERİ

Balık ve deniz kabukluları alerjileri en sık rastlanan besin alerjileri arasında yer almaktadır. Balık alerjisi sıklığı %0-7 arasında olup, ÇKPKBYT'inin yapıldığı çalışmalarda %0-0.3 olarak bulunmuştur (1). Balığın daha çok tüketildiği Avustralya, Asya ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde prevalans daha yüksektir. 30000'den fazla balık türü olmakla birlikte bunların sınırlı bir kısmı besin maddesi olarak kullanılmakta ve bu türler de coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Balık alerjisi olan hastaların bir kısmında tüm balık çeşitlerine reaksiyon görülürken bir kısmında ise türe spesifik reaksiyonlara rastlanmaktadır. Parvalbuminler majör balık alerjeni olup hastaların %90-95'inde pozitif saptanmış ısıya dirençli alerjenlerdir (2). Balığın 100 g'ı ortalama 20 g protein içermektedir (3).

Örneğin 100 gram hamside 16.95 g, 10 g levrekte 19.48 g, 100 g istavritte 18.62 g protein bulunur. Besinlerin protein içerikleri için "BYT'lerinde yöntem farklılıkları, doz stratejileri ve eşik değerler" bölümünde Tablo 14.3'e bakılması önerilir.

Deniz kabukluları denildiğinde yiyecek olarak tüketilen crustaceans (kabuklular: karides, ıstakoz, yengeç vb) ve mollusks (yumuşakçalar: midye, ahtapot, salyangoz vb) anlaşılmaktadır. Deniz kabukluları alerjisinin sıklığının %0-10.3 arasında değiştiği, ÇKPKBYT'inin yapıldığı çalışmalarda bu oranının %0-0.9 olduğu gösterilmiştir (1). Kabuklular arasında çapraz reaksiyon çok yüksek iken yumuşakçalar arasında daha azdır (2). Pek çok alerjenin aksine kabuklu alerjenlerinin bir kısmının basınç ve sıcaklık gibi işlemlerden etkilenmediği hatta tam tersine alerjenik özelliğinin arttığı gösterilmiştir (2). Deniz kabukluları da 100 g'da ortalama 20 g protein içermektedirler (3). Örneğin 100 g karideste 18.08 g protein bulunur.

Literatürde balık ve deniz kabukluları yükleme testi protokolleri ve hazırlama yöntemleri ile ilgili sınırlı sayıda ve içerikte bilgi yer almaktadır. Deniz kabukluları arasında daha çok karidese yönelik bilgiler bulunmakla birlikte bu bilgilerin diğerlerine de uyarlanabileceği düşünülmüştür. Aşağıda genel BYT prensipleri ile literatürdeki balık ve deniz kabuklularına yönelik öneriler derlenmiştir. Sonrasında bu bilgilerle oluşturulmuş örnek bir protokol ve literatürde yer alan diğer protokoller sunulmuştur.

Balık ve deniz kabukluları yükleme testi prensipleri

- Hastaya ve kliniğe göre karar verilmekle birlikte balık ve deniz kabukluları için yükleme testine başlamadan önce damar yolu açılması düşünülmelidir (4).
- Toplam kümülatif protein miktarı balık/deniz kabukluları için 16-20 g olarak belirlenmiştir (5).
- Besin yükleme testlerine genellikle hastanın alması gereken miktarın %0.1-1'i ile başlanmaktadır. Balık ve karides için bu doz 5 mg olarak önerilmiştir. Hastanın reaksiyon geliştirdiği eşik değer biliniyorsa başlangıç dozu bunun altında olmalıdır (6).
- Doz artımı iki kat, 5-10 kat, logaritmik, semi logaritmik veya bunların karışımı şeklinde yapılabilir (4).
- Doz araları diğer BYT'lerinde olduğu gibi hastanın kliniğine göre 20-30 dakika aralarla planlanmalıdır (4-6).

- Besin yükleme testi sırasında doz artışı aşamasında sorun yaşanmaz ise bir öğünde tüketilebilecek miktarın 30-60 dakika içinde doğal formunda verilmesi önerilmektedir. Bu miktar hastanın yaşına ve beslenmesine göre değişebilmekle birlikte balık/kabuklu deniz ürünleri için 55-85 gram olarak belirlenmiştir (5).
- Açık BYT’inde doz artışı ve doz aralıkları prensip olarak kapalı besin yükleme testi ile aynıdır. Hastanın reaksiyon geçirme olasılığı yüksekse ve subjektif semptomlar vb. şüphe yoksa kapalı yükleme testi şemasına göre açık yükleme testi uygulanabilir. Yine 3 yaşın altındaki çocuklarda da açık yöntem tercih edilebilir. Ancak hastada alerji düşünülüyor ve olmadığını göstermek amacıyla test yapılıyorsa hastanın bir öğünde alması gereken miktarın aşamalı olarak ulaşılması (1/8-2/8-5/8 gibi) veya üç eşit parçaya bölünerek verilmesiyle de açık BYT yapılabilir (5).
- Balık/deniz kabuklu alerjenleri stabil olduğu için alım kolaylığı sağlamak veya saklamak amacıyla pek çok matriks içinde uygulanabilir (6). Küçük çocuklarda haşlanmış ve kıyma haline getirilmiş haldeki besin maddeleri formula mama, meyve suyu, elma püresi, çikolatalı veya vanilyalı dondurma, patates püresi vb. içinde verilebilir (6,7). Erişkinlerde de kapalı balık yükleme testinde çiğ morino balığının 50-100 ml üzüm suyu içinde, koku ve tad alınmasını engellemek amacıyla bir burun tıkacıyla birlikte verilerek saklanabildiği belirtilmiştir (8). Balık/karides kapalı yükleme testinde matriks olarak kıyma haline getirilmiş kırmızı et, hindi eti veya tavuk eti kullanılabilir. Hastanın sadece belli

bir balığa alerjisi olduğundan şüpheleniliyor ve diğer balıkları (örneğin ton balığı konservesi gibi) sorunsuz tüketebildiği biliniyor ise balık bu matriks içinde verilebilir (5). Plasebonun hazırlanması sırasında da balık/deniz kabuklu yerine tavuk, hindi eti ve alerjisi yoksa ton balığı konservesi kullanılabilir (5,9). Balığın ezilmiş sebze çorbası içinde verilebileceği ve plasebo olarak da deniz yosunu-sebze çorbasının kullanılabilceği belirtilmektedir (7). Ancak tüm bunlarla ilgili ayrıntılı bir tarif bulunamamıştır.

- Literatürdeki balık/deniz kabukluları yükleme testlerinin bir kısmı çiğ, bir kısmı pişmiş besinle yapılmıştır. Besin yükleme testinin yapıldığı formu tolere etmenin diğer formları da tolere etmek anlamına gelmediği bilinmelidir (5,6).

A. Açık balık ve deniz kabukluları yükleme testi

Bu örnekte PRACTALL konsensus raporundaki prensipler temel alınarak hazırlanmış bir BYT örneği verilmiştir (4). Başlangıç dozu olarak 5 mg balık/deniz kabuklu seçilmiş, logaritmik doz artımı yapılarak, 20 dakika aralarla 8 basamakta toplam kümülatif 20 g’a ulaşılmıştır. Bu bölüm kapalı veya açık uygulanabilir. Hastada bu aşamaya kadar reaksiyon görülmemesi durumunda hastanın bir öğünde tüketmesi gereken miktarda deniz kabuklu/pişmiş balık açık olarak 30-60 dakikada uygulanmaktadır. Böylece toplamda kümülatif yaklaşık 97 gram besine ulaşılmaktadır. Protokol özeti Tablo 28.1’de görülmektedir. Basamaklar 20 dk ara ile verilebilir.

Tablo 28.1. Açık balık/deniz kabuklu yükleme testi

Basamak	Balık/deniz kabuklu miktarı	Protein miktarı
1	5 mg	1 mg
2	15 mg	3 mg
3	50 mg	10 mg
4	150 mg	30 mg
5	450 mg	90 mg
6	1.5 g	300 mg
7	4.5 g	900 mg
8	15 g	3 g
9	75 g*	15 g*
Toplam kümülatif miktar	97 g	20 g

*Küçük miktarlar halinde yavaş yavaş verilebilir.

B. (bkz: syf 128 ve 131) Çift-kör plasebo kontrollü balık ve deniz kabukluları yükleme testi

Balık: Burada literatürdeki az sayıda kapalı balık yükleme testi örneğinden biri olan ve EuroPrevall çalışmasında kullanılan yöntem verilmiştir (10). Hem tanı koymak hem de eşik değeri belirleyebilmek için düşük dozda başlanıp yavaşça doz arttırılarak alışıldık miktara ulaşmak planlanmıştır. Balık, bu çalışmada kullanılmak üzere besin yükleme testleri için özel geliştirilen ve üretilen alerjen içermeyen kuru çikolatalı bir tatlı içine saklanmıştır. Bir gram balık proteinin 5 gram balık içinde olduğu kabul edilerek doz hesaplamaları yapılmıştır. 20 dakika arayla 3, 60, 600 mg; 12, 120 mg; 1 g balık proteini kapalı olarak bu matriks (kuru çikolatalı tatlı) içinde verilmiştir. Daha yüksek miktarlar matriks içine saklanamadığı için

sonrasında 2, 6, 12 g balık proteini pişirilmiş balık olarak açık olarak uygulanmıştır. Toplam kümülatif balık miktarı olarak 106 grama ulaşılmıştır (10). Tablo 28.2'de yöntem özetlenmiştir.

Karides: Literatürde yine EuroPrevall çalışmasında karides ile kapalı BYT örneği bulunmaktadır. Bu çalışmada karidesin saklanabilmesi için bir karides burger kullanılmıştır. Bu amaçla tavuk eti, kuru kekik, kuru soğan ve kara biber ile karıştırılmış ve bu karışıma her basamak için gereken miktarlarda doğranmış karides eklenmiş ve köfte haline getirilerek pişirilmiştir. Matriks içine saklanabilecek maksimum karides miktarı 3 g protein (16 gram karides) olarak belirlendiği için son iki basamakta karides açık olarak uygulanmıştır. Toplam 102 g karides verilmiştir (10). Tablo 28.3'de yöntem özetlenmiştir.

Tablo 28.2. Çift kör plasebo kontrollü balık yükleme testi örneği, EuroPrevall çalışması

Basamak	Balık miktarı	Balık proteini miktarı
1	0.015 mg	3 mg
2	0.3 mg	60 mg
3	3 mg	600 mg
4	60 mg	12 mg
5	600 mg	120 mg
6	5 g	1 g
7	10 g*	2 g*
8	30 g *	6 g*
9	60 g*	12 g*
Toplam kümülatif miktar	105 g	21 g

*Açık olarak uygulanan dozlar. (10 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Tablo 28.3. Çift kör plasebo kontrollü karides yükleme testi örneği, EuroPrevall çalışması

Basamak	Karides miktarı	Karides protein miktarı
1	0.015 mg	3 mg
2	0.3 mg	60mg
3	3 mg	600mg
4	60 mg	12 mg
5	600 mg	120 mg
6	5 g	1 g
7	16 g	3 g
8	30 g *	6 g*
9	50 g*	9 g*
Toplam kümülatif miktar	102 g	20 g

*Açık olarak uygulanan dozlar. (10 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

KAYNAKLAR

1. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:264-272.e4.
2. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May;27 Suppl 23:1-250.
3. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı <http://www.turkomp.gov.tr/> erişim tarihi 17 Haziran 2019
4. 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.
5. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-83
6. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reaction to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
7. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge. <https://www.eaaci.org/organisation/eaaci-interest-groups/ig-on-food-allergy/resources.html> (erişim tarihi 19 Haziran 2019)
8. Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Codfish allergy in adults. Identification and diagnosis. *Allergy.* 1992;47:610-617.
9. Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. I. In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:730-737.
10. Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vazquez-Cortes S, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. The Europevall outpatient clinic study on food allergy: Background and methodology. *Allergy* 2015;70:576-584.

29. MUZ YÜKLEME TESTLERİ

Muz dünya çapında birçok tropik bölgede yetiştirilen önemli bir gıdadır. Gelişmekte olan bazı ülkelerde pirinç, buğday ve mısırdan sonra dördüncü en önemli gıdadır.

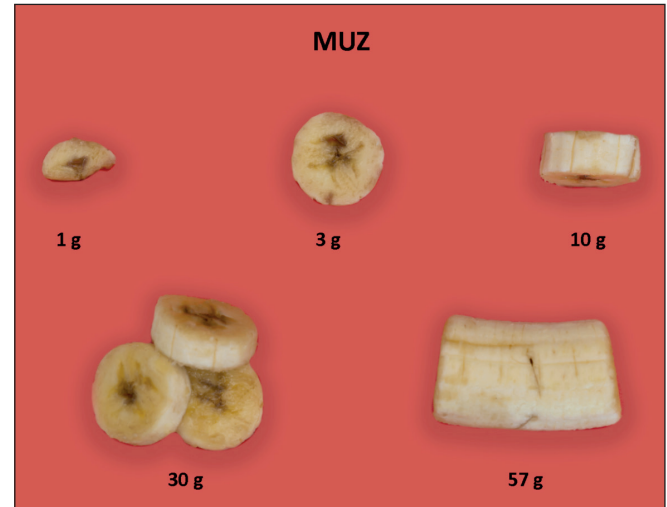
WHO/IUIS (World Health Organization/International Union of Immunological Societies) alerjen alt komite veri tabanına göre muz alerjisine neden olan 6 farklı alerjen tanımlanmıştır. Bunlar Mus a 1 (profilin), Mus a 2 (sınıf 1 kitinaz), Mus a 3 (non spesifik lipid transfer protein), Mus

a 4 (thaumatin like protein), Mus a 5 (β -1,3 glukanaz) ve Mus a 6 (askorbat peroksidaz)'dır (1).

Muz alerjenleri sıklıkla lateks, avokado, şeftali, kivi, elma ve polen alerjisi ile çapraz reaktif olup muz alerjisi lateks-meyve, polen-meyve, lateks-polen-meyve sendromları ile ilişkilidir. Lateks ya da polen alerjisi olmayan bireylerde de muz alerjisi tanımlanmıştır (2-5).

A. Açık muz yükleme testi

Literatürde muz açık yükleme testi protokolü bulunmamıştır. Mısırdaki çocuklarda yapılan bir araştırmada muz alerjisini saptamak amacı ile açık yükleme testi yapıldığı ve 2 adet muz yedirildiği belirtilmiş ancak basamaklarda uygulanan dozlar hakkında bilgi verilmemiştir (4). Bir adet orta boy muz (17.5-20 cm) yaklaşık 118 gramdır ve 100 gram muz içinde 0.55 gram protein bulunur. Çocuğun yaşına göre yiyebileceği porsiyon miktarı düşünülerek toplam kümülatif miktar saptanır ve daha sonra ilk basamakta %1'i ile başlanarak istenirse logaritmik olarak artırılarak sonraki basamaklarda verilecek dozlar hesaplanabilir: Toplam kümülatif 1 küçük boy muz (100 gram) verilecek ise 1 g → 3 g → 10 g → 30 g → 57 g şeklinde basamaklar planlanabilir.



Resim 29.1. Muz ile açık BYT örneği

B. Çift kör plasebo kontrollü muz yükleme testi

Hastaların klinik özelliklerini içeren form takip için büyük fayda sağlar. Kocacık Uygun ve ark.'nın çalışması ile uyumlu şekilde muz besin yüklemesi için oluşturulan

Tablo 29.1. Oral muz yükleme testi klinik izlem formu

OBYT Hasta Kayıt Formu			
Hasta Adı Soyadı:.....	Dosya No:.....	BYT Tarihi:.....	DT:..... Cinsiyet:.....
Tel:.....			
Velisinin Adı Soyadı:.....		İmzası:	
Hekim Adı Soyadı:.....		İmzası:	
Yükleme yapılacak besin:			
Daha önce aynı besinle reaksiyon→ Var / Yok			
Muz Spesifik IgE :	Deri testi:		
Gelişen Semptomlar:			
Karşılaşma yolu→ Oral / Kontakt / İnhalasyon			
Oral alım ile semptom ortaya çıkışı arasındaki zaman:			
Tedavi → Epinefrin:	Antihistamin süsp:	Antihistamin enj:	Kortizon krem:
Besin karşılaşımı ile anafilaksi öyküsü:			
Kivi :	Avokado:		
Besin spesifik IgE→	Tarih:		
Varsa Prick-to-prick→	Tarih:		
Kivi :	Avokado:		
Total IgE:	Tarih:		
Başka besin alerjisi öyküsü:			
Astım	AD	AR	İlaç alerjisi
Oral alerji sendromu			
Kullandığı ilaçlar/doz/süre:			
Son doz antihistamin/β-agonist /inhale steroid veya diğer ilaçlar:			
Son yemek saat önce			
Lateks:	Sonuç :		
Polen:			
Son reaksiyonun tarihi:	Prick-to-prick :		
Yükleme:	Reaksiyona neden olan besinin miktarı:		
Ailede Atopi :			
Kronik Ürtiker	Konjunktivit	Lateks alerjisi	
Diğer inhalan alerjen duyarlılığı		GİS Alerjisi	
Karşılaşım yapılacak besini ne zamandır yemiyor?.....hafta/ ay / yıl			
Ek hastalık var mı? Ateş.....ASYE.....Vizing.....Diğer.....			

form Tablo 29.1'de verilmiştir (6). ÇKPKBYT yapılmadan önce 15 gün besin eliminasyonu yapılmalıdır. Test sırasında her çocuk için besin ve plasebo ayrı ayrı ve taze olarak hazırlanmalıdır. Testte karışıklığa yol açmaması ve olası reaksiyon sırasında müdahalede risk oluşturmaması açısından en az 2 saatlik açlık sağlanmalıdır. Kullanılan besin ve plasebo karışımlarının içerikleri Tablo 29.2'de görülmektedir (6). Aktif ve plasebo besin ayrı biri tarafından hazırlanmalı, tat ve kokularının benzerliği ayrı biri tarafından test edilmeli, hasta ve gözlemi yapan doktor ise değerlendirmenin doğruluğu açısından kör olmalıdır.

Tablo 29.2. Muz yükleme testi; besin ve plasebo karışımlarının içerikleri, Kocacık Uygun ve ark.'nın çalışması

Aktif besin		Plasebo	
Muz (püre halinde)	100 g	Armut (püre halinde)	100 g
Şeker	13 g (1 kaşık)	Şeker	13 g (1 kaşık)
Buğday unu	11 g (1 kaşık)	Buğday unu	11 g (1 kaşık)
Nane şurubu	12 ml (1 kaşık)	Nane şurubu	12 ml (1 kaşık)
Kahve	50 ml	Kahve	50 ml
Safran	Bıçak ucu kadar	Safran	Bıçak ucu kadar

(6 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Aktif ve plasebo besin aynı gün ardışık ya da karışık olarak ve/veya farklı gün protokollerine göre verilebilir. Tablo 29.3'de aynı gün ardışık protokol verilmiştir (6). Doz aralıkları 15 dakika olarak ayarlanılır. Aktif ve/veya plasebo verilışinden itibaren 3 saat süreyle gözlem altında tutulur. Kümülatif doz 100 gram olacak şekilde artan dozlarda besin verilir. Plasebo ile başlandığında 3 saatlik gözlem sonrasında aktif besin; aktif besin ile başlandığında ise 3 saatlik gözlem sonrasında plasebo besin verilir. Hangisinin verildiği, hasta ve gözlemi yapan doktordan gizli tutulur.

Reaksiyon geçiren olgunun testi sonlandırılır, reaksiyona neden olan besin miktarı kaydedilir. Reaksiyon geçirmeyen olgulara ise açık besin verilir.

Tablo 29.3. Muz yükleme testi; aktif besin ve plasebonun zaman dilimleri içinde verilış yolu, Kocacık Uygun ve ark.'nın çalışması

Aktif (Muz)		
Basamak	Protein miktarı (g)	Muz miktarı (g)
1	0.014	2.5
2	0.028	5
3	0.042	7.5
4	0.056	10
5	0.069	12.5
6	0.084	15
7	0.12	22.5
8	0.14	25
Toplam kümülatif miktar	0.552 g	100
3 saat gözlem		
Plasebo (Armut)		
Basamak	Protein miktarı (g)	Armut miktarı (g)
1	-	2.5
2	-	5
3	-	7.5
4	-	10
5	-	12.5
6	-	15
7	-	22.5
8	-	25
Toplam kümülatif miktar	-	100

(6 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

KAYNAKLAR

1. Nikolić J, Popović M, Gavrović-Jankulović M. Banana as a food allergen source in : Pearson VA. Bananas: Cultivation, Consumption and Crop Diseases. Nova Science Publishers 2016; Chapter 1: 1-10.
2. Grob M, Reindl J, Vieths S, Wuthrich B & Ballmer-Weber BK. Heterogeneity of banana allergy: characterization of allergens in banana allergic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89:513-516.
3. Nikolic J, Mrkic I, Grozdanovic M et al. Protocol for simultaneous isolation of three important banana allergens. Journal of Chromatography B. 2014;962:30-36.
4. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, El-Shennawy D, Nasser MW. Evaluation of banana hypersensitivity among a group of atopic Egyptian children: relation to parental/self reports. Allergy Asthma Immunol Res. 2013;5:150-4.
5. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:S365-383.
6. Kocacık Uygun DF, Filiz S, Bingöl A. An evaluation of banana allergy in children living in the Mediterranean region. Turk J Med Sci. 2018;48:469-475.

30. MEYVE YÜKLEME TESTLERİ

Meyvelerle görülen alerjik belirtiler, genellikle polen-besin alerji sendromlarının bir bileşeni olarak karışımıza çıkmaktadır. Polen-besin alerji sendromlarında belirtilerden sorumlu alerjenler ısı değışikliklerinden kolay etkilenirler. Örneğin huş poleni alerjeni Bet v 1 ile homolog yapıdaki bitkisel besin alerjenleri ısıtmaya çok, soğukta kurutma gibi işlemlere ise daha az duyarlıdır (1).

Meyvelerin olgunluk dereceleri, farklı türleri ve depolanma koşulları içerdikleri alerjen miktarını ve dolayısıyla yükleme testlerinin sonuçlarını etkilemektedir (1). Genellikle klinik pratikte çiğ, pişirilmiş ya da işlenmiş meyvelerle yapılan açık yükleme testleri tanı için yeterli olmaktadır. Bilimsel çalışmalarda ise meyvelerin tat, koku ve görünüm özellikleri gizlenerek yükleme testleri yapılabilir (1). Bu yöntemde tercihen hastaların burunları koku almalarını önlemek amacıyla kapatılmalıdır (2). Alerjenlerin stabiliteyi çeşitli etmenlerle kolaylıkla değışebildiğinden reaksiyondan sorumlu meyvelerin yükleme testi sırasında gizlenmesi zor olabilmektedir (1).

Meyveler için yükleme testlerinde önerilen porsiyon büyüklüğü bir ya da yarım kupa çiğ/ pişirilmiş/konserve meyve; yarım ya da bir bütün elma, muz, portakal, şeftali ya da 200 g meyve suyu şeklindedir (1).

Japon besin alerjisi kılavuzuna göre 50-100 g'lık bir bütün meyve tablodaki şemalardan birine göre pay edilerek hastaya verilebilir (3).

Tablo 30.1. Meyve ile oral yükleme testleri için önerilen şemalar

Verilen doz sayısı	Dozlar arasındaki süre	Doz
Tek doz	-	1/1
İki doz	60 dak	¼ - ¾, 1/3- 2/3
Üç doz	30-60 dak	1/8- 3/8- 1/2
Beş doz	20-40 dak	1/16- 1/16- 1/8- ¼- 1/2

(3 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Meyvenin gizlenmesi için hazırlıklar

Meyveler çikolata haline getirilmiş karışımlar içinde gizlenebilir. Ancak portakal, ananas suyu, hindistan cevizi yoğurdu, yulaf, hazır kahve veya çekilmiş Hindistan cevizi içeren 'smoothie' tarzındaki tarifler ısı değişikliği yapılmadan hazırlandığı için çikolatadan daha çok tercih edilmelidir (4).

Tam bir meyvenin yaklaşık 17 g'lık kurutulmuş hali, 200 ml'lik portakal suyu, 200 ml'lik ananas suyu, 16 g şeker, 13 g buğday unu ve sıvı renklendirici ile karıştırılır. Şüpheli meyveyi içeren karışım aktif, içermeyen karışım ise plasebo karışımı oluşturur. Aktif içerikle semptomları gelişirken plasebo ile sorun yaşamayan hastada söz konusu alerji kanıtlanmış olur. Bu yöntemde sorun yaşamayan hastada besin alerjisinin olmadığını söylemek için takiben bir bütün taze meyvenin açık yükleme testi ile sorunsuz yedirilmesi gereklidir (5).

Elma

Huş ağacı polenine duyarlı alerjik bireylerde %90'lara varan oranda meyvelere bağlı besin alerjisi görülebilmektedir (6). Bu meyvelerin başında elma sayılabilir. Dört elma alerjisi arasından (Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3 ve Mal d 4) en sık Mal d 1'e karşı alerji bildirilmektedir (7). Ayrıca huş ağacı polenine alerji ile elmayla gelişen alerji arasındaki çapraz reaksiyon, en çok Bet v 1 ile Mal d 1 arasındaki yapısal benzerliğe bağlanmaktadır. Mal d 1, elmanın kabuk kısmında daha çok olmakla beraber elmanın iç kısmında da bulunmaktadır. Farklı elma türlerinde alerjen miktarları değişiklik göstermektedir (8).

a) Açık elma yükleme testi

Çalışmalarda elma ile farklı yükleme yöntemleri kullanılmıştır. Birinci açık yükleme testinde 30 dakika ara ile

sırasıyla 10 g soyulmuş taze elma, 10 g kabuklu elma ve 50 g kabuklu elma verilir (8). İkinci açık yükleme yönteminde sırasıyla 15 g, 30 g ve 100 g kabuklu elma yedirilir (9).

b) Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

Bir yöntemde 5 g, 40 g ve 120 g taze elma, yulaf ezmesi, yoğurt ve portakal suyu ile ÇKPKBPT şeklinde uygulanmaktadır (7). Başka bir yöntemde ise yoğurt, portakal suyu, yulaf ezmesi ve kurutulmuş Hindistan cevizi rendesi ile gizlenmiş elma 4 g, 10 g, 40 g ve 120 g halinde uygulanır (2). Elmanın ağırlığı göz ardı edilerek yapılan ÇKPKBPT'nde ise bütün bir meyve, kabuğu ile birlikte 1/8, 2/8 ve 5/8 oranında bölünerek önerilen içerikle karıştırılarak gizlenir. ÇKPKBPT negatif sonuçlandığında açık yükleme aynı oranlarda 30 dakika ara ile uygulanmalıdır (4).

Kivi

Kivi meyvesine bağlı alerjik reaksiyonlar huş ağacı veya ot polenine duyarlılıkla ya da lateks duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur.

Bir çalışmada önerilen açık yükleme testinde 15 dakika aralarla soyulmuş taze kivi 0.1 g, 0.5 g, 1 g, 1.5 g, 2.5 g, 5 g, 15 g, 25 g ve 50 g, toplam 100 g yaklaşık 2 taze kivi yedirilmelidir. Test bittikten sonra yaklaşık iki saat kadar hastalar gözlenmelidir (10).

a) Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

Kivinin gizlenmesi Tablo 30.2'de gösterilmiştir. Kivi içeren aktif içeceğin ml'sinde 0.2 g taze kivi bulunur. Bu yöntemde testin negatif kabul edilmesi için her hastaya yaklaşık 100 g yani 2 kivi yedirmiş olmak gereklidir.

Sırasıyla 7.5 mL, 25 mL, 75 mL ve 150 mL'lik kivi içeren ve içermeyen içecek anamnezde daha uzun bir reaksiyon zamanı belirtilmediği takdirde 30 dakika aralıklarla uygulanır (11).

Tablo 30.2. Kivinin gizlenmesi için hazırlanan karışım

Aktif içecek (250 mL)	İçerik	Plasebo içecek (250 mL)
50 g	Tohum ve kabuk içermeyen taze kivi	Eklenmez
10 g	Buğday irmiği	10 g
3.5 g	Vanilya	3.5 g
150 mL	Ananas suyu	100 mL
Eklenmez	Yeşil sıvı renklendirici	0.1 mL
Eklenmez	Sarı sıvı renklendirici	0.15 mL
Eklenmez	Armut içi	75 g

(11 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Kavun

Kavun da diğer meyvelerde olduğu gibi açık yükleme testi ile hastaya uygulanabilir. ÇKPKBPT yöntemi için portakal ve ananas suları, şeker, buğday unu ve sıvı renklendirici kullanılır. Toplam meyve miktarı 200 g taze kavundur (12).

Şeftali

a) Açık şeftali yükleme testi

Bir çalışmada açık yükleme testine 20 g şeftali ile başlanmış, miktar her seferinde iki kat artırılarak 150 g son doza çıkmıştır (13).

b) Çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi

150 g taze şeftali kabuğu ile birlikte 130 mL portakal suyu, 130 mL ananas suyu, 125 g Hindistan cevizi yoğurdu, 1 tatlı kaşığı hazır kahve, 20 g yulaf, 1 kaşık kurutulmuş Hindistan cevizi kullanılır (13). Aktif ve plasebo içecekler farklı günlerde uygulanır. İçecekler uygulamadan hemen önce taze olarak hazırlanmalıdır. Ortalama bir şeftali, çekirdeği ile birlikte 150-200 g'dır. Ağırlığın 1/8, 1/4 ve 5/8'i bir saatlik aralıklarla hastaya uygulanır. Son dozdan sonra hasta 2 saat gözlenmelidir (13).

KAYNAKLAR

1. Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock A, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group Report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123: S365-83.
2. Bolhaar STHP, Tiemessen MM, Zuidmeerw L, van Leeuwenw A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Taams LS, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34: 761-9.
3. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, on behalf of Committee of Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. *Allergol Int.* 2017;66: 248-64.
4. Fernandez-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vasquez-Cortes S, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, et al. The EuroPrewall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy* 2015; 70: 576-84.
5. Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, de la Cruz-Bertolo J, Ferrando-Vivas P, Ramon Vives R, Daroca P. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:183-9.
6. Marzban G, Puehringer H, Dey R, Brynda S, Ma Y, Martinelli A, Zaccarini M, et al. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits. *Plant Sci.* 2005; 169: 387-394.

7. Bolhaar STHP, van de Weg WE, van Ree R, Gonzalez-Mancebo E, Zuidmeer L, Bruijnzeel- Koomen CAFM, Fernandez-Rivas M, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 1080-1086.
8. Nybom H, Cervin-Hoberg C, Andersson M. Oral challenges with four apple cultivars result in significant differences in oral allergy symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161: 258-64.
9. Vlieg-Boerstra BJ, van de Weg E, van der Heide S, Kerkhof M, Arens P, Heijerman- Peppelman G, Dubois AEJ: Identification of low allergenic apple cultivars using skin prick tests and oral food challenges. *Allergy* 2011; 66: 491-498.
10. Haktanir Abul M, Dereci S, Hacisalihoglu S, Orhan F. Is kiwifruit allergy a matter in kiwifruit-cultivating regions? A population based-study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:38-43.
11. Aleman A, Sastre J, Quirce S, de las Heras M, Carnes J, Fernandez-Caldas E, Pastor C, et al. Allergy to kiwi: A double-blind, placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 543-50.
12. Rodriguez J, Crespo JF, Burks W, Rivas-Plata C, Fernandez-Anaya S, Vives R, Daroca P. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*) *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:968-72.
13. Gamboa PM, Caceres O, Antepara I, Sanchez-Monge R, Ahrazem O, Salcedo G, Barber D, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007;62: 408-14.

31. IGE ARACILI OLMAYAN BESİN ALERJİLERİNDE BESİN YÜKLEME TESTLERİ

IgE aracılı olmayan besin alerjisi terminolojisi genel bir tanımdır ve Besin İlişkili Enterokolit Sendromu (BİES), Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP), Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE), Besin Proteini İlişkili Motilite Bozukluk Hastalıkları [Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH) ve Kabızlık gibi] kapsamaktadır (1). Bu hastalıklarda besin alımından semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süre değişebildiği ve pek çok belirti iç içe geçtiği için tanı koymak her zaman kolay değildir (Tablo 31.1) (2).

Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında non-IgE aracılı besin alerjilerinin tanısı, izlemi ve tedavisi hakkında Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) tarafından 2019 yılında yayınlanan "position paper"da belirtildiği üzere tanıda en zorlanılan konulardan biri de sağlıklı çocukların yaklaşık yarısında görülen abdominal rahatsızlık hissi, reflü, kabızlık, bağırsak alışkanlıklarının değişimi gibi bulguların non-IgE aracılı besin alerjilerinde

de görülebilmektedir. Bu nedenle tanıyı koymak zordur ve ayırıcı tanıda da düşünülmesi, sorgulanması ve araştırılması gereken çok sayıda hastalık vardır (Tablo 31.2).

Tanıda en önemli nokta her zaman olduğu gibi dikkatli bir öyküdür. Öyküde hastada hangi semptomların, hangi şüpheli besinlerle ve ne zaman ortaya çıktığının öğrenilmesi çok önemlidir. IgE aracılı olmayan besin alerjilerinde özgün bir biyobelirteç yoktur. Atopi yama testi sonuçlarının sensitivitesi ve spesifitesi beklenen kadar iyi değildir. Biyopsi yol gösterici olmakla birlikte her hastaya rutin olarak uygulanmaz. Bu noktadan sonra genellikle şüpheli besinlerin eliminasyonu ve tekrar başlanması ile semptomların ortaya çıkıp çıkmadığı gözlenmeye çalışılır.

Besin yükleme testlerinin hangi ortamda (hastane, ofis veya ev gibi) ve nasıl yapılacağı hastalığın tipine ve önceki şikâyetlere göre değişir (3).

A. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit

Bu hastalar doğumlarında sağlıklı olup genellikle ilk 3 ay bazen biraz daha geç dönemde gaitada büyük miktarda veya noktasal kan ve nadiren mukus veya sık ve yumuşak gaita ile başvurumaktadırlar. Bu hastaların büyük bölümünde anne sütü ile beslenme devam etmektedir. IgE aracılı olmayan besin alerjisinin semptomlarından olabilen GÖRH, kolik ve konstipasyon anne sütü ile beslenen küçük bebeklerin yaklaşık yarısında görülebilmektedir.

Tablo 31.1. Non-IgE aracılı alerjik hastalıkların zaman içinde ilerleyen olası gastrointestinal semptomları/bulguları

<1 Gün	1-3 Gün	>3 Gün
-Akut kusma -Sürekli ağlama veya huzursuzluk ile görülen abdominal rahatsızlık	-Aralıklı kusma -Diyare -Abdominal rahatsızlık -Gaitada kan -Karında şişlik	-Büyümede yavaşlama, duraklama -Devam eden abdominal rahatsızlık -Devam eden abdominal şişkinlik -Devam eden diyare -Hipoalbuminemi -Demir eksikliği anemisi -Gaitada kan

Tablo 31.2. Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında non-IgE aracılı besin alerjilerinin karakteristik özellikleri

Non-IgE aracılı besin alerjisi	Başlıca semptom	Ek semptomlar	En sık neden olan besinler	Ayırıcı tanı
BPIAP	Gaitada kan	Yumuşak gaita, mukuslu gaita, ağrılı gaz çıkarma, anal ekskoriyasyon	İnek sütü, soya	Gastrointestinal enfeksiyonlar, anal fissür, infantil polip, nekrotizan enterokolit, Meckel divertikülü, intususepsiyon, infantil inflamatuvar bağırsak hastalığı (nadir)
BPIES	Akut BPIES: besin alımından 1-4 saat sonra kusma Kronik BPIES: Aralıklı, progresiv kusma ve diyare	Akut BPIES: solukluk, letarji, hipovolemi, hipotansiyon, diyare Kronik BPIES: Büyümede azalma/duraklama	İnek sütü, soya, pirinç, yulaf, buğday, kırmızı et, balık	GÖRH, sepsis, metabolik has., pilor stenozu, malrotasyon, intususepsiyon, infantil inflamatuvar bağırsak hastalığı (nadir)
Eozinofilik Özofajit (EoÖ)	Aralıklı kusma, abdominal rahatsızlık, beslenme güçlükleri	Büyümede azalma/duraklama	İnek sütü, soya, yumurta, buğday	GÖRH, infantil inflamatuvar bağırsak hastalığı
Besin proteini ilişkili kabızlık	Yumuşak dışkılamada zorlanma	Sertleşmiş dışkının bağırsakta kalması, gaz, karın ağrısı	İnek sütü, soya	Süt çocukluğu dönemi ilişkili normal zorlanma, idiopatik kabızlık, Hirschsprung hastalığı
Besin proteini ilişkili GÖRH	Aralıklı ağrılı kusma/regürjitasyon	Büyümede azalma/duraklama, beslenme problemleri, ağrı ile kendini geriye atma/yaylanma	İnek sütü, soya	Süt çocuğunun GÖRH, akut gastroenterit, besin zehirlenmesi

Bu nedenle özellikle küçük bebeklerde BPIAP tanısı konulmasında güçlüklerle karşılaşabilmektedir. Besin proteini ilişkili alerjik proktokolitin esas bulgusu gaitada kan görülmesidir. Mukus veya yumuşak gaita görülmesi yardımcı bulgulardır. En önemli nokta çok detaylı bir beslenme öyküsünün alınması ve semptomlar ile tüketilen besinler arasında ilişki kurulmaya çalışılmasıdır (4,5). Bazen besin eliminasyonu yapmadan da kendiliğinden gaitadaki kanın yok olduğu ve bazı vakalarda zamanında tamamlayıcı besinlere başlandığı takdirde gaitada kanın kaybolduğu ve gaitanın yumuşak formunu kaybedip daha şekilli hale geldiği ve mukusun kaybolduğu da unutulmamalıdır (1).

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit yakınmalarına en sık neden olan besin inek sütüdür ve beta-laktoglobülin formunda anne sütünden bebeğe transfer (seviyeleri 0.9-150 mikrogram/L arasında değişir, ortanca 4.2 mikrogram/L) olur (6). Bu protein anne sütünde hiç bulunmazken inek ve keçi sütünde bulunur. Karşılaştırmalı anne sütü, inek sütü ve keçi sütü içeriği Tablo 31.3'te verilmiştir (7). Ancak nadir de olsa sütün dışında yumurta, soya ve buğday gibi besinler de BPIAP gelişmesine neden olabilir.

Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde BPIAP sıklığı bilinmemektedir. En sık sebep inek sütü olduğu için birçok vakada anneden süt ve süt içeren gıdaların çıkarılması ile semptomlar 2-4 hafta içinde düzelir. Bazen gaitada kanın ancak 4 haftada kaybolduğu da belirtilmiştir. Bazı vakalarda annede hiçbir kısıtlama yapmadan kendiliğinden de düzeldiği görülmektedir. Bu nedenle Soho ve ark'ı yakın zamanda eliminasyon diyeti önermeden önce 1 ay süre ile

bekle gör ve spontan iyileşme (gaitada kanın kaybolması) olasılığının değerlendirilmesini önermişlerdir (8). Eğer kan sadece damla, iplik şeklinde veya mukus içinde karışık ise yani az miktarda ise ve hasta 4. ayını doldurdu ise tadımlık sebze ve meyveler ile tamamlayıcı beslenmenin başlanması sayesinde yakınmaların kaybolduğu ve anneye kısıtlama yapılmasına gerek kalmadığı gözlenmektedir (uzman görüşü). Ancak bebeğin gaitasında görülen kan miktarı fazla ise, ek alerjik hastalık bulguları var ise (atopik dermatit vs gibi) veya ishal, kusma var ise ek testler (sIgE, DPT ve Tablo 31.2'de gösterilen hastalıkların ayırıcı tanısına yönelik testler) ve eliminasyon programı düşünülebilir. Ancak BPIAP'de damla, iplik, mukus ile karışık şekilde az miktarda kan görülüyor ise ve hastanın başka majör ek sorunu yok ise bekle gör veya tek tek besin eliminasyonları yaparak ve her eliminasyon sonrasında en az 2 hafta (bazen 4 hafta) beklenmesi önerilir.

Genellikle şüphelenilen besinin 3-4 haftalık bir eliminasyonundan sonra şikâyetlerin düzelişip düzelenmediği sorgulanır. Eğer şikâyetlerde hiçbir azalma yoksa, şikâyetler ile eliminasyon yapılan besin arasında ilişki olmadığı söylenebilir. Eğer şikâyetler düzelmişse evde şüpheli besin anne veya çocuğa tekrar başlanır ve semptomların tekrarlayıp tekrarlamayacağı gözlenerek tanı konur. Eğer hastalık devam ediyorsa semptomlar genellikle 3-4 gün içinde ortaya çıkar. Bu durumda şüpheli besin eliminasyonuna bebek 9-10 ay olana kadar devam edilir. Ancak bu bilgilerin pek çoğu anne sütü almayan çocuklar için geçerlidir. Bu nedenle özellikle anne sütü alan çocuklarda BPIAP tanısı koyulması konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Günlük klinik pratikte görülen uygun olmayan yaklaşımlardan biri ilk

Tablo 31.3. Karşılaştırmalı anne sütü, inek sütü ve keçi sütündeki protein fraksiyonları (g/L)

	Anne sütü	İnek sütü	Keçi sütü
Total protein	9-15	32-34	28-32
Kazein	2.0-2.5	26-37	22-28
-αS1-Kazein	-	11-15	10
-αS2-Kazein	-	3-4	3
-β-Kazein	1.5	9-11	11
-κ-Kazein	0.5	2-4	4
Whey proteinleri	6.3	5.8-6.5	5.5-6.5
-α-Laktoglobulin	1.9-2.6	0.6-1.5	1.2
-β-Laktoglobulin	-	3-4	3.1
-Serum albümin	0.4	0.4	0.5
-Immunoglobulin	1.1	1.0	1.0
-Laktoferrin	1.7-2	0.1	0.02-0.2
-Lizozim	0.04-0.2	-	-

eliminasyondan sonra semptomlarda düzelme gözlenince ikinci kez yükleme yapılmadan diyetin uzun süre devam ettirilmesi. Oysa hastaların önemli bir bölümünde ikinci kez yapılan yükleme testinden sonra semptom gelişmez (9). Günlük pratikte sık yapılan diğer yanlış yaklaşım ise doktor veya annenin korkusu nedeniyle tamamlayıcı besinlerin 6. ay ve sonrasında başlanmasındaki gecikmedir. Sebze veya meyve içerikli besinlerin azar azar ve tek tek bebeğe başlanarak yakından takibi en uygun yaklaşımdır. En kısa zamanda besinlere kırmızı etin de eklenmesi önerilir.

Eliminasyon diyetinde iki farklı yaklaşım vardır. Önce şüpheli olabilecek tüm gıdaların kesilmesi ve semptomlar geçtikten sonra belirli bir sıra ile diyet eklenmesi; diğer yaklaşım besinlerin teker teker kesilip eklenerek şüpheli gıdanın bulunmaya çalışılmasıdır (10). En sık neden süt olduğu için annenin veya bebek alıyor ise bebeğin diyetinden inek sütü ürünlerinin çıkarılmasıdır.

Besinlerin tekrar başlanması sırasında eğer bebek anne sütü alıyorsa annenin diyetine ilk gün 30 ml süt eklenir. Şikâyet olmazsa beş gün boyunca her gün 30 ml artırılarak devam edilir. Bebek formül mama alıyorsa inek sütü bazlı formül mama ilk gün 5 ml, ikinci gün 30 ml ve üçüncü gün 60 ml olarak verilir ve şikâyetler takip edilir (11). Ancak anne doğrudan süt içmek istemez ise fırınlı ürünler, peynir, ayran, yoğurt, çorba içinde de süt ürünlerinin açılması annenin endişelerini ciddi ölçüde azaltmakta, kendine güvenini artırmakta ve hayat kalitesini yükseltmektedir.

KAYNAKLAR

- Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, et al. Diagnosis and Management of Non-IgE gastrointestinal Allergies in Breastfed Infants - an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2019 Jun 14. doi: 10.1111/all.13947. [Epub ahead of print]
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:6-17.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1016-25.
- Academy of Breastfeeding. ABM Clinical Protocol 24: Allergic Proctocolitis in the Exclusively Breastfed Infant. *Breastfeed Med*. 2011;6:435-40.
- Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol*. 1993;24:668-74.
- Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas--when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy*. 2004;59 Suppl 78:45-52
- Greppi, G.F.; Roncada, P.; Fortin, R. Protein Components Of Goat's Milk. In: Pulina, G.; Cannas, A. (Eds.) *Dairy goats feeding and nutrition*. 2.ed. Bologna: CAB International, 2008. p.71-94.
- Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:215-8.
- Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36:172-84.
- Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1114-24.
- Liacouras CA. Food protein-induced allergic proctocolitis of infancy. Sicherer S, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (erişim tarihi: 20 Ağustos 2019.)

32. BESİN-PROTEİN İLİŞKİLİ ENTEROKOLİT SENDROMU'NDA BESİN YÜKLEME TESTLERİ

Besin protein ilişkili enterokolit (BPİES) IgE aracılı olmayan besin alerjisidir, sıklıkla süt çocukluğu döneminde başlar ve besin alımından 1 ile 4 saat sonra tekrarlayan kusmalar görülür. Kusma beraberinde sıklıkla halsizlik, solukluk, uykuya meyil eşlik eder ve sonrasında diyare bulguları eklenir. Diyare sırasında gaitada kan ve mukus görülebilir. Ağır vakalarda hipotermi, methemoglobinemi, asidemi, hipotansiyon bulguları görülebilir ve ayırıcı tanıda sepsis düşünülebilir (1). Akut ve kronik formu, hafif ve ağır seyri, sIgE negatif veya pozitif olan formları vardır. Tablo 32.1'de bu formlar hakkında kısaca bilgi verilmiştir. Hastalığın kronik formunun tanısı daha zor konabilir. Kronik semptomları olan hastalarda, hipoalbuminemi, günlük 10 g'dan daha az kilo alımı; inek sütü ile ilişkili BPİES için bağımsız tanı göstergelerdir (2). Kronik BPİES'da, hastalığın tipik belirtilerinin net olmadığı durumlarda, 2 haftalık besin eliminasyon diyeti sonrasında alerji uzmanı gözetiminde yapılan BYT, tanı için altın standarttır. Çünkü hastalığın belirtilerinin bazen tipik olmaması ve tanı için spesifik bir belirtecinin bulunmaması, teşhiste gecikmeye yol açabilir (3,4).

En sık neden olan besinler inek sütü, soya ve tahıllardır. Ancak ülkeden ülkeye ve coğrafi bölgelere göre neden olan besinlerin sıklığı değişiklik gösterir (5). Süt ve soya sütü gibi sıvı besinlerin neden olduğu BPİES prognozu daha yüz güldürücü iken pirinç ve yulaf gibi katı besinlerin neden olduğu BPİES prognozu biraz daha ağır olarak rapor edilmektedir. İtalya ve İspanya'da balığa bağlı BPİES

Tablo 32.1. BPIES'in farklı tiplerinin özellikleri

BPIES farklı tipleri	Belirgin özellikler
Başlangıç yaşı	
-Erken	9 aydan küçük
-Geç	9 aydan büyük
Şiddet	
-Hafif-orta	Tekrarlayan kusma, beraberinde diyare, solukluk, hafif letarji olabilir
Semptomların zamanlaması ve süresi	
-Akut	Aralıklı besin alımı sonrasında 1-4 saat içinde kusma, solukluk, letarji görülür, diyare sıklıkla 5-10 saat içinde ortaya çıkar ve tabloya eklenir. Sıklıkla semptomlar neden olan besinin eliminasyonu ile 24 saat sonunda azalarak kaybolur. Büyüme normaldir, besini almadığı müddetçe vakanın yakınması yoktur.
-Kronik	Neden olan besinin hemen hemen hergün alınması ile olur (ör: inek sütü içeren formula veya soya sütü içeren formula veya hergün buğday veya yumurta alımı ile vs). Aralıklı kusma, kronik ishal, kilo kaybı veya büyüme geriliği görülür. Neden olan besinin diyetten çıkarılması ve hipoalerjenik mamamın eklenmesi ile yakınmalar 3-10 gün içinde düzeler. Ağır vakalarda bağırsak dinlendirilmesi, IV sıvı gerekebilir. Neden olan besinin tekrar diyetle sokulması ile akut semptomlar görülebilir.
IgE pozitifliği	
-Klasik	Besin sIgE negatif
-Atipik	Besin sIgE pozitif

sık rapor edilirken, ülkemizde BPIES'e en sık neden olan besinler inek sütü (%74.1), balık (%14.8), yumurta akı (%11.1), yumurta sarısı (%11.1), pirinç (%3.7), buğday (%3.7), patates (%3.7) ve muz (%3.7) olarak rapor edilmiştir (6-8).

Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde BPIES çok nadir görülür. Batılı ülkelerde çocuklarda BPIES sıklığı %0.34 gibi çok düşük sıklıkta bildirilmektedir. BPIES tanısı alan hastaların sadece %5'inin tek başına anne sütü ile beslendiği rapor edilmiştir (9). Bu nedenle anne sütü alırken yakınması olmayıp tamamlayıcı besinlere başladıktan sonra semptomları ortaya çıkan hastaların annelerinin emzirdikleri için bir eliminasyon yapmalarına gerek yoktur (1). Çünkü sadece anne sütü alırken çoğu vakanın BPIES bulgusu görülmez. Eğer sadece anne sütü alırken bebeğin yakınmaları var ise anneye eliminasyon önerilebilir. Eğer süttten şüphe ediliyor ise ve semptomlar hafif ise bebeğe ileri derece hidrolize mamalar, ağır ise amino asit bazlı formula mamalar önerilebilir. Hastaya tamamlayıcı besinlerin başlanmasında bir sakınca yoktur. Bebek eğer alabilecek durumda ise azar azar tadımlık olacak şekilde 6 aylık iken başlanabilir. Bu hastalarda tamamlayıcı besinlerin tek tek ve yakınmalara neden olup-olmadığı gözlenerek kontrol altında başlanması önerilir.

A. BPIES tanısı

Besin protein ilişkili enterokolit sendromu tanısı, esas olarak hikaye, tipik bulgu ve şikayetler, diğer olası tanıların dışlanması ve BYT ile konur (10) (Tablo 31.2).

Alerji testleri:

BPIES'li hastaların çoğunda DPT'leri ve serum sIgE değerleri negatiftir. İnek sütü veya soya sütüne bağlı BPIES'li hastaların %20-%30 kadarında serum sIgE tespit edilebilir (11). Spesifik IgE pozitifliği BPIES'e neden olan besine karşı olabileceği gibi başka besinlere karşı da olabilir. Caubet ve ark'nın çalışmasında süt sIgE pozitif olan BPIES'li olgularda özellikle süt alerjili olgularda BPIES'in semptomlarının zamanla geçerek semptomların akut reaksiyona dönüştüğü ve çocuk büyüdükçe IgE aracılı süt alerjisi bulgularının belirginleştiğinin gözlemlendiği belirtilmiştir (2). Bu nedenle BPIES tanısı konan hastalarda sIgE ve/veya DPT ile IgE pozitifliğinin araştırılması önerilir. Atopik yama testleri, değişik derecede duyarlılık oranları gösterdiğinden BPIES'li hastalarda gerek tanı için gerekse tolerans gelişimini önceden gösterme açısından rutin kullanım için tavsiye edilmez (12).

BPİES için şu ana kadar spesifik bir tanı koydurucu laboratuvar testi olmadığından, tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. Ağızdan BYT, klinik hikayenin veya hastalığı tetikleyen sorumlu besinin net olmadığı durumlarda, tanıda yardımcı bir teşhis metodu olabilir. Ayrıca BYT, BPİES'li hastalarda henüz denenmemiş besinlere karşı olası toleransı ve klinik tabloya yol açan besine karşı tolerans gelişip gelişmediğini belirlemede kullanılan bir tanı metodudur. BPİES'in tanısı için yapılan BYT henüz sistematik olarak çalışılmadığından, uygulanan test protokolleri ve dozlar ülkelere ve uygulayan kliniklere göre değişiklik göstermektedir (13).

B. BPİES'de besin yükleme testi

Her ne kadar BYT testi BPİES tanısı konulmasında altın standart bir test olsa da, tekrarlayan kereler ilgili besin alımı sonrasında kusma, ishal, dehidratasyon veya hipotansif ataklar gösteren bir hastada, diyetinden sorumlu besinin çıkarılması sonrasında bulguların gerilemesi gibi klasik bulgu ve hikayesi olan bebeklerde tanı doğrulanması için hemen yapılması gereken bir işlem değildir (4,10). Bu tanı metodu, klasik bulgu ve hikayesi olmayan olgularda ve BPİES'li hastalarda, hastalığın geçip geçmediğini test etmek için ilgili besine tekrar başlama öncesinde alerji uzmanı gözetiminde yapılması gerekebilir (14).

Ağızdan BYT, mutlaka hastane şartlarında ve ilgili bir alerji uzmanı gözetiminde yapılmalıdır. Olası şiddetli reaksiyonlar açısından test öncesinde hastalara mutlaka intravenöz (IV) damar yolu açılmalı ve yeniden canlandırma imkanları hazır bulundurulmalıdır. Eğer istenirse BYT öncesinde kan sayımı yapılabilir, ancak bu test genellikle araştırma amaçlı kullanılır. Pozitif sonuçlanan BYT sırasında lökosit ve nötrofil sayısı artmakta, hatta CRP, sedimentasyon gibi akut faz reaktanlarında da hafif yükselme gözlenmektedir. Reaksiyon olduğu anda tekrar alınan kan sayımı ile başlangıçta alınan kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması gerekir. Besin yükleme testi için literatürde çok değişik protokoller bulunmakla birlikte (10, 14, 15), genel yaklaşım yükleme testinde 0.06-0.6 gram/kg arasında besin proteini verilmesidir. Sıklıkla toplam kümülatif doz ortalama 0.3 g/kg besin proteini şeklinde hesaplanarak verilir. Bu toplam dozun verilme tarzı hakkında çeşitli öneriler sunulmuştur (16).

Burada kısaca özetlenecektir:

a. 0.3 gram/kg besin proteini hesaplanır ve bu toplam doz 3 eşit doza bölünür ve 30-45 dakika içinde verilmesi önerilir, son basamaktan sonra hasta 4-6 saat gözlenir.

b. 0.3 gram/kg besin proteini hesaplanır ve ağır reaksiyon geçirme hikayesi olan hastalarda ilk basamaklarda düşük doz verilir ve basamaklar arasında uzun süre (2-3 saat gözlenir) beklenir. Bunun için 2 farklı yöntem önerilmiştir.

b1. Çok düşük doz besin proteini ile başla ve 2-3 saat gözle, sonrasında yaşa uygun tam dozu bir kerede ver ve ardından 4-6 saat gözle

b2. IgE aracılı besin alerjisi eşik ediyorsa dozların basamaklarda yavaş artırılması (bakınız IgE aracılı süt alerjisi BYT protokolleri) ve son basamaktan sonra 4-6 saat gözlenmesi önerilir.

Toplam kümülatif besin proteini miktarının 3 gramı geçmemesi veya besin miktarının 10 gramı geçmemesi (süt gibi sıvı besinler için 100 ml'yi aşmaması) önerilir. Ağır reaksiyon geçirme hikayesi olan vakalarda toplam kümülatif doz 0.06 g/kg olarak hesaplanması ve ilk basamakta düşük doz ile başlanması ve basamaklar arası uzun aralıklar verilmesi önerilir.

Farklı klinik ve laboratuvar niteliklere sahip olgularda BYT yaklaşımları aşağıda verilmiştir.

a) İnek sütünün neden olduğu BPİES düşünülen ve semptomları hafif bir olgu:

10 kg ağırlığında, hikaye ve bulguları çok tipik olmayan, inek sütü sIgE negatif olan BPİES düşünülen bir olgu, poliklinikte IV damar yolu açılır. Alerji uzmanı gözetiminde yağsız pastörize inek sütünden 90 ml (0.3 gr /kg protein x10 kg=3 gram süt proteini 90 ml pastörize sütte bulunur) 15-30 dakika aralar ile her basamakta 30 ml verilir (Tablo 32.2).

Tablo 32.2. Normal doz inek sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)*

Basamaklar	İnek sütü miktarı (90 ml inek sütü)	İnek sütü protein miktarı (g)
1	30 ml	1 g
2	30 ml	1 g
3	30 ml	1 g
Toplam kümülatif miktar	90 ml	3 g

(1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

b) İnek sütünün neden olduğu BPIES ve BPIES bulguları ağır bir olgu:

Eğer hastanın hikayesinde şiddetli reaksiyon bulguları (letarji, hipotansiyon, dehidratasyon) varsa düşük doz besin proteini tercih edilebilir ve 0.06 mg/kg'dan hesaplanabilir. Bu durumlarda 18 ml yağsız inek sütü (0.06 mg/kg x 10 kg=0.6 gram süt proteini, 18 ml sütte bulunur) miktarı az olduğu için taşıyıcı bir besin ile beraber verilebilir. Amino asit formula mama veya meyve suyu katılabilir. 18 ml süt + 42 ml amino asit bazlı mama ile 60 ml'ye tamamlanır ve aşağıda Tablo 32.3'de gösterildiği şekilde ilk basamakta karışımdan 5 ml verilir ve 2-3 saat gözlenir. İkinci basamakta 55 ml verilir ve en az 4-6 saat gözlenir.

Tablo 32.3. Düşük doz doz inek sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.06 g/kg)*

Basamaklar	Karışım miktarı (ml) (18 ml süt + 42 ml amino asit mama)	İnek sütü protein miktarı (g)
1	5 ml	0.05 g
2	55 ml	0.55 g
Toplam kümülatif miktar	60 ml	0.6 g

(1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Birinci basamaktan sonra en az 2-3 saat gözlenir, istenirse daha uzun da gözlenip daha sonra 2. ve son basamağa geçilebilir. Son basamaktan sonra en az 4-6 saat gözlem altında tutulmalıdır. Gözlem süreleri uzun olacağı için bu yükleme testlerinin hastaneye yatırılarak yapılması daha uygun olacaktır.

c) İnek sütü kökenli BPIES olduğu düşünülen ve süt sIgE >0.35 kU/L olan bir olgu:

Eğer hastanın BPIES semptomlarına ilaveten laboratuvar testlerinde süt sIgE pozitif veya DPT pozitif ise hesaplanan miktar 2 veya 3 basamak yerine IgE aracılı besin alerjisinde yapılan BYT'ne benzer şekilde (Bakınız Süt BYT Bölümü) çok düşük miktardan başlanarak giderek artan dozlarda ve daha fazla basamakta uygulanır. Hasta test bitiminde en az 4-6 saat mutlaka gözlem altında tutulur.

BPIES'li olguların da fırınlanmış süt veya yumurta ürünlerine reaksiyon verdikleri vaka raporları ile bilinmektedir. BPIES'li vakalar içinde ne sıklıkta fırınlanmış süt veya yumurta içeren besinlerin tolere edilebildiğine dair veriler henüz elimizde olmadığından tüm gerekli önlemleri alarak ve basamaklara uygun olarak

ve son basamak sonrasında en az 4-6 saat gözlem altında tutularak fırınlanmış süt, yumurta içeren besinler (kek, kurabiye vs) denenmesi önerilir (1,16,17).

d) Nadir BPIES nedenleri arasında gösterilen, pirinç, soya sütü ve patates ile ilgili yükleme dozları aşağıdaki şekildedir (1,15)

Bu yükleme testleri A. Fiocchi ve P. Eigenmann'ın kliniğinde kullandığı testler olup, Bezmialem Üniversitesi'nde de pratik edilmiştir.

Soya sütü = 100 ml (0.3 g/kg'a tekabül eder). 1 çay kaşığı kuru soya sütü tozu=2.5 g soya proteini içerir. Soya sütü yüklemesinde olası volüm artışı ve hasta tarafından kolay alımı sağlama açısından bulunursa soya tozu konsantresi kullanılması önerilmektedir. 10 kg bir hasta için 100 ml soya sütü+50 ml pirinç suyu ile karıştırılarak 6 saat aralıklarla 50 ml şeklinde yükleme yapılabilir (Tablo 32.4). Eğer soya sütü tozu kullanılacaksa 2.5 çay kaşığı soya sütü tozu, 30 ml pirinç sütü (veya amino asit formülü) ile karıştırılarak her 6 saatte bir 10 ml olarak yükleme yapılır (15).

Tablo 32.4. Normal doz soya sütü proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)

Basamaklar	Karışım miktarı (ml) (soya sütü+pirinç sütü)	Soya protein miktarı (g)
1	50 ml	1 g
2	50 ml	1 g
3	50 ml	1 g

1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir

Pirinç; 45 g haşlanmış pirinç lapası (total 0.3 g/kg'a tekabül eder) 3 eşit dozda (15 g olarak) 6 saat aralıklarla verilir (Tablo 32.5). Katı püre şeklinde alımı mümkün olamıyorsa, kuru pirinç unu kullanılabilir. 1 yemek kaşığı pirinç unu yaklaşık 1.1 g pirinç proteini içerir. 10 kg bir hasta için 0.3 g/kg olacak şekilde yükleme yapılacağından, 3 yemek kaşığı pirinç unu 100 ml suyla karıştırılarak her 6 saatte bir 33 ml olacak şekilde yükleme yapılır (Tablo 32.6).

Tablo 32.5. Normal doz pirinç proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)

Basamaklar	Haşlanmış Pirinç lapası miktarı (g)	Pirinç protein miktarı (g)
1	15 g	1 g
2	15 g	1 g
3	15 g	1 g

1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir

Tablo 32.6. Normal doz pirinç unu ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)

Basamaklar	Pirinç unu +su karışımı (ml)	Pirinç protein miktarı (mg)
1	33 ml	1.1 g
2	33 ml	1.1 g
3	34 ml	1.1 g

14 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir

Patates; Orta boy bir patates, yaklaşık 6 g patates proteini içerir. Yine 10 kg'lık bir hasta için (0.3 g/kg= 3 g protein) 1/4 veya 1/2 çay bardağı kadar haşlanmış patates her 6 saatte bir yükleme dozu olarak kullanılabilir (Tablo 32.7).

Tablo 32.7. Normal doz patates proteini ile ağızdan yükleme testi (0.3 g/kg)

Basamaklar	Patates miktarı	Patates protein miktarı (g)
1	1/2 orta boy veya yarım çay bardağı patates püresi	1 g
2	1/2 orta boy veya yarım çay bardağı patates püresi	1 g
3	1/2 orta boy veya yarım çay bardağı patates püresi	1 g

1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir

Düşük dozda yükleme yapılmak istenirse, belirtilen oranların yarısı kadar miktarlarda verilmesi gerekir.

C. BPIES'de besin yükleme testlerinin yorumlanması

Ağızdan BYT'nin pozitif kabul edilebilmesi için majör ve minör kriterler Tablo 32.4'de verilmiştir. Son yayınlanan uzlaşi raporunda besin yükleme sırasında solunum ve deri bulguları olmaksızın ilk 4 saat içinde 30 dakika veya daha sık aralıklarla görülen tekrarlayıcı kusma atakları majör kriterdir. Testin sonucuna BPIES lehine pozitif diyebilmek için 1 majör ve en az 2 minör kriter olması şart koşulmuştur (Tablo 32.8) (1). Uzlaşi raporunun yazarları 2 konuda hekimleri uyarılmaktadır. Birinci husus: erken ondansetron kullanımı ile minör kriterlerden bazıları, örneğin kusmanın tekrar etmesi, solukluk, letarjinin ortaya çıkması engellenebilir. İkinci husus ise nötrofil sayımının tam zamanında her merkezde yapılamayacağı belirtilmektedir. Bu nedenlerle tek majör kriter bazı hastalarda testin pozitif sonucu için yeterli kabul edilebilir, ancak araştırma amaçlı yapılan BYT'de tüm koşullara uyulması önerilir (1,17,18).

Tablo 32.8. BPIES düşünülen veya tanısı konan bir hastada BYT'nin yorumlanmasında kullanılan tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Şüpheli besinin alımından 1-4 saat sonra kusma olması ve IgE aracılı deri ve solunum yolu bulgularının olmaması	1. Letarji 2. Solukluk 3. Besin alımından 5-10 saat sonra diyare 4. Hipotansiyon 5. Hipotermi 6. BYT öncesinden ölçülen sayıma göre nötrofil sayısının ≥ 1500 artması

Ağızdan BYT'nin son dozundan sonra hasta, 4-6 saat gözlem altında tutulur. Herhangi bir akut şikâyet ve bulgu gözlenmez ise, hasta ilgili besini tüketebileceği önerisiyle eve gönderilir.

D. BPIES'te Takip ve Tedavi

a) Akut BPIES tedavisi:

Akut BPIES tedavisi, hafif olgularda eğer ağızdan alabilecek durumda ise oral rehidratasyon; ağızdan alamayacak durumda ve daha şiddetli kusma ve ishal olması halinde intravenöz (IV) sıvı tedavisi (10-20 ml/kg, izotonik serum, bolus enjeksiyonu) şeklindedir (3,10). Tekrarlayıcı kusma ataklarında, hipotansiyon ve letarji, hipotermi ve uzamış aşırı ishal durumlarında tek doz 1mg/kg IV metilprednisolon verilebilir (19). BPIES olgularının çoğunda bulgular bu iki tedavi metoduyla kontrol altına alınır. Bir serotonin reseptör antagonisti olan Ondansetron'un IV veya intramüsküler (IM) (0.15-0.2 mg/kg) olarak verilmesinin, özellikle BYT sırasında ortaya çıkan kusma nöbetlerinin kontrolünde ve semptomların daha kısa sürede kontrol altına alınmasında etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (20,21).

b) Kronik BPIES tedavisi:

Sıkı diyet; sorumlu olan besin ögesinin ve yan ürünlerinin dikkatli bir şekilde diyetten çıkarılması, kronik tedavinin en önemli parçasıdır.

Hem akut semptomlar hem de kronik semptomlar ile seyreden vakalarda anne sütüne devam edilmesi, eğer neden olan besin inek sütü veya soya sütü ise ileri derece hidrolize mamalar, örneğin kazein bazlı ileri derece hidrolize mamalar denenebilir. Soya bazlı ve pirinç bazlı formüller özellikle inek sütüne bağlı olduğu düşünülen kronik BPIES olgularda tercih edilmemelidir. Çünkü olguların %20-%30'unda bu iki besin proteinine karşı da alerji olabilir (3,10). Çok şiddetli reaksiyonların ve

kilo kaybının belirgin olduğu kronik BPİES olgularında (yaklaşık %10-20 olguda) öncelikli olarak amino asit bazlı mamaların kullanımı önerilir, daha hafif olgularda ise ileri derece hidrolize kazein bazlı mamalar tercih edilebilir (10).

c) Anne sütü ve tamamlayıcı beslenme:

Sadece anne sütü ile beslenme, BPİES gelişmesini engellemede yardımcıdır. Şu ana kadar yapılan yayınlarda, BPİES en çok formüla mama ile beslenen bebeklerde rapor edilmiştir (4,11). BPİES'te tamamlayıcı beslenmeye geçiş geciktirilmemelidir. Altıncı aydan itibaren anne sütüne ilaveten, sebze ve meyve püreleri şeklinde başlanması önerilmektedir (22).

BPİES'te klinik seyir, tetikleyici besin türüne, ilave atopik hastalık bulunmasına ve sIgE pozitifliğine bağlı olarak farklı seyir gösterebilir. İnek sütü ve soyaya bağlı görülen BPİES, ortalama 1-2 yaşlarında geçer. Katı gıdalara bağlı görülenler ise daha geç yaşlarda (ortalama 4-5 yaş) bu besinlere karşı tolerans geliştirirler (2). Şikâyetlere yol açan besinlerin diyetten çıkarılma sonrasında tekrar başlanma zamanı konusunda standart bir zaman dilimi yoktur. Genelde tavsiye edilen uygulama, en son reaksiyondan 1 yıl sonrasında ilgili uzman doktor gözetiminde yapılan BYT sonrasında reaksiyon olmaz ise sorumlu olan besinlerin diyetten eklenmesidir.

KAYNAKLAR

- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1111-1126.
- 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
- Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Feb 8. doi: 10.1007/s12016-018-8722-z.
- Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J*. 2018; 7;11:4-25.
- 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;127:647-53.
- Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicenter retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-1265.
- Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron 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.
- Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Sekerel BE, Sackesen C. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38:54-62.
- Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Group FS. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1323-30.
- 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.
- Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:697-703.
- Jarvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:221-222.
- Caubet JC, Cianferoni A, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1178-1190.
- Hwang J.B., Sohn S.M., and Kim A.S. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009; 94:425-428
- Wang KY, Lee J, Cianferoni A, Ruffner MA, Dean A, Molleston JM, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Food Challenges: Experience from a Large Referral Center. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:444-450.
- Nowak-Węgrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(suppl):S365-83.
- Miceli Sopo S, Buonsenso D, Monaco S, Crocco S, Longo G, Calvani M. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and well cooked foods: a working hypothesis. *Allergol Immunopathol* 2013;41:346-348.
- Miceli Sopo S, Romano A, Bersani G, Fantacci C, Badina L, Longo G, Monti G, Viola S, Tripodi S, Barilaro G, Iacono ID, Caffarelli C, Mastroilli C, Barni S, Mori F, Liotti L, Cuomo B, Franceschini F, Viggiano D, Monaco S. Cooking influence in tolerance acquisition in egg-induced acute food protein enterocolitis syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019; 47:221-226.
- Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:149-156
- Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1219-20.
- Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:137-139.
- Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. *Pediatrics* 2000;106; suppl (4); 1274.

III. BÖLÜM

EK FORMLAR

1. Besin yükleme testi kayıt formu (sadeleştirilmiş)

BESİN YÜKLEME TESTİ KAYIT FORMU			
Adı-Soyadı:		Tarih:	
Dosya No:			
Total IgE:			
En son spesifik IgE:			
Eozinofil sayısı/yüzde:...../.....			
Eşlik eden hastalık:		Astım Alerjik rinit Atopik dermatit Kronik ürtiker	
Basamak	Saat	Doz	Reaksiyon
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
<ul style="list-style-type: none"> ➤ İşlem araları 15-20 dk olacaktır. ➤ Son adımdan sonra reaksiyon gözlenmez ise hasta klinikte 2 saat izlenecektir. ➤ Aile ortaya çıkabilecek geç reaksiyonlar açısından bildirilecektir. 			
REAKSİYON ŞEKLİ			
Deri:			
Ağız çevresinde kızarıklık		Jeneralize ürtiker	Atopik dermatitte artma
		Anjiyoödem	
Gastrointestinal:			
Karın ağrısı		Bulantı	Kusma
İshal		Ağızda kaşıntı	
Solunum sistemi:			
Rinit		Boğuk ses	Vizing
Zor yutma		Siyanoz/spO ₂ sat≤ 92	Dispne
Öksürük			
Kardiyovasküler, nörolojik:			
Kollaps		Hipotansiyon	Taşikardi
Vizüel bozukluklar		Konfüzyon	
<p>Kaynaklar</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 			

2. Besin yükleme testi reaksiyon izlem formu (detaylı)

Besin Yükleme Testi (BYT) Sırasında Hastaların İzlemi için Kullanılacak İzlem Formu													
Hasta Adı: _____			Tarih: _____			Matriks Besin: _____							
TEST ÖNCESİ			BASAMAKLAR →										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	2-24sa	1-7gün
Solunum sayısı:													
Kalp tepe atımı:													
Kan Basıncı (mmHg):													
O ₂ Saturasyonu: %													
FEV ₁ (L) (%) PEF (L) (%)													
BYT'ne Başlangıç saati: -----Dozun verilme saati→													
Deri/mukoza	Eritem (E)	1	Lokal	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
	Ürtiker (U)	2	Yaygın										
	Kaşıntı	1	Hafif	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
		2	Şiddetli										
Dudak/göz etrafında anjiyoödem	1	Lokal	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
	2	Yüzde yaygın											
Gastrointestinal	Ağız içinde (A)/boğazda (B) rahatsızlık hissi	1	A/B rahatsızlık hissi kaşıntı	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
		2	Boğaz ağrısı										
	Karın ağrısı (KA)	1	Hafif KA	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
		2	Şiddetli KA (kontrol edilebilir)										
		3	Şiddetli KA (kontrol edilemeyen)										
	Bulantı (B) Kusma (K) Diyare (D) İnkontinans (İ)	1	B, 1 kez K, D	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
2		Tekrarlayan K, D											
3		Sürekli K, İ											
Solunum	Öksürük (Ö) Rinore (R) Nazal konjesyon (NK) Hapşırık (H)	1	Kesik kesik Ö, R, NK, H	Saat:	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
		2	Arka arkaya Ö										
		3	Sürekli/havlar gibi Ö										
	Vizing (V) Dispne (D) Siyanoz (S) Asfiksi (A) Boğazda sıkışma (BS) Ses kısıklığı (SK)	2	Oskültasyonda V, Hafif D	Saat:	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
3		Kulakla duyulan V, D, S, A, BS, SK Sat O ₂ , Disfaji											
Kardiyo-vasküler	Nabız (N) Kan basıncı (KB) Hipotansiyon (H)	2	Taşikardi (>15 /dk artış) hafif H*, Soluk yüz	Saat:	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
		3	Disritmi, AB KA										
Nörolojik	Yorgunluk (Y) Somnolans (S) Baş ağrısı (BA) Anksiyete (A) İnkontinans (İ) Bilinç kaybı (BK)	1	Aktivitede değişme, Y	Saat:	Saat	saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat	Saat
		2	S, hafif BA, korku										
		3	Y, A, İ, BK										
Tedavi	İlaç adı	Veriliş yolu	Doz/ saat	BYT sonucu:									
				Negatif <input type="checkbox"/> (Hiç semptom yok veya semptomlar yetersiz Planlanan bütün dozlar verildi)									
				Belirsiz <input type="checkbox"/> (örn. Hastanın isteği üzerine yükleme testi sonlandırıldı, semptomlar belirsiz)									
				Pozitif <input type="checkbox"/> (Yeterli semptom görüldü, sonlandırıldı veya planlanan dozdan sonra semptom gelişti)									
Yükleme testi Kaçınıcı basamaktan sonra sonlandırıldı? -----basamaktan sonra													
Lütfen, kararınızı belirleyen semptomları belirtiniz (Son dozu verme veya BYT'yi sonlandırma): _____													
Doktor (isim/imza): _____													

3. Klinik semptomlara göre şiddet sınıflandırması

1-Klinik Semptomlara göre şiddet sınıflaması*

		1.Derece (Hafif)	2.Derece (Orta)	3.Derece (ağır)
Deri/mukoza	Eritem, ürtiker	Lokal (sınırlı)	Yaygın	←
	Kaşıntı	Hafif kaşıntı (Kontrol edilebilir)	Şiddetli kaşıntı (Kontrol edilemeyen)	←
	Dudak/göz çevresinde anjiyoödem	Lokal	Yüzde yaygın şişlik	←
Gastrointestinal	Ağız içinde /boğazda rahatsızlık hissi	Ağız içinde /boğazda rahatsızlık hissi	Boğaz ağrısı	←
	Karın ağrısı	Hafif karın ağrısı	Şiddetli karın ağrısı (Kontrol edilebilir)	Sürekli ve şiddetli karın ağrısı (Kontrol edilemeyen)
	Kusma, diyare	Bulantı, 1 kez kusma, diyare	Tekrarlayan kusma, diyare	Sürekli kusma, inkontinans
Solunum	Öksürük, rinore, nazal konjesyon, hapşırık	Kesik kesik öksürük, rinore, nazal konjesyon, hapşırık	Arka arkaya öksürük	Devamlı, şiddetli öksürük, havlar gibi öksürük
	Vizing, dispne	–	Oskültasyonda vizing, hafif nefes darlığı hissi	Kulakla duyulabilen vizing, dispne, siyanoz, asfiksi, SatO ₂ %92, boğazda sıkışma hissi, ses kısıklığı, disfaji
Kardiyovasküler	Nabız, kan basıncı	–	Taşikardi (>15 atım/dak artış), hafif hipotansiyon [†] , soluk yüz görünümü	Aritmi, hipotansiyon [‡] , ağır bradikardi, kardiyak arrest
Nörolojik	Bilinç durumu	Aktivite düzeyinde değişme, yorgunluk	Somnolans, hafif baş ağrısı, korku	Yorgunluk, anksiyete, inkontinans, bilinç kaybı

*M.Ebisawa et al. Allergology International 2017(66):248-264.dan çevrilmiştir.

†Hafif hipotansiyon: 1 yaştan küçüklerde:<80 mmHg; 1-10 yaş:80+(2xyaş) mmHg; 11 yaş-erişkin:<100 mmHg

‡Hipotansiyon: <1 yaş:<70 mmHg; 1-10 yaş:70+(2xyaş); 11 yaş-erişkin:<90 mmHg

3. Klinik semptomlara göre şiddet sınıflandırması

2-Klinik Semptomlara göre şiddet sınıflaması*

Deri	Kaşıntı	0	Yok
		1	Nadir kaşıntı
		2	Sürekli >2 dakikadan uzun kaşıntı
		3	Sürekli, ekskoriyasyona neden olacak kadar şiddetli kaşıntı, El-ayak tabanlarında, genital bölgede, saçlı deride kaşıntı
	Döküntü	0	Yok
		1	Az sayıda belli belirsiz eritem
		2	Eritemli alanlar (%50)
		3	Yaygın, şiddetli eritem (>%50)
	Ürtiker/ Anjiyoödem	0	Yok
		1	<3 ürtiker, dudakta hafif ödem
		2	>3 fakat <10 ürtiker veya dudakta/yüzde belirgin ödem
		3	Dudakta belirgin ödem veya yüzde ödem
Solunum	Burun/Göz	0	Yok
		1	Nadir hapşırık, burun çekme
		2	<10 kez arka arkaya hapşırık, sık burun çekme veya aralıklı burun /göz kaşınması, sık burun çekme
		3	Uzun süreli hapşırık atakları, sürekli burun akıntısı veya burun /göz kaşınması
	Vizing	0	Yok
		1	Oskültasyonda ekspiryumda vizing
		2	İnspirasyon ve ekspirasyonda vizing
		3	Dışardan duyulabilen vizing veya yardımcı solunum kaslarının kullanımı
	Laringeal	0	Yok
		1	>3 boğaz temizleme epizodu veya öksürük veya sürekli boğazda sıkışma, boğaz ağrısı
		2	Sık kuru öksürük veya ses kısıklığı
		3	Stridor
Gastrointestinal	Sübjektif şikayetler	0	Yok
		1	Bulantı veya karın ağrısı yakınmaları, ağız/boğazda kaşıntı
		2	Sık bulantı veya karın ağrısı yakınmalarına karşın aktivite normal
		3	Gİ semptomlar nedeniyle sıkıntı hali ile birlikte aktivitede azalma
	Objektif şikayetler	0	Yok
		1	1 kez kusma veya ishal
		2	2-3 kez kusma veya diyare veya her birinden 1'er kez
		3	>3 kez kusma veya diyare veya her birinden 2'şer kez
Kardiyovasküler / Nörolojik	Kardiyovasküler/ Nörolojik	0	Yok
		1	Sübjektif bulgular (güçsüzlük, sersemlik hissi) veya taşikardi
		2	Kan basıncında >%20 düşme veya bilinç düzeyinde belirgin değişme
		3	Kardiyovasküler kollaps veya bilinç kaybı

*Sampson H et al JACI 2012;130:1269'dan çevrilmiştir.

-	Genellikle BYT'yi durdurmak veya pozitif kabul etmek için bir endikasyon değildir.
-	Dikkat, ileri basamaklara geçilebilir, bekleme süresi uzatılabilir veya dozu arttırmak yerine aynı doz tekrarlanabilir.
-	Klinik olarak gerekli ise BYT'yi durdur.
-	Semptomlar 3 dozda da tekrarlıyorsa veya persistan ise (ör: 40 dak daha uzun), kısa süreli ve tekrar etmeyen semptomlara göre daha büyük olasılıkla bir reaksiyonu gösterir.
-	Bu renkte 3 skorun gerçek bir reaksiyonu gösterme olasılığı yüksektir.
-	Objektif semptomlar genellikle gerçek bir reaksiyonu belirtir ve genellikle BYT'yi durdurmak için bir endikasyondur.

4. Besin yükleme testleri için aydınlatılmış onam formu örneği



KURUM ADI
VE
KURUM LOGOSU

Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
tarafından önerilen
Aydınlatılmış Onam Formu



BESİN YÜKLEME TESTİ İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM (RIZA) BELGESİ

HASTANIN

Adı ve Soyadı : _____
 Kayıt (protokol) numarası : _____
 Doğum tarihi (gün/ay/yıl) : _____
 Adresi : _____
 : _____
 Telefon numarası : _____
 Başvuru tarihi : _____
 Hastalığın tanısı/ön tanısı : _____

Bu form KANUNİ YETERLİLİĞİ OLMAYAN HASTALAR İÇİN Hastanın Velisi / Yasal Vasisi tarafından, 14 yaşından küçük hastalarda (varsa) hem anne hem de babası tarafından doldurulacaktır.

SORUMLU HEKİMİN

Adı-Soyadı :
 Uzmanlık alanı :

BU FORM SİZE NEDEN VERİLDİ?

Başvuru nedeniniz olan şikayetleriniz değerlendirilmiş ve besin allerjisi/reaksiyonu ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Bu aşamaya kadar yapılmış olan tetkikleriniz sonucunda, tanının doğrulanması ve sorumlu besinlerin tespit edilmesi amacıyla “BESİN YÜKLEME TESTİ” uygulama gerekliliği doğmuştur.

Hastalığınızın tanısı için size önerilen tanı yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Bu formda sunulan açıklamaların amacı, sağlığınız ile ilgili konularda alınacak kararlara sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir.

Tanıya yönelik testin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme rıza göstermek ya da göstermemek tamamen sizin kararınıza bağlıdır.

Önerilen tanı testini kabul etmemeniz durumunda bu belgenin 3. bölümünü doldurmak zorundasınız.

Önerilen tanı testi için onam belgesini imzalarsanız bile; istediğiniz zaman bu onamınızı geri çekme hakkına sahipsiniz. Verdiğiniz onamı geri çekmeniz durumunda bu belgenin 4. bölümünü doldurmak zorundasınız.

Burada belirtilenlerden başka sorularınız varsa bunları yanıtlamak görevimizdir.

4. Besin yükleme testleri için aydınlatılmış onam formu örneği



KURUM ADI
VE
KURUM LOGOSU

Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
tarafından önerilen
Aydınlatılmış Onam Formu



BİRİNCİ BÖLÜM **BİLGİLENDİRME**

Besin yükleme testi nedir?

Besinlere bağlı allerjilerin/reaksiyonların tanısında, Allerji ve Klinik İmmünoloji uzmanı hekimler tarafından uygulanması gereken bir tanı testidir.

Kimlere, ne amaçla uygulanır?

Tıbbi öykü ve tanıya yönelik tetkiklerle besinlere bağlı allerji/reaksiyon düşünülen hastalarda, sorumlu gıda ya da gıdaları tespit ederek, tedaviye yön vermek amacıyla uygulanır. Konusunda uzman bir hekim gözetiminde, hastane şartlarında uygulanır.

Hazırlık aşamasında neler yapılır?

Test uygulanacak hastaya 5-7 gün öncesinde sorumlu olduğu düşünülen besinleri içermeyen bir diyet verilir. Besin yükleme testini etkileyecek ilaçlar, bildirilen süreler öncesinde kullanılmamalıdır (bu ilaçların isimleri ve testten ne kadar süre önce kullanılmaması gerektiğini bildiren liste ektedir). Ayrıca listede yer alamayan ve başka nedenlerle kullanılan ilaçlar (bitkisel ürünler dahil) varsa, hekime eksiksiz olarak bildirilmelidir.

Test nasıl uygulanır?

Daha objektif ve doğru sonuçlar elde etmek için test edilecek besinler, başka besinlerin içine karıştırılarak belli zaman aralıklarıyla küçük dozlardan başlayarak giderek artan dozlarda ağız yoluyla verilir.

Test nasıl sonlandırılır?

İki durum sözkonusudur: 1. Herhangi bir reaksiyon gözlenmeksizin en sona aşamaya ulaşıldığında. 2. Herhangi aşamada beklenen belirtiler ortaya çıktığında.

Test uygulaması için ne kadar zaman ihtiyaç vardır ?

Besin yükleme testi en fazla 1 gün içinde tamamlanır. Ancak, test sonrasında, hekimin gerekli gördüğü durumlarda hasta belli bir süre klinikte gözlem altında tutulabilir.

Test sonuçları ne kadar sürede elde edilir?

Besine bağlı hastalığın türüne göre değişir: Uygulama yapılan gün ya da izleyen hafta içinde sonuçlar yorumlanır.

Test sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyonlar nelerdir?

Hafif reaksiyonlar: Vücutta yaygın kızarıklık, kaşıntı ve kabarıklıklar (kurdeşen, dabaz) şeklinde ortaya çıkar. Sistemik reaksiyonları çoğu hafif reaksiyonlardır.

Orta şiddette reaksiyonlar: Hafif reaksiyon bulguları ile birlikte gözlerde, burunda ve genizde kaşıntı, göz kapaklarında ve dudaklarda şişme, burun akıntısı, hışırtı, nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük gibi bulgular vardır.

Ağır reaksiyonlar: Yukarıda sayılan bulgularla birlikte kan basıncı (tansiyon) düşüklüğü ve şuur kaybı vardır. Çok nadir olarak hayatı tehdit eder nitelikte reaksiyonlar gelişebilir.

Testin hastaya sağlayacağı faydalar nelerdir ?

Besin allerji/reaksiyonlarını tamamen ortadan kaldıran tedavi yöntemi mevcut değildir. Reaksiyonlarının tekrarlamasını önleyecek tek yaklaşım, sorumlu besinin saptanması ve diyetten tamamen çıkartılmasıdır.

Test uygulanmaz ise hastaya getireceği kayıplar nelerdir?

Bu test uygulanmaz ise tek tedavi seçeneği olan “sorumlu besinden uzak kalma” (eliminasyon) yöntemi uygulanamaz. Bu test sonucunda, gereksiz besin kısıtlamaları da önlenmiş olur.

4. Besin yükleme testleri için aydınlatılmış onam formu örneği



KURUM ADI
VE
KURUM LOGOSU

Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
tarafından önerilen
Aydınlatılmış Onam Formu



İKİNCİ BÖLÜM

ONAM (RIZA GÖSTERME)

Yapılacak test konusunda yazılı bilgi aldım. Anlamakta güçlük çektiğim konuları sorumlu hekime sordum, sorularına yeterli ve anlayabileceğim tarzda cevaplar aldım. Test sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyon riskleri (beklenen ve istenmeyen durumlar) konusunda bilgilendirildim. Bu tanı yöntemini reddettiğim zaman sağlığımı tehdit edici başka hangi risklerin oluşabileceği, bu testin yerine uygulanabilecek başka bir tıbbi yöntemin bulunup bulunmadığı konusunda bilgilendirildim. Testin hazırlık ve uygulama aşamalarında bana düşen sorumlulukları öğrendim ve kabul ettim.

Bu “aydınlanmış onam formunda” tanımlananlar dışında yapılacak her hangi bir ilave girişimin, yalnızca sağlığıma yönelik ciddi zararların önlenmesi için uygulanabileceğini anlıyorum ve kabul ediyorum. **Besin yükleme testini** hiçbir baskı altında kalmadan kendi rızamla kabul ediyorum.

(Lütfen altı çizili bölümü VE adınızı ve soyadınızı el yazınız ile yazarak imzalayınız).

HASTANIN ADI VE SOYADI :

HASTANIN İMZASI : Tarih :

HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİNE ŞAHİTLİK EDEN KİŞİNİN

(Okur-yazar olmayan ya da görme özürülü hasta için bilgilendirmenin sözlü olarak gerçekleştirildiğine şahitlik eden kişinin)

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl)

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

BİLGİLENDİRİLMİYİ YAPAN HEKİMİN

Adı ve Soyadı :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

HEKİMİN ŞAHİDİ (KURUMDA GÖREVLİ BİR SAĞLIK PERSONELİ OLMASI ŞARTTIR)

Adı ve Soyadı :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

BU BÖLÜM KANUNİ YETERLİLİĞİ OLMAYAN HASTALAR İÇİN DOLDURULACAKTIR

(Hastanın Veli veya Yasal vasisi; 14 yaşından küçük hastalarda (varsa) **hem anne hem de babası tarafından** doldurulacaktır)

Kanuni veli /vasi Anne Baba

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl)

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

Kanuni veli / vasi Anne Baba

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl)

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

4. Besin yükleme testleri için aydınlatılmış onam formu örneği



KURUM ADI
VE
KURUM LOGOSU

Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
tarafından önerilen
Aydınlatılmış Onam Formu



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ÖNERİLEN TANI TESTİNİ REDDETME

Yapılacak test konusunda yazılı bilgi aldım. Anlamakta güçlük çektiğim konuları sorumlu hekime sordum, sorularıma yeterli ve anlayabileceğim tarzda cevaplar aldım. Test sırasında ortaya çıkabilecek reaksiyon riskleri (beklenen ve istenmeyen durumlar) konusunda bilgilendirildim. Bu tanı yöntemini reddettiğim zaman sağlığımı tehdit edici başka hangi risklerin oluşabileceği, bu testin yerine uygulanabilecek başka bir tıbbi yöntemin bulunup bulunmadığı konusunda bilgilendirildim. Testin hazırlık ve uygulama aşamalarında bana düşen sorumlulukları öğrendim ve kabul ettim.

Sağlığım açısından oluşabilecek tüm olumsuz etkiler ve risklerin farkında ve bilincinde olarak, hiçbir baskı altında kalmadan **Besin yükleme testi uygulanmasını KABUL ETMİYORUM.**

(Lütfen altı çizili bölümü VE adınız ve soyadınızı el yazınız ile yazarak imzalayınız).

HASTANIN ADI VE SOYADI :

HASTANIN İMZASI : Tarih :

HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİNE ŞAHİTLİK EDEN KİŞİNİN

(Okur-yazar olmayan ya da görme özürü hasta için bilgilendirmenin sözlü olarak gerçekleştirildiğine şahitlik eden kişinin)

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl)

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

BİLGİLENDİRİLMİYİ YAPAN HEKİMİN

Adı ve Soyadı :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

HEKİMİN ŞAHİDİ (KURUMDA GÖREVLİ BİR SAĞLIK PERSONELİ OLMASI ŞARTTIR)

Adı ve Soyadı :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

BU BÖLÜM KANUNİ YETERLİLİĞİ OLMAYAN HASTALAR İÇİN DOLDURULACAKTIR

(Hastanın Veli veya Yasal vasisi; 14 yaşından küçük hastalarda (varsa) **hem anne hem de babası tarafından** doldurulacaktır)

Kanuni veli /vasi Anne Baba

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl)

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

Kanuni veli /vasi Anne Baba

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl)

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl)

4. Besin yükleme testleri için aydınlatılmış onam formu örneği



KURUM ADI
VE
KURUM LOGOSU

Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
tarafından önerilen
Aydınlatılmış Onam Formu



DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

VERİLEN ONAMI GERİ ÇEKME

Bu formda tanımlanmış olan **besin yükleme testi** için ___ . ___ . 20_ tarihinde vermiş olduğum ONAMI, SAĞLIĞIM AÇISINDAN OLUŞABİLECEK TÜM OLUMSUZ ETKİLER VE RİSKLERİN FARKINDA VE BİLİNCİNDE OLARAK, HİÇBİR BASKI ALTINDA KALMADAN KENDİ RIZAMLA GERİ ÇEKİYORUM.

(Lütfen altı çizili bölümü VE adınızı ve soyadınızı el yazınız ile yazarak imzalayınız).

HASTANIN ADI VE SOYADI :

HASTANIN İMZASI : Tarih : ___ . ___ . ___

HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİNE ŞAHİTLİK EDEN KİŞİNİN

(Okur-yazar olmayan ya da görme özürli hasta için bilgilendirimin sözlü olarak gerçekleştirildiğine şahitlik eden kişinin)

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

BİLGİLENDİRİLMİYİ YAPAN HEKİMİN

Adı ve Soyadı :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

HEKİMİN ŞAHİDİ (KURUMDA GÖREVLİ BİR SAĞLIK PERSONELİ OLMASI ŞARTTİR)

Adı ve Soyadı :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

BU BÖLÜM KANUNİ YETERLİLİĞİ OLMAYAN HASTALAR İÇİN DOLDURULACAKTIR

(Hastanın Veli veya Yasal vasisi; 14 yaşından küçük hastalarda (varsa) hem anne hem de babası tarafından doldurulacaktır)

Kanuni veli /vasi Anne Baba

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

Kanuni veli /vasi Anne Baba

Adı ve Soyadı : Doğum tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___

Adresi ve Tlf :

İmzası : İmza Tarihi : (gün.ay.yıl) ___ . ___ . ___



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta : sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr



ISBN: 978-605-82019-7-2